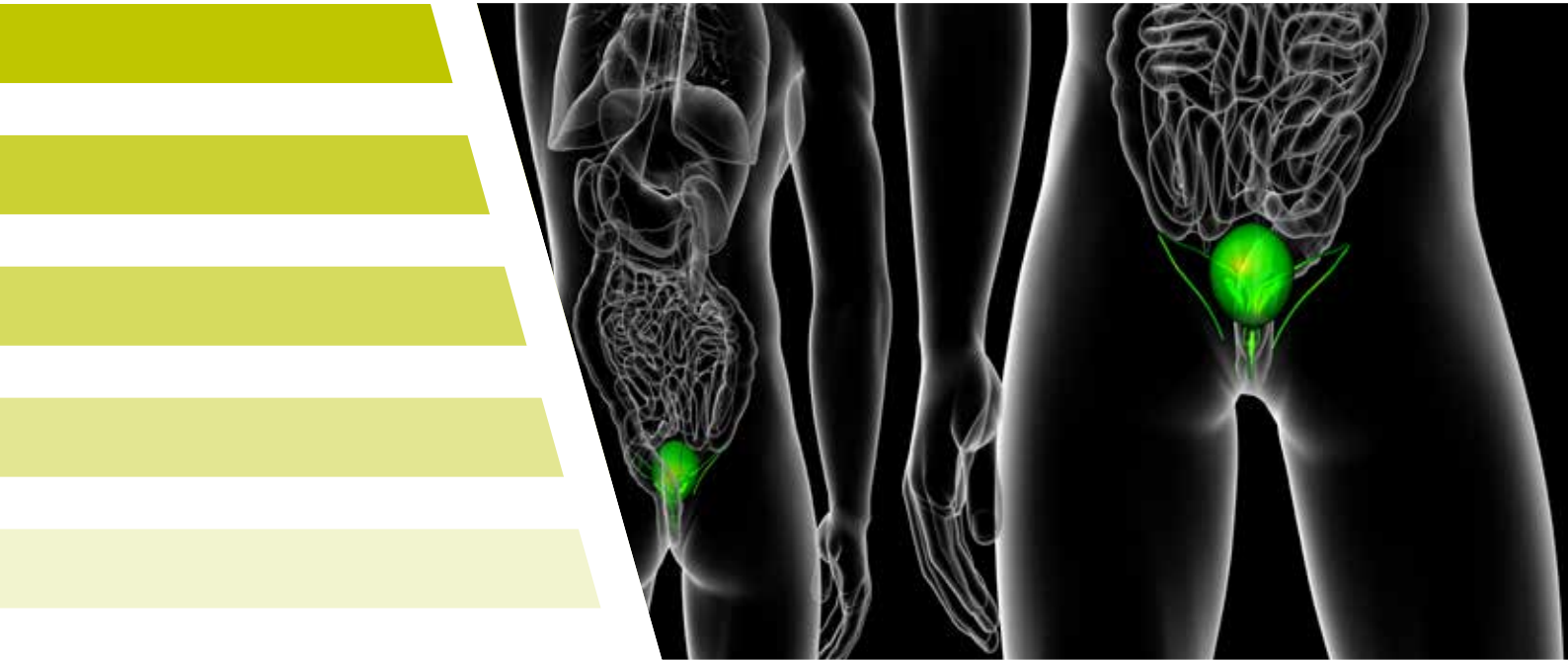


Linee Guida EAU sul Tumore Vescicale Muscolo-Invasivo e Metastatico



A cura del comitato SIU Linee Guida



Il Comitato Linee Guida SIU

Responsabile Ufficio Scientifico

G. Morgia

Coordinatore e Supervisore

F. Porpiglia

Linee Guida Oncologiche Vice Coordinatore

G. Novara

Linee Guida Non Oncologiche Vice Coordinatore

A. Salonia

Panel

T. Cai

M. A. Cerruto

L. Cormio

M. Madonia

P. Verze

A. Volpe

Linee Guida EAU sul Tumore Vescicale Muscolo-Invasivo e Metastatico



J.A. Witjes (*Chair*)

M. Bruins

E. Compérat

N.C. Cowan

G. Gakis

V. Hernández

T. Le Bret

A. Lorch

M.J. Ribal (*Vice-chair*)

A.G. van der Heijden

E. Veskimäe

Guidelines Associates:

E. Linares Espinós

M. Rouanne

Y. Neuzillet

R. Umbach

Traduzione a cura di:

Coordinatore:

V. Ficarra

Hanno collaborato:

A. Inferrera

V. Palumbo

M. Rossanese

PREFAZIONE

Caro Socio,

con grande piacere presentiamo le nuove Linee Guida (LG) della nostra Società, traduzione integrale autorizzata delle European Association of Urology (EAU) Guidelines 2018.

Come sai le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Esse permettono pertanto di “trasferire” nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca scientifica e aiutare il clinico nel processo decisionale. Disporre di sintetiche informazioni sul rationale delle varie opzioni disponibili fornisce al medico raccomandazioni di comportamento basate sulle migliori prove di efficacia scientifica disponibili in letteratura garantendo l’appropriatezza della propria pratica clinica pur nell’individualità delle scelte personali. Inoltre, poiché conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica, l’efficacia diventa propedeutica all’efficienza. Ciò significa porre le basi razionali per un’obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio in termini di denaro.

L’argomento “Linee Guida” ha inoltre acquisito maggiore importanza alla luce dei recenti cambiamenti legislativi introdotti dalla Legge Bianco-Gelli (8 marzo 2017, n. 24 - G.U. 17 marzo 2017, n.64), che proprio alle LG attribuisce un ruolo strategico nell’ambito della “*responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*”. Sinteticamente, la legge impone agli esercenti le professioni sanitarie di “*attenersi alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida (LG) pubblicate da enti/istituzioni pubblici o privati o società scientifiche iscritte in apposito elenco del Ministero*”.

Anche alla luce di questo nuovo scenario legislativo è nata l’esigenza, all’interno della Società Italiana di Urologia, di redigere nuove Linee Guida e inserire le stesse nel Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), in accordo con quanto indicato nella Legge Gelli.

In quest’ottica, il Comitato Esecutivo SIU ha istituito un Comitato Linee Guida (coordinato dal prof. Francesco Porpiglia), emanazione dell’Ufficio Scientifico (diretto dal prof. Giuseppe Morgia).

È apparsa subito logica e razionale la decisione di optare per la traduzione in lingua italiana -peraltro condizione indispensabile per l’inserimento delle stesse nel SNLG- delle LG EAU, edizione 2018.

La scelta è caduta sulle LG EAU per diversi motivi: in primo luogo queste LG sono il frutto di un processo metodologico sistematico, rigoroso, codificato e accettato dalla comunità scientifica. In secondo luogo le LG EAU sono già oggi uno degli strumenti più utilizzati dagli Urologi di tutta Europa, adottate da vari paesi come LG ufficiali nazionali.

Dal punto di vista metodologico, la forza di raccomandazione (“forte” o “debole”) è stata ottenuta valutando alcuni elementi chiave fra cui la qualità complessiva delle evidenze esistenti, l’importanza dell’effetto derivante dalla raccomandazione e la certezza dei risultati.

Il comitato LG ha identificato una serie di esperti responsabili della traduzione di ogni singolo capitolo, suddiviso per patologia in argomenti “oncologici” e “non oncologici”. Ciascun referente ha creato un gruppo di lavoro che si è occupato della traduzione del capitolo assegnato, evidenziando le possibili criticità dell’applicazione delle linee guida europee all’interno del nostro sistema sanitario.

Ciascun capitolo è stato poi rivisto, per competenza, dai vice-coordinatori (i proff. Andrea Salonia e Giacomo Novara) e dal coordinatore.

Il processo di traduzione è stato completato puntualmente e con elevati livelli qualitativi. D'altro canto l'inserimento di queste LG SIU nel Sistema Nazionale Linee Guida si è rivelato molto più complesso di quanto immaginato all'inizio del "percorso". Nel frattempo in fatti l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato il "*Manuale Metodologico per la produzione di Linee Guida di Pratica clinica*" e il "*Manuale operativo per l'inserimento di Linee Guida nel SNLG*". Tali pubblicazioni hanno messo in luce alcune criticità delle LG SIU che, pur eccellenti sul piano metodologico, non sono del tutto aderenti ai requisiti indicati dall'Istituto Superiore di Sanità. L'adeguamento delle LG SIU a questi requisiti è possibile, come previsto dallo stesso *Manuale*, utilizzando alcuni sistemi come il *Grade*, ma richiede uno sforzo notevole e il coinvolgimento di metodologi, medici legali, altre figure professionali (radioterapisti, oncologi) nonché di pazienti e caregivers. Inoltre le LG dovrebbero essere adattate alla realtà Italiana che, come noto, in ambito sanitario è molto variegata tanto da rendere difficile una standardizzazione delle indicazioni per la pratica clinica.

Il comitato LG pertanto, in accordo con il Comitato Esecutivo, ha optato per una richiesta di inserimento nel SNLG dilazionata nel tempo, più "ragionata" e certamente più limitata rispetto al corpus completo delle LG.

La SIU inoltre si è fatta carico (sono già programmati i primi incontri) di concordare una strategia "comune" con le altre Società Scientifiche urologiche e di altre discipline accreditate dal SNLG, in modo da evitare inutili e controproducenti duplicazioni di iniziative.

A rigore quindi le LG SIU non rispettano i requisiti indicati nell'art. 5 comma 3 della legge Gelli [...*le LG sono integrate nel SNLG...*] e non hanno, ad oggi, quindi quel "valore medico-legale" auspicato dal legislatore e dal Comitato all'inizio di questo percorso.

Tuttavia, la legge prescrive che in assenza di LG pubblicate nell'SNLG (e ad oggi nessuna LG urologica è inserita nel SNLG) si faccia riferimento alle "*buone pratiche clinico-assistenziali*", senza ulteriori chiarimenti. Se le LG qui presentate possano essere considerate "buone pratiche" sarà oggetto di studio da parte di un pool di medici legali che collaborano con SIU.

Nel frattempo, riteniamo che le LG SIU, frutto del lavoro di decine di professionisti della nostra Società, e il cui livello Scientifico è garantito da EAU, possano rappresentare un utile strumento nella "vita quotidiana" del clinico. Le abbiamo pertanto rese fruibili, consultabili e scaricabili dal sito web SIU in attesa che il loro "cammino" formale sia completato.

Buon lavoro!

Comitato Linee Guida – Prof Francesco Porpiglia
Ufficio Scientifico – Prof Giuseppe Morgia
Segretario Generale – Prof Walter Artibani
a nome del Comitato Esecutivo SIU

INDICE

1. INTRODUZIONE	09
1.1 Obiettivi e scopo	09
1.2 Composizione del gruppo di esperti	09
1.3 Pubblicazioni disponibili	09
1.4 Storia della pubblicazione e riassunto delle modifiche	09
1.4.1 Storia della pubblicazione	09
1.4.2 Riassunto delle modifiche	10
2. METODO	12
2.1 Identificazione dei dati	12
2.2 Peer-review	12
2.3 Obiettivi futuri	13
3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E PATOLOGIA	14
3.1 Epidemiologia	14
3.2 Eziologia	14
3.2.1 Fumo di tabacco	14
3.2.2 Esposizione professionale a prodotti chimici	15
3.2.3 Radioterapia	15
3.2.4 Dieta	15
3.2.5 Schistosomiasi vescicale e infezioni croniche delle vie urinarie	15
3.2.6 Sesso	16
3.2.7 Fattori genetici	16
3.2.8 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per l'epidemiologia e i fattori di rischio	16
3.3 Anatomia patologica	17
3.3.1 Gestione del campione della resezione transuretrale e della cistectomia	17
3.3.2 Anatomia patologica del tumore vescicale muscolo-invasivo	18
3.3.3 Linee guida per la gestione dei campioni neoplastici	18

4. SISTEMI DI STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE	19
4.1 Stadiazione patologica	19
4.2 Classificazione TNM	19
5. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA	21
5.1 Prima diagnosi	21
5.1.1 Sintomi	21
5.1.2 Esame obiettivo	21
5.1.3 Imaging della vescica	21
5.1.4 Citologia urinaria e marcatori urinari	21
5.1.5 Cistoscopia	22
5.1.6 Resezione transuretrale di tumori vescicali muscolo-invasivi	22
5.1.7 Seconda resezione	22
5.1.8 Tumore della prostata simultaneo	23
5.1.9 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la valutazione primaria di tumori vescicali presumibilmente invasivi	23
5.2 Imaging per la stadiazione di MIBC	23
5.2.1 Stadiazione locale di MIBC	24
5.2.1.1 MRI per la stadiazione locale della neoplasia vescicale invasiva	24
5.2.1.2 TC per la stadiazione locale di MIBC	24
5.2.2 Imaging per i linfonodi nel MIBC	24
5.2.3 Neoplasia delle vie urinarie superiore	24
5.2.3.1 Tomografia computerizzata con fase urografica	24
5.2.3.2 Risonanza magnetica con fase urografica	25
5.2.4 Metastasi a distanza in siti diversi dai linfonodi	25
5.2.5 Sviluppi futuri	25
5.2.6 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la stadiazione del tumore muscolo-invasivo della vescica	25
6. PROGnosi	27
6.1 Introduzione	27
6.2 MIBC e comorbilità	27
6.2.1 Valutazione delle comorbilità	27
6.2.2 Scale di comorbilità, classificazione del rischio anestesilogico e valutazione geriatrica	28
6.2.3 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per le scale di comorbilità	29
6.2.4 Marcatori prognostici	30
6.2.4.1 Localizzazione del tumore	30
6.2.4.2 Marcatori molecolari	30

7.1	Fallimento del trattamento della neoplasia vescicale non muscolo-invasiva	31
7.1.1	Carcinoma uroteliale non muscolo-invasivo di alto grado	31
7.1.2	Linee guida per il fallimento del trattamento della neoplasia vescicale non muscolo-invasiva	32
7.2	Chemioterapia neoadiuvante	32
7.2.1	Introduzione	32
7.2.2	Il ruolo dell'imaging e dei biomarcatori nell'identificare i pazienti responsivi	33
7.2.3	Riassunto dei dati disponibili	33
7.2.4	Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la chemioterapia neoadiuvante	34
7.3	Radioterapia pre- e post-operatoria nelle neoplasie vescicali muscolo-invasive	35
7.3.1	Radioterapia post-operatoria	35
7.3.2	Radioterapia pre-operatoria	35
7.3.2.1	Studi retrospettivi	35
7.3.2.2	Studi randomizzati	35
7.3.3	Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la radioterapia pre- e post-operatoria	36
7.4	Chirurgia radicale e derivazione urinaria	36
7.4.1	Rimozione della vescica con tumore	36
7.4.1.1	Introduzione	36
7.4.2	Tempi e ritardi della cistectomia	37
7.4.2.1	Indicazioni	37
7.4.3	Cistectomia radicale: tecnica e estensione	37
7.4.3.1	Tecniche di preservazione degli organi pelvici nell'uomo: outcome funzionali e oncologici	38
7.4.3.1.1	Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per le tecniche di preservazione della funzione sessuale negli uomini	40
7.4.3.2	Tecniche di preservazione degli organi pelvici nelle donne: risultati oncologici e funzionali	40
7.4.3.2.1	Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per le tecniche di preservazione sessuale nelle donne	41
7.4.3.3	Cistectomia laparoscopica/robot-assistita	41
7.4.3.3.1	Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la cistectomia laparoscopica/robot-assistita	43
7.4.4	Derivazioni urinarie dopo cistectomia radicale	44
7.4.4.1	Selezione del paziente e preparazione per la chirurgia	44
7.4.4.2	Differenti tipi di derivazioni urinarie	46
7.4.4.2.1	Ureterocutaneostomia	46
7.4.4.2.2	Derivazioni urinarie cutanee continenti	47
7.4.4.2.3	Derivazioni uretero-colica	47
7.4.4.2.4	Neovescica ortotopica	47

7.4.5	Morbilità e mortalità	48
7.4.6	Sopravvivenza	51
7.4.7	Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la cistectomia radicale e la derivazione urinaria	52
7.5	Tumori non resecabili	53
7.5.1	Cistectomia palliativa per carcinoma muscolo-invasivo della vescica	53
7.5.1.1	Linee guida per i tumori non resecabili	54
7.5.2	Terapia di supporto	54
7.5.2.1	Ostruzione delle vie urinarie superiori	54
7.5.2.2	Sanguinamento e dolore	54
7.6	Trattamenti con preservazione della vescica per malattia localizzata	55
7.6.1	Resezione transuretrale di neoplasia vescicale (TURB)	55
7.6.1.1	Linee guida per la resezione transuretrale della neoplasia vescicale	55
7.6.2	Radioterapia esterna (EBRT)	55
7.6.2.1	Riassunto delle evidenze e delle linee guida della radioterapia esterna	56
7.6.3	Chemioterapia	56
7.6.3.1	Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la chemioterapia per i tumori muscolo-invasivi	56
7.6.4	Trattamento multimodale con preservazione della vescica	57
7.6.4.1	Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la terapia multimodale della neoplasia vescicale muscolo-invasiva	58
7.7	Chemioterapia adiuvante	58
7.7.1	Linee guida per la chemioterapia adiuvante	60
7.8	Malattia metastatica	60
7.8.1	Introduzione	60
7.8.1.1	Fattori di Prognosi e decisioni terapeutiche	60
7.8.1.2	Comorbilità nella malattia metastatica	60
7.8.1.3	Non eleggibili per il cisplatino (non adatti)	60
7.8.2	Chemioterapia con un singolo agente	61
7.8.3	Chemioterapia di prima linea standard per pazienti idonei	61
7.8.4	Chemioterapia contenente Carboplatino per pazienti idonei	62
7.8.5	Chemioterapia combinata senza platino.	62
7.8.6	Chemioterapia per pazienti inadatti al cisplatino	62
7.8.7	Trattamento di seconda linea	62
7.8.8	Malattia a basso volume e chirurgia post chemioterapia	63
7.8.9	Trattamento delle metastasi ossee	63
7.8.10	Ruolo dell'immunoterapia	64
7.8.10.1	Immunoterapia di prima linea per pazienti non ammissibili per chemioterapia standard al cisplatino	64
7.8.10.2	Immunoterapia di seconda linea per pazienti ri-trattati con platino	64
7.8.11	Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la malattia metastatica	65

7.8.12	Biomarcatori	67
7.8.12.1	Raccomandazioni per l'uso di biomarcatori	67
7.9	Qualità della vita	68
7.9.1	Introduzione	68
7.9.2	Cistectomia radicale e derivazione urinaria	69
7.9.3	Terapia trimodale con risparmio della vescica	69
7.9.4	Cancro alla vescica non curabile o metastatico	69
7.9.5	Sintesi dell'evidenza e raccomandazioni per qualità della vita correlata alla salute	70
8.	FOLLOW-UP	71
8.1	Follow-up nel cancro alla vescica muscolo invasivo	71
8.2	Sede di recidiva	71
8.2.1	Recidiva locale	71
8.2.2	Recidiva a distanza	71
8.2.3	Recidive uroteliali	72
8.3	Schema temporale dei controlli	72
8.4	Follow-up di risultati funzionali e complicanze	73
8.5	Riassunto delle evidenze e raccomandazioni per le sedi specifiche delle recidive	74
9.	BIBLIOGRAFIA	75

1. INTRODUZIONE

1.1 – Obiettivi e scopo

Il gruppo di esperti per le Linee Guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) sul tumore muscolo-invasivo e metastatico della vescica (MIBC) ha preparato queste linee guida per aiutare gli urologi a valutare la gestione basata sulle evidenze del MIBC e ad incorporare raccomandazioni orientative nella loro pratica clinica.

Documenti separati sono disponibili per i tumori dell'alta via escrettrice [1], il tumore della vescica non muscolo-invasivo (TaT1 e carcinoma in situ) (NMIBC) [2], e il tumore primitivo dell'uretra [3].

E' necessario enfatizzare che le linee guida rappresentano le migliori evidenze disponibili ma seguire le raccomandazioni delle linee guida non sempre significa ottenere i migliori risultati. Le linee guida non possono mai sostituire l'esperienza clinica quando si prendono delle decisioni per il singolo paziente, ma spesso aiutano a concentrare le decisioni – anche prendendo in considerazione i valori personali e le preferenze/circostanze individuali dei pazienti.

Le linee guida non sono mandati e non pretendono di essere uno standard giuridico di cura.

1.2 – Composizione del gruppo di esperti

Il pannello delle linee guida EAU è costituito da un gruppo multidisciplinare e internazionale di clinici, tra cui urologi, patologi, radioterapisti e oncologi.

Tutti gli esperti coinvolti nella stesura di questo documento hanno presentato la dichiarazione di potenziali conflitti d'interesse, la quale può essere vista al sito EAU: <http://urowb.org/guideline/bladdercancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=panel>.

1.3 – Pubblicazioni disponibili

Un rapido documento di riferimento (linee guida tascabili) è disponibile, sia stampabile sia come applicazione per iOS e Android. Queste sono versioni abbreviate per la consultazione assieme al testo completo.

Molte pubblicazioni scientifiche sono disponibili (il lavoro più recente risale al 2017 [4]), così come diverse traduzioni di tutte le versioni delle linee guida EAU su MIBC. Tutti i documenti sono accessibili dal sito EAU: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.

1.4 – Storia della pubblicazione e riassunto delle modifiche

1.4.1 – Storia della pubblicazione

La EAU ha pubblicato le sue prime linee guida sul tumore della vescica nel 2000. Questo documento comprende sia i tumori vescicali superficiali (non muscolo-invasivi) che i MIBC. Dal momento che tale condizione richiede un trattamento differente, è stato deciso di dare a ciascuna condizione le proprie linee guida, portando alla pubblicazione delle prime linee guida sul MIBC nel 2004. Questo documento del 2018 rappresenta un ristretto aggiornamento della versione del 2017.

1.4.2 – Riassunto delle modifiche

Nuovi riferimenti rilevanti sono stati identificati attraverso una valutazione strutturata della letteratura e incorporati nei vari capitoli delle linee guida EAU su MIBC del 2018.

Le principali modifiche apportate alla stampa 2018 sono:

- Sezione 5.2 – Imaging per la stadiazione del MIBC. Questa sezione è stata allineata con le linee guida EAU sul tumore uroteliale dell'alta via escrettrice (UTUC) [1].

5.2.6 Riassunto delle evidenze e linee guida per la stadiazione del tumore vescicale muscolo-invasivo

Riassunto delle evidenze	LE
La diagnosi di neoplasia dell'alta via escrettrice si basa sulla tomografia assiale computerizzata urografica e ureteroscopia.	2

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Eseguire una tomografia computerizzata urografica per la stadiazione dell'alta via escrettrice.	Forte
Per la valutazione dell'alta via escrettrice, usare l'ureteroscopia diagnostica e biopsia solo nei casi in cui informazioni addizionali possono cambiare le decisioni sul trattamento.	Forte

- Sezione 7.4.3.1 – Tecniche di preservazione degli organi pelvici nell'uomo. La revisione sistematica (SR) su cui si basa questa sezione è stata pubblicata [5].
- Sezione 7.4.3.2 - Tecniche di preservazione degli organi pelvici nella donna. La revisione sistematica (SR) su cui si basa questa sezione è stata pubblicata [6].
- Sezione 7.6.4 – Trattamento multimodale di preservazione della vescica. Questa sezione è stata rivista, per includere nuovi dati, tuttavia, le raccomandazioni non sono cambiate.
- Sezione 7.8.10 – Ruolo dell'immunoterapia. Due sottosezioni addizionali sono state aggiunte e sono state incluse nuove raccomandazioni.

7.8.11 Riassunto delle evidenze e linee guida per la stadiazione del tumore vescicale metastatico

Riassunto delle evidenze	LE
L'inibitore di PD-1 pembrolizumab è stato approvato per i pazienti che hanno progressione di malattia durante, o dopo, la chemioterapia con platino sulla base di trial di III fase.	1b
L'inibitore di PD-1 nivolumab è stato approvato per i pazienti che hanno progressione di malattia durante, o dopo, la chemioterapia con platino sulla base di trial di II fase.	2a
L'inibitore di PD-1 pembrolizumab è stato approvato per i pazienti con neoplasia uroteliale in stadio avanzato o metastatico non candidabili a chemioterapia con cisplatino di prima linea sulla base di trial di II fase.	2a
L'inibitore di PD-1 atezolizumab è stato approvato per i pazienti con neoplasia uroteliale in stadio avanzato o metastatico non candidabili a chemioterapia con cisplatino di prima linea sulla base di trial di II fase.	2a

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Prima linea di trattamento per i pazienti non candidabili a cisplatino:	
Usare inibitori di checkpoint pembrolizumab o aterolizumab	Forte
Usare chemioterapia con combinazione di carboplatino	Debole
Trattamento di seconda linea	
Offrire inibitori di checkpoint pembrolizumab o aterolizumab ai pazienti che hanno progressione di malattia durante, o dopo chemioterapia con combinazione di platino per i metastatici. In alternativa, offrire un trattamento nell'ambito di una sperimentazione clinica.	Forte
Offrire inibitori di checkpoint nivolumab ai pazienti che hanno progressione di malattia durante, o dopo chemioterapia con combinazione di platino per i metastatici. In alternativa, offrire un trattamento nell'ambito di una sperimentazione clinica.	Forte
Trattamenti seguenti	
Offrire solo vinflunina ai pazienti per malattia metastatica come trattamento di seconda linea se l'immunoterapia o la chemioterapia di combinazione non è fattibile. In alternativa, offrire vinflunina come linea di trattamento successiva o offrire un trattamento nell'ambito di una sperimentazione clinica o delle migliori cure di supporto.	Debole

- Figura 7.2 – Flow chart per la gestione del tumore uroteliale metastatico, è stata completamente rivista.
- Capitolo 8 – Follow-up, è stato completamente rivisto.

2. METODO

2.1 – Identificazione dei dati

Per le linee guida su MIBC del 2018, sono state identificate nuove e rilevanti evidenze, raccolti e valutati attraverso una valutazione strutturata della letteratura.

È stata eseguita una ricerca bibliografica ampia e completa, che copre tutte le sezioni delle linee guida su MIBC. La ricerca è stata limitata alle pubblicazioni in lingua inglese. I database cercati includevano Medline, EMBASE e le librerie Cochrane, coprendo un intervallo di tempo tra il 5 aprile 2016 e il 2 giugno 2017. Un totale di 5961 visualizzazioni sono state identificate, recuperate e sottoposte a screening per rilevanza. Quarantuno nuove pubblicazioni sono state incluse nella stampa del 2018. La strategia dettagliata per la ricerca è disponibile online: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type=appendices-publications>.

Per l'edizione del 2018 delle Linee Guida EAU l'Ufficio Linee Guida è passato a una metodologia GRADE modificata su tutte le 20 linee guida [7,8]. Per ogni raccomandazione all'interno delle linee guida esiste un modulo online di valutazione della resistenza che affronta una serie di elementi chiave, vale a dire:

La qualità complessiva delle evidenze che esiste per le raccomandazioni, i riferimenti bibliografici usati in questo testo sono graduate secondo un sistema modificato da Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [9];

1. L'importanza dell'effetto (effetti individuali o combinati);
2. la certezza dei risultati (precisione, consistenza, eterogeneità e altri fattori correlati alla statistica o allo studio);
3. il bilancio tra obiettivi desiderati e non desiderati;
4. l'impatto dei valori e delle preferenze del paziente sull'intervento;
5. la certezza dei valori e delle preferenze del paziente.

Questi elementi chiave sono la base che il gruppo di esperti ha usato per definire la valutazione di resistenza di ciascuna raccomandazione. La forza di ogni raccomandazione è rappresentata dalle parole "forte" o "debole" [10]. La forza di ciascuna raccomandazione è determinata dall'equilibrio tra le conseguenze auspicabili e indesiderabili delle strategie di gestione alternative, la qualità delle prove (compresa la certezza delle stime) e la natura e la variabilità dei valori e delle preferenze dei pazienti. I moduli di valutazione della forza saranno disponibili online.

Ulteriori informazioni sono disponibili nella sezione Metodologia generale di questa stampa e online sul sito web di EAU; <http://www.uroweb.org/guideline/>.

2.2 – Peer-review

Non sono state fatte peer-review separate per l'edizione 2018 delle Linee Guida EAU sul MIBC.

2.3 – Obiettivi futuri

Argomenti considerati per l'aggiornamento 2019 delle Linee Guida sul MIBC:

- una revisione sistematica sull'impatto che hanno le diverse varianti istologiche sugli outcome del tumore della vescica;
- una revisione sistematica sul volume per centro e sugli outcome della chirurgia per il tumore della vescica muscolo-invasivo;
- la diagnosi differenziale per l'ematuria.

3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E PATOLOGIA

3.1 – Epidemiologia

Il tumore della vescica è il settimo tumore più comunemente diagnosticato nella popolazione maschile di tutto il mondo, mentre sale all'undicesimo posto quando sono considerati assieme i due sessi [11]. In tutto il mondo, il tasso d'incidenza standardizzato per età (per 100000 persone/anni) è di 9.0 per gli uomini e 2.2 per le donne [11]. In Europa, il tasso d'incidenza standardizzato per età è 19.1 per gli uomini e 4.0 per le donne [12]. In Europa, il più alto tasso d'incidenza standardizzato per età è stato riportato in Belgio (31 negli uomini e 6.2 nelle donne) e il più basso in Finlandia (18.1 negli uomini e 4.3 nelle donne) [11,12].

Nel mondo, il tasso di mortalità per neoplasia della vescica, standardizzato per età (100000 persone/anni) era di 3.2 negli uomini e 0.9 nelle donne nel 2012 [11,12]. L'incidenza e la mortalità del tumore della vescica cambiano ampiamente tra i diversi stati a causa di differenti fattori di rischio, differenti capacità di rilevamento e di diagnosi, e differenti possibilità terapeutiche. La variabilità è, comunque, in parte dovuta anche alla diversa metodologia usata negli studi e dalla qualità di raccolta dei dati [13,14].

L'incidenza e la mortalità della neoplasia vescicale sono diminuite in alcuni registri, possibilmente riflettendo un minor impatto degli agenti causali [14,15].

Approssimativamente il 75% dei pazienti si presenta con una malattia confinata alla mucosa (stadio Ta, carcinoma in situ CIS) o alla submucosa (stadio T1). Nei pazienti più giovani (<40 anni) questa percentuale è anche più alta [16]. I pazienti con TaT1 e CIS hanno un'alta prevalenza a causa della sopravvivenza a lungo termine e un minor rischio di mortalità cancro-specifica rispetto ai tumori T2-4 [12,13,17].

3.2 – Etiologia

3.2.1 – Fumo di tabacco

Il fumo di tabacco è il più conosciuto fattore di rischio per neoplasia della vescica, essendo responsabile del 50-65% dei casi negli uomini e del 20-30% dei casi delle donne [18]. Un nesso causale tra l'esposizione al fumo di tabacco e il tumore è stato documentato in studi dove possibilità, pregiudizi e confondimento possono essere esclusi con ragionevole sicurezza [19].

L'incidenza di tumore vescicale è direttamente correlata con la durata del fumo e il numero di sigarette fumate al giorno [20]. Una meta-analisi comprendente 216 studi osservazionali sul fumo di sigaretta e il tumore pubblicati tra il 1961 e il 2003, e le stime di rischio raggruppate per tumore della vescica, hanno dimostrato una significativa associazione sia per i fumatori attuali che per quelli precedenti [21]. Recentemente, l'incremento della stima di rischio per i fumatori attuali rispetto ai non fumatori ha suggerito che potrebbe esserci stato un cambiamento nella composizione delle sigarette [18]. Un'immediata riduzione del rischio di tumore è stata osservata tra chi smette di fumare. La riduzione è di circa il 40% da uno a quattro anni dalla sospensione del fumo e del 60% dopo 25 anni dalla sospensione [20]. Incoraggiare le persone a smettere di fumare significherebbe ridurre l'incidenza di tumore della vescica ugualmente negli uomini e nelle donne.

3.2.2 – Esposizione professionale a prodotti chimici

L'esposizione professionale è il secondo più importante fattore di rischio per neoplasia della vescica. I casi correlati al lavoro spiegano il 20-25% di tutti i casi di tumore della vescica ed è probabile che si verifichi in occupazioni in cui vengono utilizzati coloranti, gomme, tessuti, vernici, pelli e sostanze chimiche [22]. Il rischio di tumore della vescica dovuto all'esposizione professionale alle ammine aromatiche cancerogene è significativamente maggiore dopo 10 anni o più di esposizione; il periodo medio di latenza solitamente supera i 30 anni [23, 24]. Gli studi di popolazione hanno stabilito che l'attribuzione professionale per neoplasia della vescica negli uomini sia del 7,1%, mentre nessuna attribuzione di questo tipo era riconoscibile per le donne [13, 25].

3.2.3 – Radioterapia

Una percentuale aumentata di neoplasie vescicale secondarie è stata riportata dopo radioterapia esterna (EBRT) per neoplasia ginecologiche, con un rischio relativo di 2-4 [26]. In uno studio di coorte, il rapporto d'incidenza standardizzato per neoplasia vescicale insorta dopo prostatectomia radicale (PR), EBRT, brachiterapia (BT), e EBRT-BT erano rispettivamente di 0,99, 1,42, 1,10 e 1,39, in confronto alla popolazione generale americana [27].

Recentemente è stato proposto che i pazienti che hanno ricevuto radioterapia (RT) per il cancro alla prostata con modalità moderne come la radioterapia a intensità modulata (IMRT) possono avere tassi più bassi di neoplasie secondarie della vescica e del retto [28]. Tuttavia, poiché dati di follow-up più lunghi non sono ancora disponibili, e poiché la neoplasia vescicale richiede un lungo periodo di sviluppo, i pazienti trattati con radiazioni e con una lunga aspettativa di vita sono a più alto rischio di sviluppare una neoplasia vescicale [28].

3.2.4 – Dieta

Molti fattori dietetici sono stati considerati correlati al tumore della vescica; tuttavia, la relazione rimane ancora controversa. Lo studio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) è uno studio multicentrico di coorte, attualmente in corso, disegnato per valutare la relazione tra dieta, stile di vita, fattori ambientali e tumore. Tale studio non ha identificato una relazione tra neoplasia vescicale e introito di liquidi, consumo di carne rossa, frutta e verdura, e solo di recente ha descritto un'associazione tra assunzione di flavonoidi e lignani e il rischio di neoplasia vescicale, in particolare per forme più aggressive [29].

3.2.5 – Schistosomiasi vescicale e infezioni croniche delle vie urinarie

La schistosomiasi vescicale è la seconda infezione parassitaria più frequente dopo la malaria, con circa 600 milioni di persone esposte all'infezione in Africa, Asia, Sud America, e Caraibi [30]. C'è una relazione ben definita tra schistosomiasi e carcinoma uroteliale della vescicale, che può progredire verso il carcinoma squamoso (SCC), comunque, un miglior controllo della malattia sta facendo ridurre l'incidenza di SCC della vescica nelle zone endemiche come l'Egitto [31, 32].

Allo stesso modo, il carcinoma squamoso invasivo è stato correlato alla presenza di un'infezione cronica delle vie urinarie (UTI) diversa dalla schistosomiasi. Una diretta associazione tra neoplasia vescicale e UTI è stata osservata in molti studi caso-controllo, i quali hanno riportato un rischio aumentato di due volte di neoplasia vescicale nei pazienti con UTI ricorrenti. Tuttavia, alcuni di questi risultati potrebbero essere attribuiti a bias di richiamo [33].

3.2.6 – Sesso

Sebbene il sesso maschile sia più incline a sviluppare una neoplasia vescicale rispetto alle donne, quest'ultime si presentano con una malattia in uno stadio più avanzato e hanno tassi di sopravvivenza peggiori. Una meta-analisi comprendente circa 28000 pazienti ha mostrato che il sesso femminile ha una peggior sopravvivenza (hazard ratio [HR]: 1,20; 95% CI: 1,09-1,32) rispetto al sesso maschile dopo cistectomia radicale [34]. Tale dato è stato anche presentato in una analisi descrittiva a livello nazionale basata su 27773 pazienti austriaci. Dopo la loro analisi gli autori hanno scoperto che la sopravvivenza cancro-specifica (CSS) era identica per i tumori pT1 in entrambi i sessi, mentre le donne hanno una peggior CSS in entrambi i gruppi d'età (<70 anni e ≥70 anni) per neoplasie in stadio più avanzato [35]. Tuttavia questa maggiore mortalità è discutibile quando entrambi i sessi ricevono la stessa terapia. In uno studio di popolazione dell'Ontario Cancer Registry che ha analizzato tutti i pazienti con neoplasia vescicale trattati con cistectomia radicale o RT tra il 1994 e il 2008, non sono state trovate differenze nella sopravvivenza globale (OS), mortalità e risultati tra maschi e femmine dopo una terapia radicale [36].

Uno studio di popolazione del MarketScan database suggerisce che una possibile spiegazione per una sopravvivenza peggiore nella popolazione femminile è che quest'ultime hanno un ritardo nella diagnosi maggiore che nell'uomo, poiché la diagnosi differenziale nella donna comprende patologie che sono più frequenti delle neoplasie vescicali [37].

Inoltre, differenze nella prevalenza del tumore vescicale nei due sessi potrebbe essere dovuto ad altri fattori oltre al fumo e all'esposizione chimica. In un ampio studio prospettico di coorte, la menopausa è associata con un incremento del rischio di neoplasia vescicale, anche dopo aggiustamenti per lo stato di fumatore. Questi risultati suggeriscono che le differenze nei livelli di estrogeni e androgeni tra uomini e donne potrebbero essere responsabili di alcune differenze nella prevalenza di neoplasia vescicale nei due sessi [38-40].

3.2.7 – Fattori genetici

Ci sono evidenze crescenti che fattori genetici e la familiarità possono influenzare l'incidenza di neoplasia vescicale. La relazione tra storia familiare di tumore e rischio di neoplasia vescicale è stata studiata in uno studio spagnolo che ha dimostrato che la storia familiare di cancro nei parenti di primo grado era associata ad un aumentato rischio di BC; l'associazione diventa più forte nei pazienti più giovani. L'esposizione ambientale condivisa è stata riconosciuta come un fattore potenzialmente confondente [41]. Studi recenti hanno rilevato la suscettibilità genetica a loci indipendenti, che sono associati al rischio di BC [42].

Studi sull'associazione genome-wide (GWAS) di BC hanno identificato diversi loci di suscettibilità associati al rischio di BC [43, 44].

3.2.8 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per l'epidemiologia e i fattori di rischio

Riassunto delle evidenze	LE
Nel mondo, la neoplasia vescicale è l'undicesimo tumore più diagnosticato	2a
Molti fattori di rischio correlati alla diagnosi di tumore vescicale sono stati identificati	3
L'esposizione attiva e passiva al fumo di sigaretta continua ad essere il principale fattore di rischio, mentre è diminuita l'incidenza correlata all'esposizione	2a

L'aumentato rischio di sviluppare una neoplasia vescicale nei pazienti sottoposti a radioterapia esterna (EBRT), brachiterapia (BT), o a una combinazione di EBRT e BT deve essere tenuta in considerazione durante il follow-up. Poiché il tumore della vescica richiede del tempo per svilupparsi, i pazienti radiotrattati in giovane età sono ad elevato rischio e vanno seguiti attentamente nel tempo.	3
--	---

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Consigliare i pazienti di smettere di fumare	Forte
Informare i lavoratori nei luoghi potenzialmente a rischio dell'effetto cancerogeno di un vario numero di sostanze, del tempo dell'esposizione e del periodo di latenza. Sono raccomandate misure protettive.	Forte

3.3 – Anatomia patologica

3.3.1 – Gestione del campione della resezione transuretrale e della cistectomia

Nella resezione transuretrale (TUR), se possibile, dovrebbe essere preso un campione congelato dal tumore e dalla parete vescicale apparentemente normale. Campioni separati dovrebbero essere presi da aree superficiali e profonde del tumore e inviate al laboratorio di anatomia patologica separatamente, nel caso in cui i risultati vadano ad incidere sul programma di trattamento. Se vengono prelevate biopsie casuali della mucosa piatta, ogni campione bioptico della mucosa piatta deve essere inviato separatamente.

Nella cistectomia radicale, la fissazione della vescica dovrebbe essere fatto il più velocemente possibile. L'anatomopatologo deve aprire il campione dall'uretra alla cupola vescicale e fissarlo. In alcune circostanze tale procedura potrebbe essere svolta anche dall'urologo. Nel campione di una cistectomia di una donna, la lunghezza del segmento uretrale rimosso in un unico pezzo con il campione dovrebbe essere verificato, preferibilmente dal chirurgo urologo [45].

La gestione del campione dovrebbe seguire le regole generali come pubblicato da un gruppo di collaborazione tra urologi e patologi [46, 47]. Deve essere sottolineato che può essere molto difficile confermare la presenza di una neoformazione tumorale nell'esame macroscopico del campione di una cistectomia dopo TUR o chemioterapia, e quindi dovrebbero essere incluse tutte le aree retratte o ulcerate.

E' obbligatorio studiare l'uretra, gli ureteri, la prostata negli uomini e i margini [48]. Nella cistectomia con preservazione dell'uretra; il livello di sezione dell'uretra, la completa inclusione della prostata, specialmente all'apice (nell'uomo), e l'inclusione completa del collo vescicale e la quantità di uretra adiacente, utero e cupola vaginale (nella donna) dovrebbero essere chinati e documentati.

Tutti i campioni di linfonodi (LN) dovrebbero essere forniti nella loro totalità, in contenitori chiaramente etichettati. In caso di dubbi, o differenziazione adiposa dei LN, l'intero campione deve essere incluso. I linfonodi dovrebbero essere contati e misurati su strati, l'estensione capsulare e la percentuale d'invasione linfonodale dovrebbe essere riportata così come l'embolizzazione vascolare [49,50]. In caso di interessamento metastatico del grasso periviscerale senza reali strutture linfonodali (capsula, seno sottocapsulare), questa localizzazione dovrebbe essere tuttavia considerata come N+.

Una meta-analisi indica che la densità di LN è una variabile predittiva indipendente degli outcome clinici (HR OS: 1,45; 95%, intervallo di confidenza [CI]: 1,11-1,90) [51].

I margini positivi nel tessuto adiposo pelvico (margini dei tessuti molli) dovrebbero essere chinati dal patologo per la valutazione. I margini positivi diminuiscono il CSS nei casi di pN0M0 UC [52].

In rari casi, un esame estemporaneo può essere d'aiuto nella strategia di trattamento. Un recente studio ha confermato l'affidabilità dell'esame estemporaneo di LN otturatori, ma altri studi sono necessari per confermare questi risultati [53].

3.3.2 – Anatomia patologica del tumore vescicale muscolo-invasivo

Nel MIBC tutti i casi sono carcinomi uroteliali di alto grado. Per questo motivo, nessuna informazione prognostica può essere fornita sulla base del grado [54]. Comunque, l'identificazione di alcuni sottotipi morfologici può essere importante per ragioni prognostiche e decisioni sul trattamento [55, 56]. Recentemente, un aggiornamento del grading dell'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO) è stato pubblicato [57] comunque, quanto riportato in queste linee guida fa riferimento alla classificazione WHO del 2004 [58]. Attualmente sono utilizzate le seguenti differenziazioni:

1. carcinoma uroteliale (più del 90% dei casi);
2. carcinoma uroteliale con parziale differenziazione squamosa e/o ghiandolare [59,60];
3. carcinoma uroteliale micropapillare e microcistico;
4. variante nested [61] (comprende una larga varietà);
5. linfoepitelioma;
6. plasmacitoide, cellule giganti, signet ring, diffuso, indifferenziato;
7. alcuni carcinomi uroteliali con differenziazione trofoblastica;
8. carcinomi a piccole cellule [62];
9. carcinomi sarcomatoidi.

3.3.3 – Linee guida per la gestione dei campioni neoplastici

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Riportare la profondità dell'invasione (categorie pT2a e pT2b, pT3a e pT3b o pT4)	Forte
Riportare i margini con particolare attenzione al margine radiale, prostata, uretere, uretra e grasso peritoneale e utero e cupola vaginale	
Riportare il numero di linfonodi, il numero di linfonodi positivi e l'invasione extralinfonodale	
Riportare l'invasione di vasi ematici e linfatici e l'estensione extralinfonodale	
Riportare la presenza di carcinoma in situ	

4. SISTEMI DI STADIAZIONE E CLASSIFICAZIONE

4.1 – Stadiazione patologica

Per la stadiazione, la classificazione Tumore, Linfonodi, Metastasi (TNM) (2017, VIII edizione) è raccomandata [63]. L'invasione dei vasi ematici e linfatici e l'infiltrazione dei LN ha un valore prognostico indipendente [64, 65]. Sembra che la categoria pN è strettamente collegata al numero di linfonodi studiati dal patologo [63]. Nuovi marcatori prognostici sono sotto studio (vedi la Sezione 6.2.4 Marcatori Prognostici).

4.2 – Classificazione TNM

La classificazione TNM per i tumori maligni è il metodo più usato per classificare l'estensione del tumore [55-57, 63, 66] (Tabella 4.1).

Tabella 4.1: classificazione TNM per i tumori della via urinaria [63].

T – Tumore primitivo	
Tx	Il tumore primitivo non può essere valutato
T0	Non evidenza di tumore primitivo
Ta	Carcinoma papillare non-invasivo
Tis	Carcinoma in situ “tumore piatto”
T1	Tumore invade il tessuto connettivo sottoepiteliale
T2	Tumore invade la tonaca muscolare
T2a	Tumore invade lo strato muscolare superficiale (strato interno)
T2b	Tumore invade lo strato muscolare profondo (strato esterno)
T3	Tumore invade il grasso perivescicale
T3a	microscopicamente
T3b	macroscopicamente (massa extravescicale)
T4	Tumore invade uno degli organi seguenti: prostata, vescichette seminali, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale
T4a	Tumore invade la prostata, vescichette seminali, utero o vagina
T4b	Tumore invade la parete pelvica o addominale
N – Linfonodi regionali	
Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo della pelvi (ipogastrici, otturatorî, iliaci esterni o presacrali)
N2	Metastasi multiple in linfonodi regionali della pelvi (ipogastrici, otturatorî, iliaci esterni o presacrali)
N3	Metastasi ai linfonodi iliaci comuni

M – Metastasi a distanza

M0 Non metastasi a distanza

M1a Non linfonodi regionali

M1b Altre metastasi a distanza

5. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

5.1 – Prima diagnosi

5.1.1 – Sintomi

L'ematuria asintomatica è il più comune disturbo presentato. Altri segni clinici comprendono urgenza, disuria, aumentata frequenza minzionale, e nei tumori in stadio più avanzato, dolore pelvico e sintomi dovuti a ostruzione del tratto urinario.

5.1.2 – Esame obiettivo

L'esame obiettivo dovrebbe comprendere la palpazione rettale e vaginale bimanuale. Una massa pelvica palpabile può essere trovata nei pazienti con tumore localmente avanzato. Inoltre, l'esplorazione bimanuale in anestesia dovrebbe essere effettuata prima e dopo la resezione transuretrale della vescica (TURB), al fine di valutare se c'è una massa palpabile o se il tumore è fisso alla parete pelvica [67, 68]. Comunque, considerando la discrepanza tra l'esplorazione bimanuale e lo stadio pT dopo cistectomia (11% di sovrastadiazione clinica e 31% di sottostadiazione clinica), un po' di cautela è suggerita nell'interpretazione dell'esplorazione bimanuale [69].

5.1.3 – Imaging della vescica

I pazienti con una neof ormazione vescicale identificata con una qualsiasi tecnica di imaging dovrebbero fare una cistoscopia, biopsia e/o resezione per una diagnosi istologica e per la stadiazione.

5.1.4 – Citologia urinaria e marcatori urinari

L'esame delle urine da minzione spontanea o da lavaggio vescicale per le cellule tumorali ha elevata sensibilità per i tumori di alto grado (LE: 3) ed è un utile indicatore per le neoplasie di alto grado o CIS.

Comunque, una citologia urinaria positiva può essere dovuta a un qualsiasi tumore uroteliale localizzato ovunque nel tratto urinario. La valutazione dei campioni citologici può essere alterata dalla bassa resa cellulare, infezioni delle vie urinarie, calcoli o instillazioni intravesicali, ma per i lettori esperti, la specificità supera il 90% [70,71] (LE: 2b). Tuttavia, un citologico negativo non esclude un tumore. Non ci sono marcatori urinari specifici per la diagnosi di neoplasia vescicale invasiva [72].

- Un sistema di reporting standardizzato che ridefinisce le categorie diagnostiche citologiche urinarie è stato pubblicato nel 2016 dal Paris Working Group [73]:
- adeguatezza del campione urinario (Adequacy);
- Negativo per carcinomi uroteliali di alto grado (Negative);
- Cellule uroteliali atipiche (AUC);
- Sospetto per carcinomi uroteliale di alto grado (Suspicious);
- Carcinoma uroteliale di alto grado (HGUC);
- Neoplasia uroteliale di basso grado (LGUN).

5.1.5 – Cistoscopia

Ultimamente, la diagnosi di BC è fatta sulla base della cistoscopia e dell'esame istologico sul tessuto resecato. Se una neoplasia vescicale fosse stata identificata in modo inequivocabile da studi di imaging, come una tomografia computerizzata (CT), una risonanza magnetica (MRI), o un'ecografia (US), la cistoscopia diagnostica potrebbe essere omessa e il paziente può procedere direttamente alla TURB per la diagnosi istologica. Attualmente, non ci sono evidenze su un ruolo della fotodinamica (PDD) nella diagnosi standard di tumore della vescica invasivo.

Un'attenta descrizione di quanto visto alla cistoscopia è necessario. Questo dovrebbe includere una descrizione della sede, dimensioni, numero e aspetto (papillare o solido) del tumore, così come una descrizione di ogni anomalia della mucosa [29]. E' raccomandato l'uso di uno schema della vescica.

L'uso di PDD potrebbe essere considerato se fosse presente un tumore T1 di alto grado, per identificare un CIS associato. La presenza di un CIS può portare a modificare il piano di trattamento (vedi la Sezione 7.1). La diagnosi fotodinamica è altamente sensibile per la determinazione di CIS, ma in mani esperte, il tasso di falsi positivi risulta simile a quelli con una cistoscopia a luce bianca [65, 74].

5.1.6 – Resezione transuretrale di tumori vescicali muscolo-invasivi

L'obiettivo della TURB è di consentire la diagnosi istopatologica e la stadiazione, che richiede l'inclusione del muscolo della vescica nelle biopsie di resezione.

La strategia di resezione dipende dalle dimensioni del tumore. Tumori piccoli (diametro < 1 cm) possono essere resecati en bloc, dove il campione deve contenere l'intero tumore più una parte della parete vescicale sottostante includendo il muscolo. Neoformazioni più grandi è necessario resecarle separatamente, includendo la parte esofitica della neoformazione, la parete vescicale sottostante con il muscolo detrusore, e i bordi dell'area di resezione. Almeno la parte più profonda della resezione deve essere mandata all'anatomopatologo in una provetta separata per consentire loro di fare una diagnosi corretta. Nei casi in cui viene presa in considerazione la RT e si deve escludere un CIS, è possibile utilizzare PDD [75].

L'interessamento dell'uretra prostatica e dei dotti negli uomini con neoplasia vescicale è stato riportato. L'esatto rischio non noto, ma sembra essere più alto se il tumore è localizzato al trigono o al collo vescicale, in presenza di un CIS, e in caso di neoformazioni multiple [76, 77] (LE: 3). L'interessamento dell'uretra prostatica può essere determinato sia al momento della prima TURB o su una sezione a freddo durante l'uretrocistoscopia. Una sezione a freddo ha un valore predittivo negativo più alto ed è più accurata [78, 80].

5.1.7 – Seconda resezione

Nel caso di tumore vescicale non muscolo-invasivo di alto grado, malattia residua è osservata nel 33-53% dei pazienti [81-87]. Al fine di ridurre il rischio di sottostadiazione [82,83], una seconda TURB è spesso richiesta per determinare la strategia futura di trattamento.

La diagnosi di tumore dell'uretra prima della cistectomia o una sezione uretrale positiva all'estemporanea porta all'uretrectomia e quindi esclude una neovescica. Se indicata, nei maschi, la sezione uretrale al congelatore deve essere eseguita sul campione della cistoprostatectomia proprio sotto il collo vescicale e nelle donne sul limite inferiore del collo vescicale.

5.1.8 – Tumore della prostata simultaneo

Il cancro della prostata si riscontra nel 25-46% dei pazienti sottoposti a cistectomia per BC [88,89]. L'impatto sulla sopravvivenza è sconosciuto, ma l'impatto sul trattamento chirurgico è limitato.

5.1.9 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la valutazione primaria di tumori vescicali presumibilmente invasivi

(Per informazioni generali sulla valutazione dei tumori della vescica, consultare le linee guida EAU sul tumore alla vescica non invasivo-muscolare [2]).

Riassunto delle evidenze		LE
Attualmente, decisioni sul trattamento non possono essere basate su marcatori molecolari		3

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Descrivere tutti i reperti macroscopici del tumore (sede, dimensioni, numero e aspetto) e ogni anomalia della vescica durante la cistoscopia. Usare uno schema della vescica.	Forte
Eseguire una biopsia dell'uretra in caso di tumore del collo vescicale, quando è presente o si sospetta un CIS, quando c'è una citologia positiva senza evidenza di neoformazioni in vescica, o quando sono presenti anomalie dell'uretra prostatica.	Forte
Eseguire una biopsia al momento della seconda resezione, se non sono state fatte biopsie durante la procedura iniziale.	Forte
Nelle donne che vengono successivamente sottoposte a ricostruzione con neovesica ortotopica, ottenere informazioni (inclusa una valutazione istologica) del collo vescicale e dei margini dell'uretra, prima o al momento della cistoscopia	Forte
Specificare il grado, la profondità dell'invasione tumorale e se la lamina propria e il tessuto muscolare sono presenti nel campione.	Forte

5.2 – Imaging per la stadiazione di MIBC

Il trattamento e la prognosi del MIBC è determinato dallo stadio e dal grado del tumore [90,91]. Nella pratica clinica, la TC e la MRI sono le tecniche d'imaging usate. Lo scopo di usare l'imaging per la stadiazione del MIBC è di determinare la prognosi e di fornire informazioni per aiutare nella selezione del trattamento. La stadiazione del tumore deve essere accurata in modo tale da assicurare la corretta scelta del trattamento. I parametri di imaging richiesti per la stadiazione di MIBC sono:

- estensione dell'invasione locale del tumore;
- diffusione del tumore ai linfonodi;
- diffusione del tumore alle vie urinarie superiori (UUT) e ad altri organi (ad esempio fegato, polmoni, scheletro, peritoneo, pleura e ghiandola surrenalica).

5.2.1 – Stadiazione locale di MIBC

Sia la TC che la MRI possono essere usate per definire l'invasione locale, ma entrambe non sono capaci di diagnosticare accuratamente l'invasione microscopica del grasso perivescicale (T2 vs. T3) [92]. Il fine principale della TC e della MRI è in ogni caso di identificare la malattia T3b o superiore.

5.2.1.1 – MRI per la stadiazione locale della neoplasia vescicale invasiva

La risonanza magnetica ha una risoluzione di contrasto dei tessuti molli superiore rispetto alla TC, ma una risoluzione spaziale più scadente. Negli studi condotti prima della disponibilità della TC multidetettore, la MRI è stata riportata come più accurata nella valutazione locale. L'accuratezza della MRI per la stadiazione del tumore primitivo varia dal 73% al 96% (media 85%). Questi valori erano 10-33% (media 19%) più alti di quelli ottenuti con la CT [93]. La MRI con perfusione di contrasto dinamico (DCE) può aiutare nel differenziare il tumore vescicale dal tessuto circostante o valutare la reazione post-biopsia, poiché il contrasto del tumore avviene prima che nella parete vescicale normale, a causa della neovascolarizzazione [94-96].

Nel 2006, è stato stabilito un legame tra l'uso di mezzi di contrasto a base di gadolino e la fibrosi sistemica nefrogenica (NFS), la quale può comportare la morte o una fibrosi sistemica severa e debilitante. I pazienti con funzione renale alterata sono a rischio di sviluppare NSF e dovrebbero essere evitati mezzi di contrasto non-ionici lineari basati sul gadolinio (gadodiamide, gadopentetato dimeglumina e gadoversetamide). Dovrebbero essere usati mezzi di contrasto macrociclici stabili (gadobutrolo, acido gadoterico e gadoteridolo). La TC con mezzo di contrasto che usa mezzi iodati potrebbe essere considerata un'alternativa [97] (LE: 4).

5.2.1.2 – TC per la stadiazione locale di MIBC

I vantaggi della TC includono l'alta risoluzione spaziale, breve tempo d'acquisizione, copertura più ampia in un'unica presa di respiro e più bassa suscettibilità ai fattori variabili del paziente. La TC non è capace di distinguere tra lo stadio Ta – T3a, ma è utile nell'identificare l'invasione del grasso perivescicale (T3b) e negli organi adiacenti. L'accuratezza della TC nel determinare l'estensione extravescicale del tumore varia dal 55% al 92% [98] e aumenta con l'avanzare dello stadio di malattia [99].

5.2.2 – Imaging per i linfonodi nel MIBC

La valutazione delle metastasi linfonodali basata unicamente sulla dimensione è limitata dall'incapacità sia della TC che della RMN di identificare metastasi in linfonodi di dimensioni normali o minimamente ingranditi. La sensibilità nel determinare le metastasi linfonodali è bassa (48-87%). Anche la specificità è bassa perché l'aumento di volume dei linfonodi può essere dovuto a una patologia benigna. Tuttavia, la TC e la MRI mostrano risultati simili nel determinare le metastasi linfonodali in molti tumori primitivi della pelvi [100-105]. Linfonodi pelvici > 8 mm e linfonodi addominali > 10 mm nel diametro massimo assiale, identificati con la TC o la MRI, dovrebbero essere valutati come un aumento patologico [106,107]. Attualmente, non ci sono evidenze che supportino un uso routinario della tomografia ad emissione di positroni (PET) nella stadiazione dei linfonodi da BC, tuttavia tale metodica è stata valutata con risultati differenti in piccoli trials prospettici [108-111].

5.2.3 – Neoplasia delle vie urinarie superiore

5.2.3.1 – Tomografia computerizzata con fase urografica

La tomografia computerizzata con fase urografica ha la più alta accuratezza diagnostica tra le tecniche d'imaging disponibile [112]. La sensibilità dell'Uro-TC per UTUC è 0,67-1 e la specificità è di 0,93-0,99 [113].

L'acquisizione rapida di sezioni sottili consente immagini isotropiche ad alta risoluzione che possono essere visualizzate su più piani per facilitare la diagnosi senza perdita di risoluzione. Le "lesioni piatte" epiteliali senza effetto massa o ispessimento uroteliale generalmente non sono visibili con la TC.

L'idronefrosi secondaria è associata con una malattia avanzata e risultati oncologici bassi [114,115]. La presenza di linfonodi aumentati di volume è altamente predittiva di metastasi da UTUC [116].

5.2.3.2 – Risonanza magnetica con fase urografica

La risonanza magnetica con fase urografica è indicata nei pazienti che non possono eseguire Uro-TC, solitamente quando le radiazioni o i mezzi di contrasto iodati sono controindicati [117]. La sensibilità della MR urografica è 0,75 dopo iniezione di mezzo di contrasto per tumori < 2 cm [117]. L'uso della MR urografica con contrasti a base di gadolino dovrebbe essere limitata a pazienti con funzione renale gravemente danneggiata (clearance della creatinina < 30 mL/min), per il rischio di NSF. L'Uro-TC è generalmente preferita alla MR urografica per la diagnosi e stadiazione di UTUC.

5.2.4 – Metastasi a distanza in siti diversi dai linfonodi

Prima di qualsiasi trattamento curativo, è essenziale valutare la presenza di metastasi a distanza. La TC e la MRI sono le tecniche d'imaging di scelta per identificare metastasi polmonari [118] e epatiche [119] rispettivamente. Le metastasi scheletriche e cerebrali sono rare al momento della presentazione di una neoplasia vescicale invasiva. Pertanto, una scansione ossea e un'ulteriore immagine del cervello non vengono indicate di routine a meno che il paziente non abbia sintomi o segni specifici che suggeriscano metastasi ossee o cerebrali [120,121]. La MRI è molto più sensibile e specifica per la diagnosi di metastasi ossee rispetto alla scintigrafia ossea [122,123] (LE: 2b).

5.2.5 – Sviluppi futuri

La letteratura scientifica suggerisce che la PET-TC con fluorodesossiglucosio (FDG) potrebbe avere un potenziale uso clinico per la stadiazione di BC metastatico [124,125], ma non esiste ancora un consenso. I risultati di ulteriori studi sono attesi prima che possa essere fatta una raccomandazione. Recentemente, è stato pubblicato il primo studio che mostra la superiorità dell'imaging pesato in diffusione (DWI) rispetto alle immagini pesate in T2 e la DCE MRI per valutare la risposta terapeutica alla chemioterapia di induzione contro MIBC [126]. L'alta specificità di DWI indica che è utile nel predire con accuratezza una risposta istopatologica completa, consentendo una migliore selezione del paziente per i protocolli di conservazione della vescica. Sono attesi i risultati di studi prospettici.

5.2.6 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la stadiazione del tumore muscolo-invasivo della vescica

Riassunto delle evidenze	LE
L'imaging come parte della stadiazione del tumore della vescica muscolo-invasivo (MIBC) fornisce informazioni per la prognosi e per aiutare nella selezione del trattamento più appropriato.	2b
Attualmente ci sono dati insufficienti sull'uso dell'imaging pesato in diffusione (DWI) e la tomografia computerizzata ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET/TC) nel MIBC per consentire di formulare una raccomandazione.	
La diagnosi di carcinoma uroteliale dell'alta via si basa sulla tomografia computerizzata con fase urografica e l'ureteroscopia.	2

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Nei pazienti con un MIBC confermato, usare la tomografia computerizzata (TC) del torace, addome e pelvi come forma ottimale per la stadiazione.	Forte
Eseguire la TC con fase urografica per la valutazione e la stadiazione delle vie urinarie superiori.	Forte
Per la valutazione delle vie urinarie superiori, usare l'ureteroscopia diagnostica e la biopsia solo nei casi dove le informazioni aggiuntive andranno a modificare la decisione sul trattamento.	Forte
Usare la risonanza magnetica con fase urografica quando la TC con urografia è controindicata per motivi legati alla somministrazione di mezzo di contrasto o alla dose di radiazioni.	Forte
Usare la TC o la risonanza magnetica (MRI) per la stadiazione della progressione locale o della malattia metastatica nei pazienti dove è considerato un trattamento radicale.	Forte
Usare la TC per la diagnosi di metastasi polmonari. La tomografia computerizzata e la MRI sono generalmente equivalenti per diagnosticare la malattia locale e le metastasi a distanza in addome.	Forte

6. PROGNOSI

6.1 – Introduzione

Il trattamento e la prognosi per MIBC è principalmente determinata dallo stadio del tumore primitivo e dei linfonodi [91]. Il referto patologico darà informazioni sul tipo istologico, l'invasione linfovascolare, la presenza di CIS, i margini positivi e l'estensione linfonodale. Nella pratica clinica, la TC e la MRI sono le metodiche d'immagine usate.

6.2 – MIBC e comorbidità

Le complicanze legate alla cistectomia radicale possono essere direttamente correlate alle comorbidità pre-esistenti così come all'intervento chirurgico, l'anastomosi intestinale, o alla derivazione urinaria. Una significativa parte della letteratura ha valutato l'utilizzo dell'età come fattore prognostico per la RC [127,129].

L'età avanzata è stata identificata come un fattore di rischio per le complicanze da RC, tuttavia l'età cronologica è meno importante dell'età biologica. Altri fattori di rischio per morbidità includono una pregressa chirurgia addominale, malattia extravesicale e una pregressa RT [130]. Il sesso femminile, un elevato indice di massa corporea (BMI) e livelli bassi di albumina pre-operatoria sono associati con un tasso elevato di ernia parastomiale [131].

Una bassa albumina sierica preoperatoria è anche associata a compromissione della cicatrizzazione delle ferite, complicanze gastrointestinali e una diminuzione della sopravvivenza libera da recidiva e della sopravvivenza globale dopo RC [132,133]. Pertanto, potrebbe essere utilizzato come biomarker prognostico per i pazienti sottoposti a RC.

6.2.1 – Valutazione delle comorbidità

Rochon et al. hanno dimostrato che la valutazione delle comorbidità è un miglior indicatore dell'aspettativa di vita nel MIBC rispetto all'età del paziente [134]. La valutazione aiuta a identificare le condizioni mediche che potrebbero interferire o avere un impatto sul trattamento, l'evoluzione e la prognosi del MIBC [135].

L'importanza di valutare lo stato di salute generale prima di raccomandare e procedere con la chirurgia è stato sottolineato da Zietman et al., che hanno dimostrato un'associazione tra comorbidità e risultati avversi patologici e di sopravvivenza dopo RC [136]. Risultati simili erano stati trovati per l'impatto delle comorbidità sulla mortalità cancro-specifica e da altre cause in un'analisi del rischio concorrente basato sulla popolazione di > 11260 pazienti dal registro Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). L'età comporta il maggior rischio di morte per altre cause ma non incrementa la morte cancro-specifica, mentre lo stadio di tumore localmente avanzato era il peggior predittore per il decremento della CSS [137]. Stratificando i pazienti più anziani secondo il loro profilo di rischio usando un approccio multidisciplinare aiuterà nella selezione dei pazienti che molto probabilmente possono beneficiare della chirurgia radicale e ottimizzare i risultati del trattamento [138]. Sfortunatamente, la maggior parte delle serie che valutano RC non includono indici di comorbidità nella valutazione del paziente.

6.2.2 – Scale di comorbidità, classificazione del rischio anestesilogico e valutazione geriatrica

Una varietà di scale di comorbidità sono state sviluppate [139]; sei di queste sono state validate [140-145] (LE: 3). Il Charlson Comorbidity Index (CCI) va da 0 a 30 in base all'importanza della comorbidità descritta a quattro livelli e calcolata dagli operatori sanitari sulla base delle cartelle cliniche dei pazienti. Lo score è stato profondamente studiato nei pazienti con BC ed è stato visto che è un fattore prognostico indipendente per la mortalità perioperatoria [146,147], la mortalità globale [148], e la mortalità cancro-specifica [149-152]. Solo la versione corretta per età del CCI è correlata sia con la mortalità cancro-specifica che con altre cause di morte [153]. Il CCI corretto per età (Tabella 6.1) è il più usato indice di comorbidità nel cancro per stimare la sopravvivenza a lungo termine ed è semplice da calcolare [154].

Tabella 6.1: Calcolo del Charlson Comorbidity Index

Numero di punti	Condizione
1	60 anni
	Infarto del miocardio
	Insufficienza cardiaca
	Insufficienza vascolare periferica
	Malattia cerebrale
	Demenza
	Malattia cronica polmonare
	Malattie del tessuto connettivo
	Malattia ulcerosa
	Epatopatia lieve
	Diabete
2	70 anni
	Emiplegia
	Malattia renale da moderata a severa
	Diabete con danno d'organo
	Tumori di altri organi
3	80 anni
	Malattia epatica da moderata a severa
4	90 anni
5	> 90 anni
6	Metastasi solide
	AIDS

Interpretazione

1. Calcolare il Charlson Comorbidity Score o Indice= i
 - a. Aggiungi allo score comorbilità lo score età
 - b. Totale indicato come " i " nel calcolo della probabilità di Charlson (vedi sotto). i = somma del punteggio di comorbilità al punteggio di età
2. Calcolare la probabilità di Charlson (mortalità a 10 anni= Y)
 - c. Calcolare $Y = 10^{(i \times 0.9)}$
 - d. Calcolare $Z = 0.983^Y$ (dove Z è la sopravvivenza a 10 anni)

La valutazione dello stato di salute dei pazienti oncologici deve essere integrato dalla misura del loro livello di attività. Extermann et al. hanno dimostrato che non c'è correlazione tra morbilità e livello di attività concorrenziale [155]. Lo score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) e l'indice di Karnofsky sono stati validati per misurare l'attività del paziente [156] (LE: 3).

Il Performance score è correlato con la OS del paziente dopo la RC [151] e la chemioterapia palliativa [157-159].

Secondo una conferenza di consenso del National Institutes of Health, lo scopo della valutazione geriatrica standardizzata (SGA) è quello di scoprire, descrivere e spiegare i numerosi problemi degli anziani, catalogare le proprie risorse e punti di forza, valutare le esigenze di servizi individuali e sviluppare un piano di cura coordinato. L'SGA può essere eseguita tramite diversi protocolli. Questi protocolli differiscono nella completezza della ricerca diagnostica. Il protocollo più completo è il Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) [160] che è adattato alla cura dei pazienti oncologici [161]. In BC, la CGA è stata utilizzata per adattare la chemioterapia con gemcitabina in pazienti anziani con BC avanzato precedentemente non trattati [162].

6.2.3 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per le scale di comorbilità

Riassunto delle evidenze	LE
L'età cronologica è di limitata rilevanza.	3
Potrebbe essere d'aiuto uno score sulla comorbilità sviluppato in particolare per la valutazione dei pazienti con diagnosi di neoplasia vescicale.	3

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Decidere sulla base dello stadio del tumore e delle comorbilità tra un trattamento con preservazione della vescica e la cistectomia radicale nei pazienti anziani con neoplasia vescicale invasiva	Forte
Valutare le comorbilità con uno score validato, ad esempio il Charlson Comorbidity Index. L'American Society of Anesthesiologists score non dovrebbe essere usato in questo scenario (vedi la sezione 7.4.4.1)	Forte

6.2.4 – Marcatori prognostici

6.2.4.1 – Localizzazione del tumore

Un tumore localizzato al trigono vescicale è stato visto essere associato con un rischio aumentato di metastasi linfonodali (OR 1,83 95% CI: 1,11-2,99) e una diminuita sopravvivenza (OR 1,68; 95% CI: 1,11-2,55) [90].

6.2.4.2 – Marcatori molecolari

Le prestazioni degli attuali marcatori prognostici patologici disponibili in commercio indicano la pertinenza di includere marcatori prognostici molecolari nella pratica clinica [163], ma finora pochissimi studi hanno affrontato questo argomento. Allo stato attuale, esistono prove insufficienti per raccomandare l'uso standard del marcatore prognostico p53 nella malattia muscolo-invasiva ad alto rischio, in quanto non produrrà dati sufficienti su cui basare il trattamento in un singolo paziente [164].

Le pubblicazioni recenti hanno dimostrato quattro gruppi principali di molecole per BC:

- BC basale con i gruppi basale e claudin low-type;
- BC luminale con i sottotipi luminale e p53-like.

Il gruppo basale, che può avere aspetti sarcomatoidi e mostrare una iperespressione del recettore 3 per il fattore di crescita epidermico (EGFR3), è chemiosensibile, il tipo luminale mostra una iperespressione del recettore 3 per il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR3), il recettore per il fattore di crescita epidermico (ERBB2↑ and ERBB3), ed è resistente alla chemioterapia [55,56,165].

Nel 2014, il progetto Cancer Genome Atlas (TCGA) in BC ha riportato l'analisi genomica integrata dei primi 131 pazienti MIBC, identificando i geni che sono mutati in una proporzione significativa di BC, molti dei quali non erano stati precedentemente segnalati [166]. Studi di profiling hanno anche riportato su pannelli di biomarcatori convalidati che predicono la prognosi e possono essere utilizzati per identificare i pazienti che possono beneficiare di una terapia più aggressiva [167]. Nei prossimi anni, l'espansione della conoscenza della carcinogenesi BC potrebbe cambiare la nostra gestione della malattia.

7. GESTIONE DELLA MALATTIA

7.1 – Fallimento del trattamento della neoplasia vescicale non muscolo-invasiva

7.1.1 – Carcinoma uroteliale non muscolo-invasivo di alto grado

Nel 2015 il gruppo European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha presentato due nuovi nomogrammi basati su due grandi trials di fase III con un follow-up mediano di 7,4 anni. Questi hanno dimostrato che con uno o tre anni di mantenimento con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG), il rischio di progressione a cinque anni era di 19,3% per i tumori T1HG [168]. Le metanalisi hanno dimostrato che la terapia con BCG previene il rischio di recidiva di tumore [169] e il rischio di progressione [170,171] ma finora, non sono stati mostrati significativi vantaggi nella sopravvivenza globale e cancro-specifica, quando confrontati in assenza di terapia endocavitaria [170-172]. Le Linee Guida EAU su NMIBC presentano dati a sostegno della cistectomia in pazienti selezionati con NMIBC.

Ampie serie su cistectomia mostrato un rischio di sottostadiazione nei tumori TaT1 del 35-62%. Ciò può essere causato dalla presenza di tumori persistenti o ricorrenti a causa dell'omissione in una seconda TURB o di RE-TURB e dell'assenza di terapia neoadiuvante [173-175]. La seconda TURB identifica tumori > T2 nel 10-20% dei pazienti [176,177].

La progressione verso MIBC è stato mostrato che significativamente riduce la CSS. In una revisione di 19 trials comprendenti 3088 pazienti, la CSS dopo progressione da NMIBC a MIBC era del 35%, che è significativamente peggiore rispetto ai pazienti con MIBC senza storia di NMIBC. Sebbene tutti gli studi riportino questi dati, un recente studio retrospettivo canadese ha mostrato che anche i pazienti con progressione hanno avuto un risultato leggermente migliore [178]. La malattia di alto grado T1 rimane una malattia pericolosa, che sottolinea la necessità di raccomandare un precoce trattamento radicale, come ad esempio la cistectomia radicale, in caso di fallimento della terapia endocavitaria [2,179].

Secondo le Linee Guida EAU su NMIBC, è ragionevole proporre la RC immediata ai pazienti con neoplasia non muscolo-invasiva che sono ad alto rischio di progressione [180-182]. Fattori di rischio sono uno dei seguenti:

- tumore T1;
- tumori di alto grado/G3;
- CIS;
- Tumori multipli, recidivi e grandi (> 3 cm) Ta G1G2 (tutte le condizioni devono essere presenti in questo punto).
- Sottogruppi ad alto rischio sono:
 - T1G3/alto grado associati con un concomitante CIS vescicale;
 - Multiplo e/o grande T1G3/HG e/o recidivo T1G3/alto grado;
 - T1G3/alto grado con CIS in uretra prostatica;
 - Carcinoma uroteliale con istologia inusuale;
 - Invasione linfovaskolare;
 - Fallimento BCG.

Sebbene la percentuale di pazienti con TaT1 primitivo e l'indicazione a cistectomia nei TaT1 non è specificata nelle grandi serie di cistectomia, il tasso di sopravvivenza libera da malattia a 10 anni è dell'80% e simile a quello della TURB o della terapia di mantenimento con BCG [2,174,183,184] (LE: 3).

La cistectomia radicale è fortemente raccomandata anche nei pazienti con tumori refrattari al BCG, definiti nelle linee guida NMIBC come:

- Ogni volta che viene identificato un tumore muscolo-invasivo durante il follow-up;
- Se a tre mesi è presente un tumore papillare non muscolo-invasivo di alto grado;
- Se sia a tre e sei mesi si trova un CIS (senza un concomitante tumore papillare);
- Se insorge un tumore di alto grado durante la terapia con BCG [185];
- Recidiva di alto grado dopo BCG (recidiva di alto grado/G3 [WHO 1973/2004] dopo completamento del mantenimento con BCG, a discapito di una iniziale risposta).

I pazienti con recidiva entro due anni dalla prima TURB più terapia con BCG hanno un risultato migliore dei pazienti che hanno già una malattia muscolo-invasiva, indicando che la cistectomia dovrebbe essere fatta alla prima recidiva, anche nelle malattie non muscolo-invasive [186] (LE: 3).

Sono ora disponibili diverse strategie di preservazione della vescica; immunoterapia, chemioterapia, terapia assistita da device, e terapia di combinazione [187]. Comunque, l'esperienza è limitata e trattamenti diversi dalla RC devono essere considerati oncologicamente inferiori al momento attuale [187].

7.1.2 – Linee guida per il fallimento del trattamento della neoplasia vescicale non muscolo-invasiva

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Discutere un trattamento radicale immediato in tutti i tumori T1 ad alto rischio di progressione (ad esempio, alto grado, multifocale, carcinoma in situ, e dimensioni del tumore, come sottolineato delle Linee Guida EAU sul tumore della vescica non muscolo-invasivo).	Forte
Offrire un trattamento radicale a tutti i pazienti T1 nei quali è fallita la terapia endocavitaria.	Forte

7.2 – Chemioterapia neoadiuvante

7.2.1 – Introduzione

Il trattamento standard per i pazienti con MIBC è la RC. Tuttavia, RC offre una sopravvivenza a cinque anni solo a circa il 50% dei pazienti [175,188-191]. Per migliorare questi risultati, è stata utilizzata la chemioterapia neoadiuvante fin dal 1980 [192,193].

Ci sono molti vantaggi e svantaggi nel somministrare una chemioterapia prima di pianificare una chirurgia definitiva in un paziente con un carcinoma uroteliale della vescica muscolo-invasivo e una malattia cN0M0:

- La chemioterapia viene somministrata al più presto, quando si prevede che il carico di micrometastasi sia basso.
- Potenziale riflesso della chemiosensibilità in vivo.
- La tollerabilità della chemioterapia e la compliance del paziente si considera che siano migliori prima della cistectomia.
- I pazienti potrebbero rispondere alla NAC e mostrare un quadro anatomopatologico favorevole, determinato principalmente dall'ottenere un pT0, pN0 e margini chirurgici negativi.

- Ritardare la cistectomia potrebbe compromettere l'esito nei pazienti non chemiosensibili [194,195], sebbene gli studi pubblicati sugli effetti negativi del posticipare la cistectomia includano solo pazienti non pretrattati. Non ci sono trials indicanti che un ritardo nella chirurgia, dovuto alla NAC, abbia un impatto negativo sulla sopravvivenza.
- La chemioterapia neoadiuvante sembra non incidere sulle morbilità della chirurgia. In un trial randomizzato è stata osservata la stessa distribuzione delle complicanze post-operatorie di grado 3-4 nei due gruppi di trattamento [196]. Nei trials Nordici combinati (n=620), NAC non ha avuto un grave effetto negativo sulla percentuale di cistectomie eseguibili. La frequenza di cistectomia era dell'86% nel gruppo di studio e 87% nel gruppo di controllo, il 71% aveva ricevuto tutti e tre i cicli di chemioterapia [197].
- La stadiazione clinica basata sulla palpazione bimanuale, la CT o la MRI può spesso sovra e sottostadiare e ha un'accuratezza diagnostica solo del 70% [198,199]. L'overtreatment è una possibile conseguenza negativa.
- La chemioterapia adiuvante dovrebbe essere usata solo nei pazienti eleggibili per una chemioterapia di combinazione con cisplatino; altre combinazioni (o monoterapie) sono inferiori nei BC metastatici e non sono state completamente testate in ambito neoadiuvante [196,200-212].

7.2.2 – Il ruolo dell'imaging e dei biomarcatori nell'identificare i pazienti responsivi

Dati provenienti da piccoli studi d'imaging, finalizzati a identificare i pazienti responsivi trattati con NAC, suggeriscono che la risposta dopo due cicli di trattamento è correlata al risultato. Finora, né PET, CT, né MRI convenzionale o DCE MRI possono prevedere con precisione la risposta [213-216]. Inoltre, la definizione di malattia stabile dopo due cicli di NAC è ancora da stabilire. Per identificare la progressione durante NAC, l'imaging è stato usato in molti centri, nonostante la mancanza di prove a sostegno.

Per i responsivi alla NAC, specialmente in quelli con una risposta completa (pT0 N0), il trattamento ha il miglior impatto su OS [217]. I principali svantaggi sono l'overtreatment dei non-responsivi e i pazienti non nella popolazione target (cioè pazienti senza micrometastasi). L'identificazione pre-operatoria dei responder basata sul profilo molecolare del tumore nei campioni di TURB può guidare l'uso del NAC [218,219] (vedere la Sezione 7.8.12 - Biomarcatori).

7.2.3 – Riassunto dei dati disponibili

Diversi studi randomizzati di fase III indirizzano verso un potenziale beneficio sulla sopravvivenza nella somministrazione di NAC, con risultati conflittuali [196,200-209,220-225]. Le principali differenze nei disegni degli studi erano il tipo di chemioterapia (cioè solo cisplatino o una chemioterapia di combinazione) e il numero di cicli somministrati. I pazienti devono essere idonei per il cisplatino. Poiché questi studi differivano considerevolmente per il numero di pazienti, le caratteristiche del paziente (ad esempio gli stadi clinici T inclusi) e il tipo di trattamento definitivo offerto (cistectomia e / o RT), il raggruppamento dei risultati non era possibile.

Tre metanalisi sono state considerate per stabilire se la NAC prolunga la sopravvivenza [210-212]. In una metanalisi, pubblicata nel 2005 [212], con dati aggiornati sui pazienti di undici studi randomizzati (n = 3.005), è stato dimostrato un significativo beneficio sulla sopravvivenza in favore della NAC. Rispetto alla metanalisi del 2005, la più recente metanalisi pubblicata nel 2016 ha incluso quattro studi randomizzati addizionali e ha usato i risultati aggiornati da tre grandi studi randomizzati, il Nordic I, Nordic II e lo studio BA06 30894 (n=427 nuovi pazienti e informazioni aggiornate su 1596 pazienti). I risultati di questa analisi confermano i dati precedentemente pubblicati e mostrano un 8% assoluto di miglioramento nella sopravvivenza a 5 anni con un numero di pazienti da trattare di 12,5 [226].

Lo studio combinato Nordic ha mostrato un beneficio assoluto dell'8% nella sopravvivenza a cinque anni e dell'11% del sottogruppo T3, traducendo in nove pazienti necessari da trattare [195]. Solo la chemioterapia di combinazione con cisplatino con almeno un agente chemioterapico addizionale ha determinato un reale beneficio terapeutico [210,212]; i regimi testati erano metotrexate, vinblastina, adriamicina (epirubicina) più cisplatino (MVA(E) C), cisplatino, metotrexate più vinblastina (CMV), cisplatino e metotrexate (CM), cisplatino/adriamicina, cisplatino/5-fluorouracile (5_FU), e carboplatino, metotrexate, vinblastina (CarboMV).

Regimi chemioterapici più moderni come ad esempio gemcitabina/cisplatino hanno mostrato simili tassi di pT0/pT1 rispetto a metotrexate, vinblastina, adriamicina più cisplatino (MVAC) nelle più recenti serie retrospettive e nelle analisi di dati raggruppate, ma non sono state usate in trial randomizzati controllati (RCTs) [227-230]. L'analisi aggiornata del più grande studio randomizzato di fase III [200] con un follow-up mediano di otto anni ha confermato i risultati precedenti e ha fornito alcuni dati addizionali interessanti:

- Riduzione del 16% del rischio di morte;
- Un miglioramento della sopravvivenza a dieci anni dal 30% al 36% con CMV neoadiuvante;
- Benefici per quanto riguarda le metastasi a distanza;
- nessun beneficio per il controllo locoregionale e la sopravvivenza libera da malattia locoregionale (DFS), con l'aggiunta di CMV neoadiuvante indipendente dal trattamento definitivo.

La presenza di micrometastasi si suppone essere bassa nei tumori più piccoli (T2) rispetto ai tumori più estesi (T3b-T4b). I tumori allo stadio T4 sono soggetti a un grado più elevato di sottostima clinica perché i depositi linfonodali macrometastatici sono più spesso rilevati nei campioni dopo cistectomia [197]. I dati supportano l'uso di NAC nel sottogruppo tumorale T2b-T3b (precedente classificazione T3) e hanno mostrato un modesto, ma sostanziale, miglioramento nella sopravvivenza a lungo termine e un significativo downstaging [217].

7.2.4 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la chemioterapia neoadiuvante

Conclusioni	LE
La chemioterapia neoadiuvante ha i suoi limiti nella selezione del paziente, il continuo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche e di nuove combinazioni di chemioterapia.	3
La chemioterapia neoadiuvante di combinazione contenete cisplatino migliora la sopravvivenza globale (OS) (8% a cinque anni).	1a
Il trattamento neoadiuvante nei responsivi e specialmente nei pazienti che hanno mostrato una risposta completa (pT0N0) ha un maggior impatto su OS.	2
Attualmente, non sono disponibili strumenti per selezionare pazienti che hanno una maggiore probabilità di beneficiare della chemioterapia neoadiuvante (NAC). In futuro, i marcatori genetici, in un contesto di medicina personalizzata, potrebbero facilitare la selezione dei pazienti per NAC e differenziare i rispondenti dai non responder.	

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Offrire la chemioterapia neoadiuvante (NAC) per tumori vescicali T2-T4a, cN0M0. In questi casi, usare sempre una terapia di combinazione con cisplatino.	Forte
Non offrire NAC ai pazienti non idonei a chemioterapia di combinazione con cisplatino.	Forte

7.3 – Radioterapia pre- e post-operatoria nelle neoplasie vescicali muscolo-invasive

7.3.1 – Radioterapia post-operatoria

Gli unici dati sulla RT adiuvante dopo cistectomia sono molto limitati e datati. Comunque, progressi nel targeting e la riduzione del danno ai tessuti circostanti, potrebbe portare risultati migliori nel futuro [231]. Un recente RCT in 100 pazienti, che confronta la RT pre-operatoria vs. la RT post-operatoria e la RC, ha mostrato uguale OS, DFS e tasso di complicità [232]. Approssimativamente la metà di questi pazienti aveva un carcinoma uroteliale (UC), mentre l'altra metà aveva SCC. Nel BC localmente avanzato (T3-T4, N0/N1, M0), il tasso di recidiva locale sembra diminuire con la RT post-operatoria [233].

7.3.2 – Radioterapia pre-operatoria

7.3.2.1 – Studi retrospettivi

Dati più vecchi e studi retrospettivi da soli non sono in grado di fornire una base di evidenza per le moderne raccomandazioni delle linee guida a causa dei principali limiti dello studio, che includono la chemioterapia concomitante e le differenze tra chirurgia e RT. Questa conclusione è supportata da una revisione sistematica del 2003 [234]. Uno studio retrospettivo del 2015 [235] ha mostrato una riduzione della mortalità causa-specifica e della mortalità globale per la RT pre-operatoria solo nei pazienti con uno stadio clinico T2b e T3. Un altro studio retrospettivo recente con RT pre-operatoria nei tumori T1-3 ha mostrato che una riduzione di stadio a T0 avveniva in > 50% dei pazienti irradiati, rispetto a < 10% dei pazienti che non avevano ricevuto RT pre-operatoria [236]. Inoltre, la riduzione di stadio comportava una sopravvivenza libera da progressione più lunga (PFS).

7.3.2.2 – Studi randomizzati

Ad oggi, sono stati pubblicati sei studi randomizzati, che indagano la RT pre-operatoria, tuttavia sono tutti di diverse decadi fa. Nel più ampio trial, la RT preoperatoria alla dose di 45 Gy è stata utilizzata in pazienti con tumori muscolo-invasivi, con conseguente aumento significativo della risposta patologica completa (pCR) (dal 9% al 34%) a favore della RT preoperatoria, che era anche un fattore prognostico per la sopravvivenza [237]. I dati OS erano difficili da interpretare poiché la chemioterapia era utilizzata solo in un sottogruppo di pazienti e più del 50% dei pazienti (241/475) non ha ricevuto il trattamento pianificato e sono stati esclusi dalle analisi finali. Due studi più piccoli utilizzando una dose di 20 Gy hanno mostrato solo un piccolo vantaggio di sopravvivenza in tumori \geq T3 [238,239]. Altri due piccoli trial hanno confermato il downstaging dopo RT pre-operatoria [240,241].

Una metanalisi di cinque trial randomizzati ha mostrato una differenza nella sopravvivenza a cinque anni (OR: 0,71; 95% CI: 0,48-1,06) in favore della RT pre-operatoria [242]. Tuttavia, la meta-analisi è stata potenzialmente

distorta dai pazienti del più grande studio che non hanno ricevuto il trattamento pianificato. Quando fu escluso il trial più grande, l'OR divenne 0.94 (IC 95%: 0.57-1.55), che non è significativo.

7.3.3 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la radioterapia pre- e post-operatoria

Riassunto delle evidenze	LE
Non ci sono dati a supporto della radioterapia (RT) pre-operatoria per le neoplasie vescicale muscolo-invasive operabili (MIBC) per l'incremento della sopravvivenza.	2a
La RT pre-operatoria per MIBC operabile, usando una dose di 45-50 Gy in frazioni di 1,8-2 Gy, risulta in un downstaging dopo quattro-sei settimane.	2
Evidenze limitate di alta qualità supportano l'uso pre-operatoria della RT per diminuire la recidiva locale di MIBC dopo cistectomia radicale.	3

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Non offrire la radioterapia (RT) pre-operatoria per migliorare la sopravvivenza.	Forte
Offrire la RT pre-operatoria per MIBC operabili poiché può risultare nel downstaging del tumore dopo quattro-sei settimane.	Debole

7.4 – Chirurgia radicale e derivazione urinaria

7.4.1 – Rimozione della vescica con tumore

7.4.1.1 – Introduzione

La cistectomia radicale è il trattamento standard per MIBC localizzato in molti paesi Occidentali [175,243]. Un recente interesse per la qualità di vita (QoL) del paziente ha promosso la tendenza verso modalità di trattamento che preservano la vescica, come radio- e/o chemioterapia (vedere paragrafi 7.2 e 7.6). Il performance status e l'aspettativa di vita influenzano la scelta sulla gestione primaria, così come il tipo di derivazione urinaria, con la cistectomia che viene riservata a pazienti con una lunga aspettativa di vita senza concomitanti malattie e un migliore PS. Il significato di valutare lo stato di salute prima di procedere con la chirurgia è stato enfatizzato in un'analisi multivariata [149]. L'analisi trova un'associazione tra comorbilità e risultati patologici e di sopravvivenza avversi in seguito a RC [149]. Il performance status e le comorbilità hanno un differente impatto sugli esiti del trattamento e deve essere valutato indipendentemente [155].

Le controversie rimangono per quanto riguarda età, RC e il tipo di deviazione urinaria. La cistectomia è associata con la maggior riduzione di rischio nella morte legata alla malattia e non legata alla malattia in pazienti > 80 anni [149]. Lo studio più grande, retrospettivo e a unico centro sulla cistectomia ad oggi trova che i pazienti con età > 80 anni avevano aumentate morbidità post-operatorie, non un'aumentata mortalità. Sebbene alcuni pazienti si sottoponevano con successo a ricostruzione di una neovescica, molti pazienti erano stati trattati con condotto ileale [244].

E' particolarmente importante valutare la funzione e la QoL dei pazienti anziani usando valutazioni geriatriche standardizzate, così come la valutazione medica standard (vedi paragrafo 6.2) [245].

7.4.2 – Tempi e ritardi della cistectomia

Un recente studio del Netherlands Cancer Registry ha mostrato che un ritardo nella cistectomia > 3 mesi non è associato con un esito clinico peggiore [246]. Precedentemente, anche Ayres et al. avevano trovato che nel Regno Unito le cistectomie eseguite entro i 90 giorni dalla diagnosi non impattavano sulla OS per MIBC (n = 955). Comunque, uno studio su tumori T2 ha dimostrato un significativo beneficio sulla sopravvivenza se i pazienti si sottoponevano alla chirurgia entro 90 giorni dalla diagnosi (n = 543; HR: 1,40; 95% CI: 1,10-1,79). Uno studio basato sulla popolazione dal database SEER degli USA ha analizzato pazienti che si sono sottoposti a cistectomia tra il 2001 e il 2011 e ha concluso che un ritardo maggiore di dodici settimane ha un impatto negativo e dovrebbe essere evitato [247]. Inoltre, l'analisi SEER non ha mostrato alcuna significativa utilizzazione e differenze temporali tra uomini e donne.

7.4.2.1 – Indicazioni

Tradizionalmente, la RC è raccomandata nei pazienti con MIBC T2-T4a, N0-Nx, M0 [243]. Altre indicazioni comprendono gli alti rischi e i tumori non muscolo-invasivi ricorrenti, Tis BCG-resistenti, T1G3 (vedi paragrafo 7.1), così come anche le malattie papillari estese che non possono essere controllate solo con la TURB e la terapia endocavitaria.

La cistectomia di salvataggio è indicata nei non responsivi alla terapia conservativa, alle recidive dopo trattamento con preservazione della vescica, e non UC (questi tumori rispondono poco alla chemioterapia e alla RT). E' anche usata come puro intervento palliativo, in caso di formazione di fistola, dolore e macroematuria ricorrente (vedi paragrafo 7.5.1 – cistectomia palliativa).

Quando ci sono linfonodi positivi, in caso di interessamento N1 (metastasi in un singolo linfonodo nella pelvi) può essere ancora considerata una neovescica ortotopica, ma non in N2 o N3 [248].

7.4.3 – Cistectomia radicale: tecnica e estensione

Negli uomini, la RC standard include l'asportazione della vescica, prostata, vescichette seminali, uretere distale e LN regionali. La cistectomia con preservazione della prostata è una possibilità dopo attenta selezione dei pazienti con BC senza interessamento dell'uretra prostatica e senza neoplasia della prostata. Questa procedura è oncologicamente sicura con buoni risultati funzionali fintanto che viene eseguito in un centro con esperienza [249]. Nella donna, la RC standard include l'asportazione della vescica, intera uretra e la vagina adiacente, utero, ureteri distali e LN regionali [25]. Controversie nel valutare il significato clinico della linfoadenectomia sono legate a due aspetti principali: la procedura terapeutica e/o la stadiazione strumentale.

Due importanti studi autoptici per la RC sono stati eseguiti di recente. Il primo studio mostra che in 215 pazienti con MIBC e disseminazione linfonodale, la frequenza di metastasi era del 92% nei linfonodi regionali (perivescicali o pelvici), 72% in quelli del retroperitoneo, e 35% negli addominali. C'era anche una correlazione significativa tra le metastasi linfonodali e le concomitanti metastasi a distanza ($p < 0,0001$).

Circa il 47% dei pazienti aveva sia metastasi linfonodali che disseminazione a distanza e solo il 12% dei pazienti aveva disseminazione linfonodale come unica manifestazione metastatica [251]. Il secondo studio autoptico si focalizzava sulla regione linfonodale quando era stata eseguita una dissezione linfonodale super-estesa. Sostanziali differenze inter-individuali erano state trovate con una conta linfonodale variabile da 10 a 53 linfonodi [252]. Questi reperti dimostrano l'utilità limitata della conta linfonodale come surrogato dell'estensione della dissezione.

La linfadenectomia regionale è stato mostrato che consiste nell'asportazione di tutti i LN pelvici fino alla biforcazione aortica [253-257]. Studi di mappatura hanno anche scoperto che saltare le lesioni in posizioni sopra la biforcazione dell'aorta, senza metastasi LN localizzate distalmente, è raro [257,258].

Attualmente l'estensione della LND non è stata stabilita. La linfadenectomia standard nei pazienti con BC riguarda l'asportazione del tessuto linfonodale cranialmente alla biforcazione delle iliache comuni, con l'uretere come margine mediale, e comprende i linfonodi iliaci interni, presacrali, fossa otturatoria e iliaci esterni [259]. La linfadenectomia estesa include tutti i LN nella regione della biforcazione aortica e presacrale e dei vasi iliaci comuni medialmente all'incrocio con gli ureteri. I margini laterali sono i nervi genitofemorali, caudalmente la vena iliaca circonflessa, il legamento lacunare e il linfonodo di Cloquet, così come l'area descritta per la linfadenectomia standard [259-263]. Una linfadenectomia super estesa si estende cranialmente a livello dell'arteria mesenterica inferiore [264,265].

Al fine di stabilire come e se la storia del tumore è influenzata dall'estensione della linfadenectomia nei pazienti con MIBC clinico N0M0, è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura [266]. Sono stati revisionati e valutati 1692 abstract, 19 studi soddisfacevano i criteri della revisione [259-263,265,267-279]. Tutti e cinque gli studi che comparavano LND vs. non LND riportavano migliori risultati oncologici per il gruppo della LND. Sette su dodici studi che comparavano una linfadenectomia (super-) estesa con una LND limitata o standard riportavano un beneficio per la LND (super) estesa in almeno un sottogruppo di pazienti che è in concordanza con diverse altre meta-analisi eseguite di recente [280,281]. Non sono state riportate differenze negli outcome tra LND estesa e super-estesa nei due centri ad alto volume identificati negli studi [265,277]. Sono attesi ulteriori dati provenienti da studi randomizzati in corso sull'impatto terapeutico dell'estensione della linfadenectomia.

E' stato suggerito che la PFS così come l'OS potrebbe essere correlata con il numero di LN rimossi durante la chirurgia. Sebbene non ci sono dati da RCT sul numero minimo di LN che dovrebbero essere rimossi, i tassi di sopravvivenza aumentano con il numero di LN asportati [282]. L'asportazione di almeno dieci LN è stato ipotizzato come sufficiente per la valutazione dello stato linfonodale, così come essere di beneficio per l'OS negli studi retrospettivi [283-285]. L'invio di pacchetti linfonodali separati anziché in blocco, ha mostrato un aumento significativo della resa totale di LN, ma non ha comportato un aumento del numero di LN positivi, rendendo la densità dei LN un fattore prognostico inaccurato [286]. In conclusione, una LND estesa potrebbe avere un beneficio terapeutico rispetto alla LND meno estesa, ma a causa di bias negli studi, non è possibile trarre conclusioni definitive [132].

7.4.3.1 – Tecniche di preservazione degli organi pelvici nell'uomo: outcome funzionali e oncologici

Differenti approcci sono stati descritti per migliorare la funzione minzionale e sessuale nei pazienti sottoposti a RC per BC. Non esiste un consenso su quale approccio preservi al meglio la funzione. Dei dubbi rimangono sull'impatto che le "tecniche di preservazione" hanno sugli outcome oncologici.

Per determinare l'effetto della cistectomia con preservazione della funzione sessuale (SPC) sugli esiti funzionali e oncologici, il gruppo EAU su MIBC ha intrapreso un SR [6].

Sono state descritte quattro tecniche principali di preservazione della funzione sessuale:

- 1. Cistectomia con preservazione della prostata:** parte o l'intera prostata è preservata incluse le vescichette seminali, vasi deferenti e fasci vascolonervosi.

- 2. Cistectomia con preservazione della capsula:** la capsula o la parte periferica della prostata è preservata con l'adenoma (inclusa l'uretra prostatica) rimosso con la TURP o assieme alla vescica. Sono inoltre preservate le vescichette seminali, i vasi deferenti e i fasci vascolonervosi.
- 3. Cistectomia con preservazione delle vescichette seminali:** sono preservate le vescichette seminali, i vasi deferenti e i fasci vascolonervosi.
- 4. Cistectomia nerve-sparing:** l'unico tessuto lasciato in sede sono i fasci vascolonervosi.

Degli 8517 abstract selezionati, sono stati identificati dodici studi reclutanti un totale di 1098 pazienti (823 nel gruppo di studio vs. 275 nel gruppo di controllo), comprensivi di nove studi comparativi (uno RCT e due studi retrospettivi non-RCT con analisi matched pair [249,287-296] e tre case series a singolo braccio [297-299]). La cistectomia con preservazione della funzione sessuale descritta comprendeva tecniche di preservazione della prostata, della capsula, delle vescichette seminali e dei fasci vascolonervosi. Nella maggior parte dei casi, è stato usato un approccio a cielo aperto e la derivazione urinaria di scelta era una neovescica ortotopica. Il follow-up mediano era più lungo di tre anni in nove studi, con tre studi che hanno presentato i risultati con un follow-up mediano più lungo di cinque anni.

La maggioranza degli studi includeva pazienti potenti pre-operatoriamente con malattia localmente confinata senza neoplasia al collo vescicale e/o all'uretra prostatica. Una neoplasia prostatica è stata esclusa in tutte le tecniche SPC, eccetto in quelle cistectomie con nerve-sparing.

Gli outcome oncologici non differiscono nei due gruppi in ogni studio comparativo che misurava la recidiva locale, la recidiva metastatica, la sopravvivenza specifica di malattia (DSS) e l'OS, ad un follow-up mediano da tre a cinque anni. La recidiva locale dopo SPC era stata comunemente definita come una qualsiasi recidiva di UC lungo la biforcazione iliaca entro il tessuto grasso pelvico e si aggirava da 1,2-61,1% vs. 16-55% nel gruppo di controllo. La recidiva metastatica si aggirava da 0-33,3%.

Per quelle tecniche con preservazione del tessuto prostatico (risparmio della prostata o della capsula) il tasso di tumore della prostata incidentale nel gruppo di studio variava da 0 al 15%. In nessun caso il carcinoma della prostata incidentale aveva un Gleason score ≥ 8 .

I risultati sulla funzione sessuale sono stati valutati usando questionari validati (International Index of Erectile Function [IIEF], Erection Hardness Scale [EHS], Bladder Cancer Index [BCI]) in otto studi. La potenza post-operatoria era significativamente migliore nei pazienti che erano stati sottoposti a una qualsiasi tecnica di preservazione della funzione sessuale rispetto alla RC convenzionale ($p < 0,05$), variando da 80-90%, 50-100% e 29-78% per le tecniche con risparmio della prostata, della capsula e dei fasci vascolonervosi rispettivamente. I dati non dimostrano una superiorità di una tecnica di preservazione della funzione sessuale.

La continenza urinaria, definita come l'uso di nessun panno nella maggior parte degli studi, variava da 88 al 100% (continenza diurna) e dal 31-96% (continenza notturna) nei pazienti con cistectomia e preservazione della prostata. Nessun miglior beneficio è stato dimostrato sui tassi di continenza per tutte e tre gli approcci.

L'evidenza suggerisce che queste procedure potrebbero produrre dei risultati funzionali migliori rispetto alla cistectomia tradizionale senza compromettere gli outcome oncologici. Comunque, la qualità complessiva delle evidenze è moderata, e qual ora venga offerta una tecnica con preservazione della funzione sessuale, i pazienti devono essere attentamente selezionati, consigliati e monitorati.

7.4.3.1.1 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per le tecniche di preservazione della funzione sessuale negli uomini

Riassunto delle evidenze	LE
La maggior parte dei pazienti motivati alla preservazione della funzione sessuale beneficeranno di tecniche di preservazione sessuale.	2a
Nessuna delle tecniche di preservazione sessuale (preservazione della prostata/capsula/ vescichette seminali/fasci vascolonervosi) ha mostrato una superiorità e non può essere raccomandata una tecnica in particolare.	3

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Offrire tecniche di preservazione della funzione sessuale agli uomini motivati a preservare la funzione sessuale poiché la maggioranza ne trarrà beneficio.	Forte
Selezionare i pazienti in base a: - malattia organo confinata - assenza di ogni tipo di tumore a livello della prostata, dell'uretra prostatica o del collo vescicale	Forte
Non offrire una cistectomia con preservazione della funzione sessuale come terapia di riferimento per il cancro della vescica muscolo invasivo	Forte

7.4.3.2 – Tecniche di preservazione degli organi pelvici nelle donne: risultati oncologici e funzionali

Disfunzioni sessuali e minzionali sono frequenti nelle pazienti di sesso femminile sottoposte a cistectomia radicale e neovescica ortotopica. Il miglioramento della QoL delle pazienti ha facilitato la divulgazione delle tecniche di preservazione degli organi pelvici. Il miglioramento delle tecniche di immagine, l'incremento delle conoscenze sulla funzione delle strutture pelviche ed il miglioramento delle tecniche chirurgiche hanno reso possibile l'impiego di metodi meno demolitivi per il trattamento del cancro della vescica ad elevato rischio. Queste tecniche includono la preservazione del fascio neurovascolare, dell'utero o qualsiasi variazioni delle tecniche usuali.

Una revisione sistematica è stata realizzata con l'obiettivo di valutare i vantaggi e gli svantaggi della cistectomia radicale e neovescica ortotopica con preservazione della funzione sessuale nelle pazienti di sesso femminile [5]. Dopo valutazione iniziale di 11941 abstracts, 15 studi che arruolavano un totale di 874 pazienti sono risultati eleggibili. Tre studi erano stati condotti con metodica "matched pair" ed i rimanenti erano serie chirurgiche retrospettive con pochi casi ed elevato rischio di errori di selezione in favore di neoplasie meno avanzate.

Dati sulla funzione sessuale erano riportati in sette studi con 167/194 pazienti (86%) che riferivano una ripresa dell'attività sessuale entro 6 mesi dall'intervento, con un punteggio mediano di soddisfazione sessuale dell'88.5% (range 80-100%).

Dati sulla sopravvivenza erano disponibili in sette studi che includevano 197 pazienti con un follow-up medio compresi tra 12 e 132 mesi. Dopo 3 e 5 anni, la sopravvivenza cancro-specifica era 70-100% e la sopravvivenza globale 65-100%, rispettivamente. La presenza di margini chirurgici positivi era riportata in 6 studi e variava da 0 a 13,7%. Le percentuali di ripresa di malattia locale o a distanza erano riportate in un range variabile tra 0-13% e 0-16,7%, rispettivamente. Il tempo medio di recidiva locale era di sette mesi.

Undici studi riportavano risultati relativi alla continenza. Complessivamente la continenza diurna e notturna era 58-100% e 42-100%, rispettivamente. La percentuale di auto-cateterismo era compresa tra 9,5 e 78%.

Sebbene questa revisione sistematica fornisce la migliore evidenza al momento disponibile includendo praticamente tutti i casi descritti in letteratura, i dati rimangono immaturi. La maggior parte degli studi erano retrospettivi e non comparativi con piccoli numeri di pazienti analizzati. L'eterogeneità nella definizione dei risultati, nella loro misurazione e nel loro report ostacolano il raggiungimento di una valida evidenza. Tuttavia, in pazienti ben selezionate, la preservazione degli organi riproduttivi femminili durante la cistectomia radicale sembra essere oncologicamente sicuro e fornisce migliori risultati funzionali.

7.4.3.2.1 – Riassunto delle evidenze e delle raccomandazioni per le tecniche di preservazione sessuale nelle donne

Riassunto delle evidenze	LE
I dati che riguardano la cistectomia radicale con preservazione degli organi pelvici nelle pazienti di sesso femminile rimangono immaturi	3

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Offrire tecniche di preservazione della funzione sessuale a pazienti di sesso femminile motivate a preservare la loro funzione sessuale poiché la maggioranza ne trarrà beneficio.	Debole
Selezionare i pazienti in base a: - malattia organo confinata - assenza di tumore a livello del collo vescicale o dell'uretra	Forte
Non offrire una cistectomia con preservazione degli organi pelvici nelle pazienti di sesso femminile come terapia di riferimento per il cancro della vescica muscolo invasivo	Forte

7.4.3.3 – Cistectomia laparoscopica/robot-assistita

A causa delle limitazioni dei dati disponibili, fino a poco tempo fa, la cistectomia radicale laparoscopica (LRC) e la cistectomia radicale assistita da robot (RARC) sono state considerate come procedure sperimentali per le quali non è stato dimostrato alcun vantaggio rispetto alla chirurgia a cielo aperto. La maggior parte degli studi disponibili sono limitati da bias di selezione dei pazienti (età, stadio). Tuttavia, tenuto conto del continuo flusso di dati recenti sulla RARC, questa sezione del testo e le raccomandazioni in essa contenute saranno soggette a aggiornamenti significativi nei prossimi anni. Un buon numero di nuove pubblicazioni sulla RARC sono divenute recentemente disponibili: una revisione sistematica [300], il report di un consensus panel [301], un RCT eseguito presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [302], una revisione sistematica sui risultati oncologici e funzionali dopo RARC [303] e una revisione retrospettiva sui pattern di recidiva dopo cistectomia radicale open e and RARC [304].

La metodologia utilizzata per l'esecuzione della revisione sistematica è riportata nel lavoro di Novara et al [300]. Brevemente dai 1,071 abstracts valutati, sono stati selezionati 105 studi che incontravano i criteri di inclusione. Di questi 105 lavori, 102 avevano un livello di evidenza di 4 e solo 3 pubblicazioni avevano un livello di evidenza di 2b.

Per la RARC con derivazione urinaria, il tempo operatorio medio era di 6-7 ore. Sebbene la tecnica intracorporea è la più impegnativa, i tempi operatori sono comparabili, molto probabilmente rispecchiando una maggiore esperienza con la procedura. La durata dell'intervento diminuisce con l'incremento dell'esperienza ma rimane più lunga rispetto alla cistectomia radicale open. Il tempo medio per la ORC è stimato intorno a 297 minuti in 3 RCTs di elevata qualità, che sembra essere ancora relativamente lungo.

Negli studi comparativi, la durata della degenza ospedaliera per la RARC si riduce nel tempo e con l'esperienza ed è da 1 a 1,5 giorni più corta nei confronti della ORC.

Tuttavia, nei RCTs il tempo operatorio e la durata della degenza ospedaliera non sono risultati differenti per le due procedure. Le perdite ematiche la percentuale di trasfusioni sono risultati in favore della RARC. Le complicanze intraoperatorie, quelle postoperatorie osservate entro i primi 30 giorni dopo l'intervento e la mortalità sono risultate simili per la RARC e la ORC, ma le complicanze di grado 3, e la percentuale di complicanze postoperatorie a 90 giorni dall'intervento sono risultate in favore della RARC. La percentuale totale di complicanze è stata stimata come > 50% a dimostrazione che la cistectomia radicale con derivazione urinaria rimane una chirurgia maggiore. Le percentuali di complicanze non si sono modificate nel tempo e con l'incremento dell'esperienza.

La principale limitazione di questa revisione è rappresentata dal basso livello di evidenza degli studi inclusi. Dei 3 RCTs, solo aveva una potenza statistica adeguata e non era stato corretto per le caratteristiche basali dei pazienti (bias di selezione). In alcune delle serie chirurgiche più numerose incluse nella revisione, il 59-67% dei tumori erano <pT2. Nel RCT più numeroso il 91.5% dei pazienti erano clinicamente < T2 e 71.7% patologicamente <T2 [302] in confronto con una ampia serie chirurgica di ORC (n=1.054) in cui 47% dei pazienti inclusi avevano tumori <pT2 [175].

Il panel della Consensus di Pasadena (un gruppo di esperti sulla cistectomia radicale, linfadenectomia e ricostruzione urinaria) ha raggiunto conclusioni simili alla revisione di Novara basandosi sulla stessa metodologia e letteratura [301]. Confrontando la RARC e la ORC, il panel ha osservato simili risultati operatori, patologici, oncologici a medio termine (margini chirurgici positivi e numero di linfonodi rimossi) e funzionali. Inoltre, la RARC è risultata associata ad un incremento dei costi, nonostante i vantaggi ergonomici per il chirurgo soprattutto in confronto con la LRC. Per entrambi le tecniche, l'esperienza del chirurgo e il volume del centro sono in grado di predire fortemente i risultati. In accordo con la letteratura, la competenza all'esecuzione dell'intervento è raggiunta dopo 20-250 casi. Tuttavia, i componenti del Panel della Consensus di Pasadena sulla base di un modello statistico è giunto alla conclusione che 30 casi dovrebbero essere sufficienti a raggiungere una competenza nell'esecuzione della RARC, ma essi hanno anche concluso che i casi difficili (elevato BMI, dopo chemioterapia o radioterapia, dopo chirurgia pelvica, T4 o tumori avanzati o con linfonodi positivi) dovrebbero essere eseguiti soltanto da esperti chirurghi robotici. L'esperienza è definita come centri ad elevato volume (>30 RARCs/year) e esperti in ORC. La sicurezza dopo radioterapia è stata confermata da un piccolo (n=46) studio retrospettivo [305]. In mani esperte, la percentuale di complicanze maggiori a 90 giorni dopo cistectomia robotica è indipendente da una precedente radioterapia.

L'unico RCT con adeguata potenza statistica per confrontare la ORC (n=58) e la RARC (n=60), l'endpoint primario era di dimostrare un vantaggio in favore della RARC in termini di complicanze postoperatorie a 90 giorni [302]. Poiché le percentuali di complicanze erano simili (62% per la RARC Vs 66% per la ORC), il trial è stato chiuso dopo la programmata analisi intermedia. La RARC è risultata associata a minori perdite ematiche ma ad un più prolungato tempo operatorio ed elevati costi. La durata della degenza ospedaliera, i dati patologici e la QoL erano simili. Limitazioni di questo studio sono l'assenza di dati a lungo termine e la limitata esperienza in RARC se confrontata con quella in ORC. Simili risultati in termini di QoL sono stati riportati in un report iniziale di uno studio prospettico randomizzato che confrontava ORC e RARC [306]. Risultati funzionali ed oncolo-

gici sovrapponibili dopo 5 anni di follow-up sono stati riportati da Yuh et al. [303]. Nguyen et al hanno riportato che la RARC non era un fattore predittivo indipendente di recidiva dopo chirurgia in uno studio retrospettivo di 383 pazienti consecutivi [304].

In molte serie inserite nella revisione era stata utilizzata una ricostruzione extracorporea che lascia spazi di ulteriore miglioramento.

Sebbene una neovesica intracorporea è una procedura robotica notevolmente complessa [307], la scelta tra una neovesica o una derivazione cutanea non deve dipendere dall'approccio chirurgico.

Per quanto riguarda la LRC, una recente revisione arriva a conclusioni simili a quelle descritte per la RARC [307]. La revisione includeva 16 studi eleggibili sulla LRC. Quando confrontata con la ORC, la LRC ha dimostrato avere tempi operatori significativamente più lunghi, minori complicanze globali, trasfusioni ematiche, minore uso di analgesici, minori perdite ematiche e una più breve degenza ospedaliera. Tuttavia, le conclusioni della revisione sono limitate dalle caratteristiche e dalle limitazioni degli studi inclusi. Sebbene questa revisione ha anche dimostrato migliori risultati oncologici, questi ultimi si sono dimostrati comparabili alle serie di ORC in quello che è il più numeroso studi multicentrico sulla LRC pubblicato fino al momento attuale [307].

Lo studio CORAL è un piccolo, monocentrico RCT che confronta cistectomie radicali open (n=20), robotiche (n=20) e laparoscopiche (n=19) [308]. La percentuale di complicanze a 30 giorni è risultata significativamente più elevata nel braccio open (70%) in confronto con il braccio laparoscopico (26%). Non vi erano differenze in termini di complicanze postoperatorie assegnate con il sistema di Clavien tra i tre gruppi di pazienti. Limitazioni di questo studio includono la piccola numerosità dei pazienti, il confronto tra 3 approcci, sebbene eseguiti da chirurghi esperti, e il cross-over tra i tre gruppi.

7.4.3.3.1 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la cistectomia laparoscopica/robot-assistita

Riassunto delle evidenze	LE
La cistectomia robot-assistita (RARC) si associa a un tempo operatorio più prolungato (1-1,5 ore), costi maggiori ma una ridotta degenza ospedaliera (1-1,5 giorni) e minori perdite ematiche rispetto alla cistectomia radicale open (ORC).	1
Le serie di RARC sono limitate significativamente da un bias di selezione legato allo stadio di malattia rispetto alla ORC	1
La percentuale di complicanze di grado 3 osservate 90 giorni dopo l'intervento sono minori con la RARC	2
La maggior parte degli endpoints, se riportati, inclusi quelli oncologici a intermedio termine e quelli relativi alla QoL non sono differenti tra la RARC e la ORC	2
L'esperienza del chirurgo ed il volume del centro sono considerati fattori chiave per il raggiungimento degli outcome di ambedue RARC e ORC, non la tecnica	2
Raccomandazioni su come definire i pazienti più complessi e un esperto chirurgo in RARC sono ancora oggetto di discussione	3
L'uso della neovesica dopo la RARC sembra essere ancora sottoutilizzata e i risultati funzionali delle neovesiche intracorporee dovrebbero essere studiati	4

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Informare il paziente dei vantaggi e degli svantaggi della cistectomia radicale open (ORC) e della cistectomia radicale robot-assistita (RARC) per consentire la scelta della procedura più appropriata	Forte
Scegliere centri con elevata esperienza, non tecniche specifiche, sia per la RARC che per la ORC	Forte

7.4.4 – Derivazioni urinarie dopo cistectomia radicale

Da un punto di visto anatomico, tre alternative sono attualmente utilizzate dopo cistectomia:

- diversione addominale che possono prevedere l'ureterocutaneostomia, il condotto ileale o colico e varie tipologie di tasche continenti;
- diversioni uretrali, che includono varie forme di tasche gastrointestinali che vengono attaccate all'uretra come derivazioni urinarie ortotopiche, continenti (neovesiche, sostituzioni vescicali ortotopiche);
- derivazioni retto-sigmoidee, quali l'uretero-(ileo)rettostomia.

Differenti tipi di segmenti intestinali sono stati utilizzati per la ricostruzione della via urinaria, inclusi lo stomaco, l'ileo, il colon e l'appendice [309]. Numerosi studi hanno confrontato alcuni aspetti della HRQoL quali la funzione sessuale, la continenza urinaria e l'immagine corporea in coorti di pazienti con differenti tipo di derivazione urinaria. Tuttavia, ulteriori valutazioni alla luce dello stadio clinico del tumore, della situazione funzionale preoperatoria, dello stato socio-economico e dell'intervallo di tempo dalla chirurgia iniziale.

7.4.4.1 – Selezione del paziente e preparazione per la chirurgia

Lo score ASA è stato validato per valutare il rischio di complicanze postoperatorie. Nel sottogruppo di pazienti con cancro della vescica, un ASA score ≥ 3 è associato con complicanze maggiori [132, 310], soprattutto quelle correlate al tipo di derivazione urinaria (Tabella 7.4) [311]. Tuttavia, lo score ASA non è una scala di comorbidità e non dovrebbe essere utilizzato in sua sostituzione.

Tabella 7.4: ASA score [312]

ASA	
1	Non patologie organiche, o pazienti nei quali il processo patologico è localizzato e non causa nessun disturbo sistemico o anormalità
2	Un disturbo sistemico moderato ma definito causato sia dalla condizione che deve essere trattata o intervento chirurgico, o che è causato da altri processi patologici esistenti.
3	Grave disturbo sistemico da qualsiasi causa. Non è possibile stabilire una misura assoluta di gravità, poiché si tratta di un giudizio clinico.
4	Disturbi sistemici estremi che sono già diventati una minaccia imminente alla vita, indipendentemente dal tipo di trattamento. A causa della loro durata o natura, c'è già stato un danno irreversibile all'organismo.
5	I pazienti moribondi che non dovrebbero sopravvivere per 24 ore, con o senza intervento chirurgico.

Al momento della discussione con il paziente, sia la neovescica ortotopica che il condotto ileale dovrebbero essere considerati nel caso in cui la chirurgia ricostruttiva espone il paziente a rischi eccessivi (come determinati dalla comorbidità e dall'età).

Una diagnosi di tumore dell'uretra prima della cistectomia o un esame estemporaneo positivo del margine uretrale comportano l'esecuzione di una uretrectomia e pertanto escludono una ricostruzione vescicale. Se indicato, nei maschi, un esame estemporaneo del margine uretrale deve essere eseguito sul pezzo operatorio della cistoprostatectomia immediatamente al di sotto del verumontanum e a livello del limite inferiore del collo vescicale nelle donne.

Quando sono presenti dei linfonodi positivi, una neovescica ortotopica può essere ugualmente considerata nel caso di malattia in stadio N1 (metastasi in un singolo linfonodo a livello della regione pelvica) ma non in presenza di neoplasie in stadio N2 o N3 [248].

I risultati oncologici dopo ricostruzione di neovescica ortotopica o condotto ileale sono simili in termini di recidiva locale o metastasi a distanza, ma i tumori secondari dell'uretra sembrano essere meno comuni nei pazienti con neovescica in confronto con quelli con condotti o derivazioni cutanee continenti [313].

Per la cistectomia, una preparazione generale è necessaria come per qualsiasi altro intervento di chirurgia maggiore pelvica e addominale. Se la derivazione urinaria viene realizzata con l'utilizzo di segmenti gastrointestinali, la lunghezza dei rispettivi segmenti e la loro fisiopatologia a contatto con le urine deve essere considerata [314]. Nonostante la necessità di interrompere e ripristinare la continuità intestinale, una tipica preparazione intestinale può non essere necessaria [315]. Il tempo di ricanalizzazione intestinale può essere ridotto con l'uso di una precoce mobilizzazione e stimolazione gastrointestinale con metoclopramide e uso di chewing gum [316]. I pazienti trattati in accordo con il protocollo "fast track"/ERAS (Early Recovery After Surgery) hanno presentato punteggi della funzione emozionale e fisica migliori e soffrono in misura minore di problemi legati alla guarigione della ferita, febbre e trombosi [317].

Uno degli aspetti più significativi del protocollo ERAS è il trattamento del dolore postoperatorio che prevede una significativa riduzione dell'uso di oppioidi; offrendo gli oppioidi principalmente come farmaci antidolorifici. In sostituzione di una analgesia controllata dal paziente (PCA) e oppioidi per via epidurale, molti pazienti ricevono elevate dosi di acetaminofene e/o ketorolac, a partire dalla fase intraoperatoria. I pazienti sottoposti a protocollo ERAS riferiscono più dolore se confrontati ai pazienti sottoposti a protocollo tradizionale ma il rischio di ileo paralitico postoperatorio si riduce dal 22% al 7,3% ($p=0.003$) [318].

Uno studio multicentrico, randomizzato, placebo-controllato ha documentato che i pazienti che ricevevano l'alvimopan, un antagonista dei recettori oppioidi periferici, riferivano una più veloce ripresa della motilità intestinale rispetto ai pazienti che venivano trattati con placebo [319]. Tuttavia, questo farmaco non è stato ancora approvato in Europa.

I pazienti sottoposti a derivazione urinaria continente devono essere motivati ad imparare come gestire la loro derivazione e devono essere abili manualmente a manipolare la loro derivazione. Controindicazioni alle forme più complesse di derivazione urinaria sono:

- Patologie psichiatriche e neurologiche debilitanti
- Ridotta aspettativa di vita
- Compromissione della funzione renale ed epatica
- Carcinoma a cellule transizionali a carico del margine uretrale o presenza di altri margini chirurgici positivi.

Controindicazioni relative specifiche per la neovescica ortotopica sono una pregressa radioterapia ad elevate dosi, stenosi complesse dell'uretra e una grave incontinenza secondaria a deficit sfinteriale uretrale [320].

7.4.4.2 – Differenti tipi di derivazioni urinarie

La cistectomia radicale e la derivazione urinaria sono due fasi di una stessa operazione. Tuttavia, la letteratura riporta in maniera uniforme le complicanze della cistectomia radicale non considerando il fatto che la maggior parte delle complicanze osservate sono dovute alla esecuzione della derivazione urinaria [321]. L'età da sola non costituisce un criterio di scelta nella scelta della derivazione urinaria [320,322]. La comorbidità, la funzione cardiaca e polmonare e quella cognitiva rappresentano importanti fattori che dovrebbero essere considerati unitamente al contesto sociale del paziente e alle sue preferenze.

Un'età superiore a 80 anni è spesso considerata il limite oltre cui la ricostruzione di una neovescica non è raccomandata. Tuttavia, non c'è un'età esatta che controindica in maniera definitiva la ricostruzione di una neovescica. In molte serie chirurgiche con rilevante numero di pazienti trattati in centri di riferimento, la percentuale di neovesciche ortotopiche eseguite dopo cistectomia radicale per neoplasia vescicale è intorno all'80% nei maschi e al 50% nelle donne [323-326]. Tuttavia, non sono stati eseguiti RCTs che confrontano condotti ileali con neovesciche o derivazioni urinarie continenti.

Recentemente, uno studio retrospettivo che includeva 1.383 pazienti ha dimostrato che il rischio di un declino nella percentuale di filtrazione glomerulare (eGFR) non differisce significativamente dopo condotto ileale o neovescica in pazienti con malattia renale cronica preoperatoria in stadio 2 (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m²) o 3a (eGFR 45-59 mL/min/1.73 m²) [327]. Solamente l'età e le stenosi dell'anastomosi sono risultate associate ad un declino della funzione renale in termini di eGFR.

7.4.4.2.1 – Ureterocutaneostomia

La derivazione ureterale alla parete addominale è la forma più semplice di derivazione cutanea. Il tempo operatorio, la percentuale di complicanze, la degenza in terapia intensiva e la durata della degenza ospedaliera sono inferiori nei pazienti sottoposti a ureterocutaneostomia in comparazione con quelli sottoposti a condotto ileale [328]. Pertanto, nei pazienti anziani o altrimenti compromessi sul piano delle condizioni cliniche generali, nei pazienti che necessitano una derivazione sopravescicale, l'ureterocutaneostomia è la procedura preferita [329,330]. La valutazione della QoL misurata con l'impiego del BCI ha evidenziato un sovrapponibile impatto negativo sulla funzione urinaria nei pazienti sottoposti a condotto ileale e ureteroileocutaneostomia [328].

Tuttavia, altri Autori hanno dimostrato che, in pazienti anziani accuratamente selezionati, tutti i tipi di derivazione urinaria asciutte o bagnate, incluse le neovesciche ortotopiche possono essere eseguite [244].

Da un punto di vista tecnico, sia un solo uretere, a cui l'altro più corto è attaccato all'estremità terminale, è anastomizzato alla cute (transureteroureterocutaneostomia) o entrambi gli ureteri sono direttamente anastomizzati alla cute. In considerazione del piccolo diametro degli ureteri, sono state osservate stenosi della stomia cutanea molto più frequentemente che della stomia intestinale [329].

In uno studio multicentrico retrospettivo è stata comparata la morbidità perioperatoria del condotto ileale con quella della ureterocutaneostomia. I pazienti selezionati per l'ureterocutaneostomia erano più anziani e avevano un più elevato punteggio di ASA, al contrario presentavano un valore medio del Charlson score inferiore (4.2 vs. 5.6, $p < 0.001$) [331].

Nonostante i pochi dati comparativi disponibili, deve essere tenuto nella giusta considerazione che i dati più vecchi e l'esperienza clinica suggeriscono che le stenosi dell'uretere a livello della e le infezioni urinarie ascen-

denti sono complicanze molto più frequenti dopo ureterocutaneostomia rispetto al condotto ileale. In uno studio retrospettivo che confrontava le diverse forme di derivazione intestinale, i condotti ileali erano associati ad un minor numero di complicanze tardive rispetto alle tasche continenti addominali o alle neovesciche ortotopiche [332].

7.4.4.2.2 – Derivazioni urinarie cutanee continenti

Una tasca ileale detubularizzata a bassa pressione può essere usata come derivazione urinaria continente cutanea con auto-cateterismo. Tasche gastriche, ileocecali e sigmoidee sono state descritte [337-339]. Diverse tecniche anti-reflusso possono essere utilizzate [340]. La maggior parte dei pazienti hanno una tasca ben funzionante con una continenza diurna e notturna che raggiunge il 93% [341]. In uno studio retrospettivo che includeva più di 800 pazienti, una stenosi dello stoma cutaneo è stata descritta nel 23,5% dei pazienti in cui era stato eseguito uno stoma con l'appendice e 15% in quelli in cui un capezzolo ileale introflesso era stato anastomizzato alla cute [341]. La formazione di calcoli all'interno della tasca continente si verifica nel 10% dei pazienti [340-342]. In una piccola serie di pazienti di sesso femminile precedentemente sottoposti a radioterapia, incontinenza e stenosi dello stoma erano stati riportati in 8/44 pazienti (18%) [343].

7.4.4.2.3 – Derivazioni uretero-colica

La più vecchia e comune forma di derivazione ureterocolica era inizialmente una refluenta e più tardivamente non-refluenta connessione degli ureteri al segmento retto-sigmoideo dell'intestino (ureteroretto-sigmoidostomia) [344,345]. Molte indicazioni a questa procedura sono diventate obsolete in considerazione della elevata incidenza di infezioni dell'alta via urinaria e del rischio a lungo termine di sviluppare neoplasie del colon [313,346].

L'elevata frequenza delle evacuazioni intestinali e l'incontinenza urinaria da urgenza sono ulteriori effetti avversi di questo tipo di derivazione urinaria. Tuttavia, è possibile evitare i problemi sopradescritti con l'interposizione di un segmento ileale tra gli ureteri ed il retto o il sigma con l'obiettivo di aumentarne la capacità ed evitare il diretto contatto tra l'urotelio e la mucosa del colon, così come tra feci ed urine [347].

7.4.4.2.4 – Neovescica ortotopica

Una sostituzione della vescica ortotopica all'uretra è ora comunemente usata sia negli uomini che nelle donne. Rapporti contemporanei documentano la sicurezza e l'affidabilità a lungo termine di questa procedura. In diversi grandi centri, questa è diventata la diversione di scelta per la maggior parte dei pazienti sottoposti a cistectomia [188,243,320]. Nei pazienti anziani (> 80 anni), tuttavia, viene eseguito raramente, anche in centri esperti ad alto volume [348,349]. L'ileo terminale è il segmento gastrointestinale più spesso utilizzato per la sostituzione della vescica. C'è meno esperienza con il colon ascendente, incluso il cieco, e il sigmoide [243]. Lo svuotamento del serbatoio anastomizzato all'uretra richiede sforzo addominale, peristalsi intestinale e rilassamento dello sfintere. Viene riportata morbilità precoce e tardiva fino al 22% dei pazienti [350,351]. In due studi con 1.054 e 1.300 pazienti [320,352], le complicanze a lungo termine comprendevano incontinenza diurna (8-10%) e notturna (20-30%), stenosi ureterointestinale (3-18%), disturbi metabolici e carenza di vitamina B12. In un recente studio che ha confrontato il controllo del cancro e i pattern di recidiva della malattia in pazienti con condilo nebuloso e ileale, non vi era alcuna differenza nei CSS tra i due gruppi quando si adeguavano allo stadio patologico [353]. La recidiva uretrale nei pazienti neoplastici appare rara (1,5-7% per i pazienti sia maschili che femminili) [320,354]. Questi risultati indicano che la neovescica nei pazienti maschi e femmine non compromette l'esito oncologico della cistectomia. Rimane discutibile se la neovescica sia migliore per la QoL rispetto alla diversione urinaria non continente [355,356].

Sono state descritte varie forme di protezione da reflusso UUT, tra cui un semplice tunnel isoperistaltico, intussuscezione ileale, prolungamento ileale rastremato impiantato sottosieroso e impianto diretto (sub) mucoso o sottosieroso ureterale [340,351]. Secondo i risultati a lungo termine, l'UUT è sufficientemente protetto da entrambi i metodi.

Un'indagine dettagliata del collo della vescica prima della RC è importante per le donne che sono in programma per un sostituto della vescica ortotopica [357]. Nelle donne sottoposte a RC il tasso di neoplasia uretrale concomitante è stato riportato tra il 12 e il 16% [358]. La localizzazione del tumore primitivo al collo della vescica era strettamente correlata alla concomitante malignità uretrale. Inoltre, i tumori erano a maggior rischio di coinvolgimento in stadio avanzato e nodulo [359].

Attualmente, non è possibile raccomandare un particolare tipo di deviazione urinaria. Tuttavia, la maggior parte delle istituzioni preferisce nebulose ortotopiche ileali e condotte ileali, sulla base dell'esperienza clinica [360,361]. In pazienti selezionati, come i pazienti con un singolo rene, l'ureterocutaneostomia è chirurgicamente il tipo meno oneroso di diversione (LE: 3). Le raccomandazioni relative alla RC e alle deviazioni urinarie sono elencate nella sezione 7.5.

7.4.5 – Morbilità e mortalità

In tre studi a lungo termine e uno studio di coorte basato sulla popolazione, la mortalità peri-operatoria è stata riportata come 1,2-3,2% a 30 giorni e 2,3-8,0% a 90 giorni [188,321,323,362,363]. In una grande serie single-center, nel 58% dei pazienti sono state osservate complicazioni precoci (entro tre mesi dall'intervento) [321]. La morbidità tardiva era solitamente legata al tipo di deviazione urinaria (vedi anche sopra) [324,364]. La morbidità precoce associata a RC per NMIBC (ad alto rischio di progressione della malattia) è simile e non inferiore a quella associata a tumori muscolo-invasivi [365]. In generale, minor morbidità e mortalità (peri-operatoria) sono state osservate dai chirurghi e negli ospedali con un carico di casi più elevato e quindi più esperienza [362,366-370].

Tabella 7.6: Gestione della morbidità della neovescica (30-64%) [371]

Sistema di CLAVIEN		Morbilità	Trattamento
Grado I	Qualsiasi deviazione dal decorso post-operatorio normale senza la necessità di un trattamento farmacologico o chirurgico. I regimi terapeutici ammessi sono: farmaci come antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici ed elettroliti e fisioterapia. Questo grado include anche le infezioni della ferita aperte.	Complicanza immediate:	
		Ileo paralitico	Sondino nasogastrico (solitamente rimosso in I GPO), gomma da masticare, evitare l'eccessivo introito di liquidi e l'ipovolemia (provoca ipoperfusione splancnica)
		Vomito e nausea post-operatoria	Agenti antiemetici (ridurri gli oppioidi), sondino nasogastrico
		Infezione urinaria	Antibiotici (ATB), non rimuovere i cateteri ureterali, controllare i tre drenaggi (ureteri e neovescica)
		Ostruzione catetere ureterale	Iniettare 5 cc di fisiologica nel catetere, aumentare l'infusione di liquidi e la diuresi
		Spandimento di urina intraddominale (leakage dell'anastomosi)	Controllare i drenaggi e watchful waiting
		Anemia ben tollerata	Trattamento marziale (supplemento di ferro)
		Complicanze tardive:	
		Linfocele non compressivo	watchful waiting
		Tappi di muco	Tosse, catetere a permanenza per rimuovere l'ostruzione
		Incontinenza	Esame delle urine (infezione), ecografia (residuo post-minzionale), fisioterapia
		Ritenzione	Educazione all'autocateterismo

Grado II	Richiede un trattamento farmacologico con farmaci diversi da quelli consentiti per complicazioni di grado I. Sono anche incluse trasfusioni di sangue e nutrizione parenterale totale.	Anemia poco tollerata o se storia di infarto miocardico	Trasfusione ^{1,2}
		Embolia polmonare	Terapia eparinica ³
		Pielonefriti	ATB e controllare il drenaggio renale (se necessario nefrostomia)
		Confusione o disordini neurologici	Neurolettici e evitare oppioidi
Grado III	Richiede un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico	Dislocamento accidentale catetere ureterale	Guida interna per riposizionare il catetere
		Stenosi dell'anastomosi (7%)	Drenaggio renale (Nefrostomia o catetere ureterale)
		Reflusso ureterale	Nessun trattamento se asintomatico
III-a	Intervento non in anestesia generale	Linfocele compressivo	Drenaggio cutaneo o marsupializzazione intra-operativa
III-b	Intervento in anestesia generale	Leakage dell'anastomosi intestinale	Ileostomia, il prima possibile
		Eviscerazione	Chirurgia in emergenza
		Linfocele compressivo	Chirurgia (marsupializzazione)
Grado IV	Complicazione pericolosa per la vita (comprese complicanze del sistema nervoso centrale: emorragia cerebrale, ictus ischemico, emorragia subaracnoidea, ma esclusi gli attacchi ischemici transitori) che richiede la gestione delle unità di terapia intensiva / terapia intensiva.	Necrosi del retto	Colonstomia
		Rottura della neovescica	Nefrostomia e catetere a permanenza / chirurgia per la riparazione della neovescica
		Sepsi severa	ATB e controllare tutti i drenaggi urinari e TC in emergenza

IV-a	Disfunzione di un singolo organo (inclusa la dialisi)	Insufficienza renale non ostruttiva	Bicarbonato/trattamento sulla base dell'eziologia
IV-b	Disfunzione multiorgano	Pileonefrite ostruttiva e setticemia	Nefrostomia e ATB
Grado V	Morte del paziente		
Suffisso "d"	<i>Se il paziente ha una complicanza al momento della dimissione, il suffisso "d" (per disabilità) è aggiunto al rispettivo grado della complicanza. Questa etichetta indica la necessità di un follow-up per valutare pienamente la complicazione.</i>		

¹ Una recente SR ha dimostrato che la trasfusione di sangue peri-operatoria (PBT) nei pazienti sottoposti a RC è correlata con un aumento della mortalità generale, della mortalità specifica per cancro e della recidiva del cancro. Gli autori hanno ipotizzato che questo potrebbe essere causato dall'effetto immunosoppressivo suggerito di PBT. Gli antigeni estranei nel sangue trasfuso inducono la soppressione immunitaria, che può portare alla diffusione delle cellule tumorali, alla crescita del tumore e alla riduzione della sopravvivenza in pazienti oncologici già immunodepressi. Come altre possibili cause di questo risultato sono state segnalate infezioni postoperatorie e incompatibilità ematica [372]. Buchner e collaboratori hanno mostrato risultati simili in uno studio retrospettivo. La CSS a 5 anni è diminuita nei casi in cui la trasfusione di sangue intra-operatorio (CSS diminuito dal 67% al 48%) o trasfusione di sangue post-operatoria (CSS diminuito dal 63% al 48%) sono stati dati [373].

² L'infusione di acido tranexamico intraoperatorio riduce i tassi di trasfusione di sangue peri-operatorio dal 57,7% al 31,1%. Non si è osservato alcun aumento nel tromboembolismo venoso peri-operatorio [374].

³ Hammond e collaboratori hanno esaminato 20.762 casi di tromboembolismo venoso (TEV) dopo un intervento chirurgico maggiore e hanno riscontrato che i pazienti sottoposti a cistectomia avevano il secondo più alto tasso di TEV tra tutti i tumori studiati [375]. Questi pazienti traggono beneficio dalla profilassi con eparina a basso peso molecolare a 30 giorni. Successivamente, è stato dimostrato che BMI > 30 e BC non uroteliali sono associati indipendentemente con TEV dopo cistectomia. In questi pazienti deve essere presa in considerazione una profilassi con eparina estesa (90 giorni) [376].

7.4.6 – Sopravvivenza

Secondo un database multi-istituzionale di 888 pazienti consecutivi sottoposti a RC per BC, la sopravvivenza libera da recidiva a cinque anni era del 58% e la CSS era del 66% [377]. Recenti convalide esterne di nomogrammi post-operatori per mortalità specifica per BC hanno mostrato risultati simili, con la CSS della vescica del 62% [378].

Sopravvivenza libera da recidiva e OS in un ampio studio monocentrico su 1054 pazienti era del 68% e del 66% a cinque anni e del 60% e del 43%, a dieci anni, rispettivamente [175]. Tuttavia, la sopravvivenza libera da recidiva a cinque anni nei pazienti con linfonodi positivi sottoposti a cistectomia era considerevolmente inferiore al 34-43% [174,175,379]. In uno studio di sola chirurgia, la sopravvivenza libera da recidiva a cinque anni è stata del 76% nei pazienti con tumori pT1, 74% per pT2, 52% per pT3 e 36% per pT4 [175].

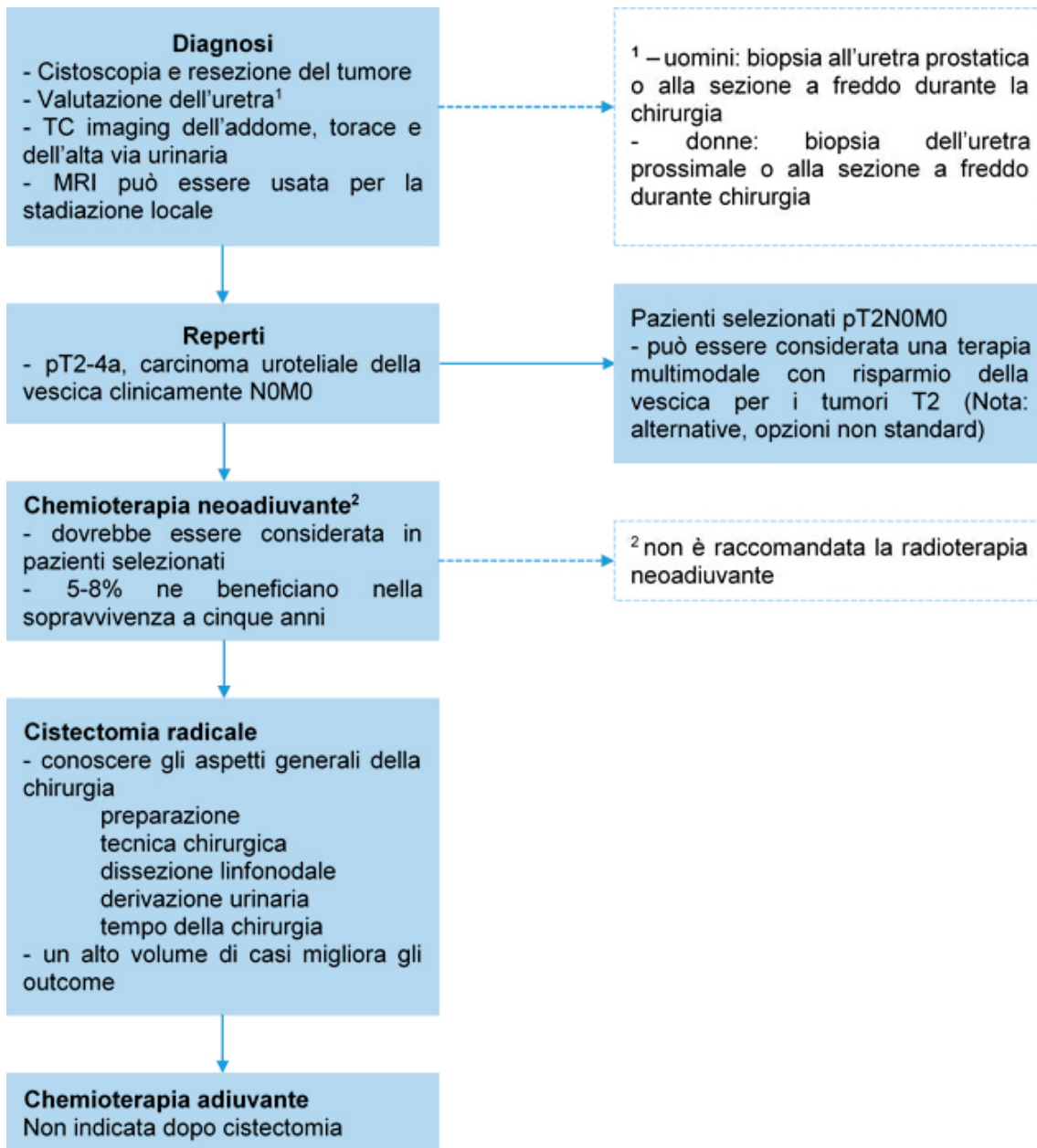
Un'analisi di tendenza in base ai tassi di sopravvivenza e mortalità a cinque anni di BC negli Stati Uniti, tra il 1973 e il 2009 con un totale di 148315 pazienti con BC, ha rivelato un aumento del tasso di sopravvivenza a cinque anni specifico per tutti gli stadi, ad eccezione della malattia metastatica [380].

7.4.7 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la cistectomia radicale e la derivazione urinaria

Riassunto delle evidenze	LE
Per MIBC, offrire la cistectomia radicale come trattamento curativo di scelta.	3
Un alto volume di casi riduce la morbilità e mortalità da cistectomia.	3
La cistectomia radicale include l'asportazione dei linfonodi regionali.	3
Ci sono dati che indicano che l'estensione della linfadenectomia (eLND) (vs. standard o LND limitata) migliora la sopravvivenza dopo cistectomia radicale.	3
La cistectomia radicale in entrambi i sessi non deve includere in tutti i casi la rimozione dell'intera uretra, che potrebbe essere utilizzata per le sostituzioni vescicali ortotopiche. L'ileo terminale e il colon sono i segmenti intestinali di scelta per le derivazioni urinarie.	3
Il tipo di derivazione urinaria non incide sugli outcome oncologici	3
La cistectomia laparoscopica e robot-assistita è possibile ma ancora sotto studio. Attualmente la pratica migliore è la cistectomia radicale open.	3
Nei pazienti con età > 80 anni con MIBC, la cistectomia è un'opzione.	3
Gli outcome oncologici sono influenzati dalle comorbilità, età, precedenti trattamenti per neoplasia vescicale o altre patologie pelviche, dal volume di cistectomie del chirurgo e dell'ospedale e il tipo di derivazione urinaria.	2
Le complicanze chirurgiche della cistectomia e delle derivazioni urinarie dovrebbero essere riportate usando un sistema di grading uniforme. Attualmente, il miglior sistema di grading è il sistema di Clavien.	2
Non esistono evidenze conclusive sull'ottimale estensione della linfadenectomia.	2a

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Non ritardare la cistectomia oltre i 3 mesi poiché aumenta il rischio di progressione e mortalità cancro-specifica.	Forte
Prima della cistectomia, informare completamente il paziente circa i benefici e i potenziali rischi di tutte le possibili alternative. La decisione finale dovrebbe essere basata su una discussione bilanciata tra paziente e chirurgo.	Forte
Non offrire una diversione urinaria con neovesicica ortotopica ai pazienti che hanno un tumore nell'uretra o al livello della sezione uretrale.	Forte
Non è necessaria una preparazione intestinale pre-operatoria. Il protocollo "fast-track" può ridurre il tempo di ripresa intestinale.	Forte
Offrire la cistectomia radicale nei T2-T4a, N0M0, e NMIBC ad alto rischio.	Forte
Eseguire una linfadenectomia come parte integrante della cistectomia.	Forte
Non preservare l'uretra se i margini sono positivi.	Forte

Figura 7.1: flow chart per la gestione della neoplasia vescicale uroteliale T2-T4a N0M0



7.5 – Tumori non resecabili

7.5.1 – Cistectomia palliativa per carcinoma muscolo-invasivo della vescica

I tumori localmente avanzati (T4b, che invadono la parete addominale e pelvica) possono essere accompagnati da diversi disturbi debilitanti, incluso sanguinamento, dolore, disuria e ostruzione urinaria. Questi pazienti sono candidati a un trattamento palliativo, come una RT palliativa. La cistectomia palliativa con derivazione urinaria determina la maggior morbilità e dovrebbe essere considerata per il sollievo dei sintomi solo se non ci sono altre opzioni [381-383].

MIBC localmente avanzato può essere associato ad ostruzione ureterale a causa di una combinazione di blocco meccanico da parte del tumore e invasione di orifizi ureterali da parte delle cellule tumorali. In una serie di 61 pazienti con uropatia ostruttiva, la RC non era un'opzione in 23 pazienti e l'ostruzione è stata alleviata usando tubi per nefrostomia permanente [384]. Altri dieci pazienti sono stati sottoposti a cistectomia palliativa, ma la recidiva pelvica locale si è verificata in tutti e dieci i pazienti entro il primo anno di follow-up. Un altro piccolo studio (n = 20) ha dimostrato che la cistectomia primaria per T4 BC era tecnicamente fattibile e associata a una morbilità e mortalità correlata alla terapia molto tollerabile [385].

7.5.1.1 – Linee guida per i tumori non resecabili

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Offrire la cistectomia radicale come trattamento palliativo ai pazienti con tumore localmente avanzato inoperabile (T4b).	Debole
Offrire la cistectomia palliativa nei pazienti sintomatici.	Debole

7.5.2 – Terapia di supporto

7.5.2.1 – Ostruzione delle vie urinarie superiori

La nefrostomia unilaterale o bilaterale fornisce la soluzione più semplice per l'ostruzione UUT, ma i pazienti trovano i tubi poco comodi e preferiscono lo stent ureterale. Comunque, lo stenting può essere difficile, lo stent deve essere regolarmente sostituito e c'è il rischio di ostruzione dello stent o dislocamento. Un'altra soluzione è la derivazione urinaria con, o senza, la cistectomia palliativa.

7.5.2.2 – Sanguinamento e dolore

In caso di sanguinamento, il paziente deve essere sottoposto inanzitutto a screening per difetti della coagulazione o deve essere rivisto se il paziente fa uso di terapia anticoagulante. La coagulazione (laser) transuretrale può essere difficile in una vescica piena di tumore o con un tumore sanguinante. L'irrigazione intravesicale con nitrato d'argento all'1% o allume all'1-2% può essere efficace [386]. Può essere solitamente fatto senza anestesia. L'instillazione di formaldeide (2,5-4% per 30 minuti) è una procedura più aggressiva e dolorosa, che richiede anestesia. L'instillazione di formaldeide ha un elevato rischio di effetti collaterali, esempio fibrosi vescicale, ma controlla più facilmente il sanguinamento [386]. Il reflusso vescicoureterale dovrebbe essere escluso per prevenire complicanze renali.

La radioterapia è un'altra strategia per il controllo del sanguinamento, ed è usata anche per il controllo del dolore. Un vecchio studio riportava un controllo dell'ematuria nel 59% dei pazienti e un controllo del dolore nel 73% [387]. Sono possibili disturbi del basso apparato urinario e dell'intestino a causa dell'irradiazione, ma solitamente sono moderati. Opzioni non conservative sono l'embolizzazione di specifiche arterie del piccolo bacino, con un tasso di successo del 90% [386]. La chirurgia radicale è l'ultima possibilità e prevede la cistectomia e la derivazione urinaria (vedi oltre Sezione 7.5.1).

7.6 – Trattamenti con preservazione della vescica per malattia localizzata

7.6.1 – Resezione transuretrale di neoplasia vescicale (TURB)

La sola resezione transuretrale della neof ormazione vescicale nei pazienti con tumore muscolo-invasivo è possibile solo con intento terapeutico se la crescita del tumore è limitata allo strato muscolare superficiale e se le biopsie di ristadiazione sono negative per malattia residua [388]. In genere, approssimativamente il 50% dei pazienti verrà sottoposto a cistectomia radicale per recidiva di neoplasia muscolo-invasiva con un tasso di mortalità cancro-specifica superiore al 47% [389]. Una condizione libera da malattia alla TURB di ristadiazione appare essere cruciale nel decidere di non eseguire la RC [390,391]. Uno studio prospettico di Solsona et al., che include 133 pazienti con TURB completa e TURB di ristadiazione negativa, riportavano un follow-up di 15 anni [391]. Il 30% avevano un NMIBC recidivo e hanno fatto terapia endocavitaria, e 30% (n=40) progredivano, di cui 27 morivano per BC. Dopo cinque, dieci e quindici anni, i risultati mostravano una CSS di 82,9%, 79,7% e 76,7% rispettivamente e tassi di PFS con vescica intatta di 75,5%, 64,9% e 57,8% rispettivamente.

In conclusione, la sola TURB dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica per malattia muscolo-invasiva dopo una TURB radicale, quando il paziente non è idoneo per la chirurgia, o rifiuta la chirurgia a cielo aperto o come parte di un processo multimodale di preservazione della vescica [392].

7.6.1.1 – Linee guida per la resezione transuretrale della neoplasia vescicale

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Non offrire la resezione transuretrale di neoplasia vescicale come unico trattamento curativo poiché la maggior parte dei pazienti non ne beneficeranno.	Forte

7.6.2 – Radioterapia esterna (EBRT)

Le attuali tecniche RT con corrispondenza dei tessuti molli danno una copertura vescicale superiore e una dose integrata ridotta ai tessuti circostanti. La dose target per RT curativa in BC è 60-66 Gy, con un successivo boost utilizzando RT esterna o RT interstiziale. L'uso di moderne tecniche RT standard determina una morbilità maggiore, correlata e tardiva della vescica o dell'intestino in meno del 5% dei pazienti senza tumore [393]. La diarrea acuta è ancora più ridotta con RT modulata in intensità [394]. Fattori prognostici importanti per l'esito includono la risposta a RT, la dimensione del tumore, l'idronefrosi e la completezza della TURB iniziale. Ulteriori fattori prognostici riportati erano età e stadio [395].

Nel 2007, i risultati a lungo termine sono stati riportati da Chung et al. [396]. Un totale di 340 pazienti con MIBC sono stati trattati con EBRT da sola, EBRT con chemioterapia concomitante o NAC seguita da EBRT. Il tasso complessivo di risposta completa (CR) era del 55% e il DSS e il sistema operativo decennale erano rispettivamente del 35% e del 19%. La risposta completa è stata del 64% dopo la sola EBRT, il 79% dopo chemioterapia concomitante (n = 36) e il 52% dopo NAC (n = 57). L'età più giovane, lo stadio tumorale inferiore e l'assenza di CIS sono stati associati ad un significativo miglioramento della sopravvivenza. Uno studio retrospettivo più recente su 118 pazienti non idonei dal punto di vista medico, con un'età media di 80 anni, ha confermato l'efficacia con un tasso di CR dell'87% e del 73% di controllo locoregionale dopo 3 anni [397]. È stato riportato che la tossicità era bassa con percentuali di tossicità urinaria e intestinale di grado ≥ 2 rispettivamente del 14 e del 5%.

Un'analisi Cochrane del 2002 ha dimostrato che la RC ha un vantaggio OS rispetto alla RT [398], sebbene questo non fosse il caso in una revisione retrospettiva del 2014 che utilizzava un'analisi del punteggio di propensione [399]. In conclusione, l'EBRT può essere un trattamento alternativo in pazienti non idonei alla chirurgia radicale.

7.6.2.1 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida della radioterapia esterna

Riassunto delle evidenze	LE
La radioterapia esterna da sola dovrebbe essere considerata come un'opzione terapeutica quando il paziente non è idoneo per la chirurgia o come parte di un approccio multimodale con preservazione della vescica.	3
La radioterapia può essere anche usata per fermare il sanguinamento da neoplasia quando il controllo locale non può essere ottenuto da una procedura transuretrale per l'estesa crescita locale.	3

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Non offrire la radioterapia da sola come terapia primaria per la neoplasia localizzata.	Forte

7.6.3 – Chemioterapia

Solo la chemioterapia produce raramente remissioni complete durature. In generale, un indice clinico di CR fino al 56%, come riportato in alcune serie, che deve essere confrontato con un errore di stadiazione > 60% [400,401]. La risposta alla chemioterapia è un fattore prognostico per il risultato del trattamento e l'eventuale sopravvivenza [198], sebbene possa essere confusa dalla selezione del paziente.

Diversi gruppi hanno riportato l'effetto della chemioterapia sui tumori resecabili (approccio neoadiuvante) e sui tumori primitivi non resecabili [196,225,402,403]. La chemioterapia neoadiuvante con 2-3 cicli di MVAC o CMV ha portato a un downstaging del tumore primitivo in diverse serie prospettiche [196,225,402]. CR patologico dei tumori della vescica primaria sono stati raggiunti nel 12-50% dei pazienti dopo MVAC e nel 12-22% dei pazienti dopo gemcitabina/cisplatino (GC) in studi di fase II e di fase III [196,225,402,404-411].

Le serie contemporanee con GC seguite da RC riportavano tassi inferiori di pT0, che potevano essere correlati a una mancanza di densità di dose e ad un ritardo inappropriato della chirurgia [230].

Per i pazienti altamente selezionati, una strategia di conservazione della vescica con TURB e chemioterapia sistemica a base di cisplatino, preferibilmente con MVAC, può consentire la sopravvivenza a lungo termine con la vescica intatta [198]. Tuttavia, questo approccio non può essere raccomandato per l'uso di routine.

7.6.3.1 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la chemioterapia per i tumori muscolo-invasivi

Riassunto delle evidenze	LE
La risposta completa e parziale è stata riportata con chemioterapia a base di cisplatino come terapia primaria per i tumori localmente avanzati in pazienti altamente selezionati.	2b

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Non offrire la chemioterapia da sola come terapia primaria per le neoplasie localizzate	Forte

7.6.4 – Trattamento multimodale con preservazione della vescica

Il trattamento multimodale (MMT) o il trattamento trimodale combina TURB, chemioterapia e radioterapia. Il razionale per combinare la TURB con RT è di ottenere il controllo locale del tumore nella vescica e nei linfonodi adiacenti. L'aggiunta di chemioterapia sistemica o di altri radiosensibilizzanti (menzionati sotto) è finalizzata al potenziamento della RT. Le micrometastasi sono mirate dalla chemioterapia di combinazione a base di platino, un argomento trattato nella sezione sul NAC (vedere la Sezione 7.2). L'obiettivo della MMT è preservare la vescica e la QoL, senza compromettere l'esito oncologico. Non ci sono RCT completati che confrontano il risultato di MMT con RC, ma MMT ha dimostrato di essere superiore alla sola RT [412,413]. Molte delle serie riportate hanno caratteristiche diverse rispetto alle serie chirurgiche più grandi, che tipicamente hanno età mediana di 60 anni rispetto ai 70 anni per alcune serie RT di grandi dimensioni (recensione di James, et al. [412]). Nel caso dell'MMT, emergono due distinti modelli di cura: trattamento rivolto a pazienti idonei per la cistectomia e trattamento rivolto a pazienti più anziani e meno idonei. Per la prima categoria, la MMT presenta la conservazione selettiva della vescica. In quel caso, il primo passo è una TURB radicale, dove dovrebbe essere resecato più tumore possibile. Ciò implica che una corretta selezione del paziente (tumori T2, senza CIS) è fondamentale [414]. Anche nel caso di una resezione iniziale presunta completa, una seconda TUR rivela tumore in > 50% dei pazienti e successivamente migliora la OS a 5 anni in caso di MMT [415]. Per i pazienti che non sono candidati per la cistectomia, possono essere applicati criteri meno stringenti, sebbene la CIS estesa e la scarsa funzione della vescica debbano essere entrambe considerate come forti controindicazioni.

Una recente revisione collaborativa ha descritto i principi di MMT [416]. Per le radiazioni, due programmi sono di uso comune in tutto il mondo: un formato a dose doppia con cistoscopia intermedia è utilizzato negli Stati Uniti [413], mentre il trattamento monofase è più comunemente usato altrove [412]. Un programma standard di radiazioni include EBRT alla vescica e LN pelvici limitati con una dose iniziale di 40 Gy, con una spinta all'intera vescica di 54 Gy e un ulteriore aumento del tumore, con una dose totale di 64 Gy. In un piccolo RCT, tuttavia, è stato riportato che escludendo l'irradiazione linfonodale pelvica elettiva non ha compromesso il tasso di controllo pelvico, ma diminuito significativamente la tossicità acuta da radiazioni [417].

Sono stati usati diversi regimi chemioterapici, ma la maggior parte delle prove esiste per cisplatino [418] e mitomicina C più 5-FU [412]. Oltre a questi agenti, sono stati utilizzati anche altri programmi, come la sensibilizzazione delle cellule ipossiche con nicotinamide, carbogeno e gemcitabina. Per rilevare i non rispondenti, che dovrebbero essere offerti per la cistectomia di salvataggio, le biopsie della vescica devono essere eseguite dopo MMT.

Le percentuali di CSS e OS a 5 anni variano rispettivamente dal 50% all'82% e dal 36% al 74%, con tassi di cistectomia di salvataggio del 10-30% [412,416,418,419]. Il gruppo di Boston ha riportato la propria esperienza in 66 pazienti trattati con MMT e istologia variante e ha riscontrato tassi simili di CR, OS, DSS e di cistectomia di salvataggio come in UC [420]. L'impatto di MMT rispetto a RC su OS a lungo termine rimane indefinito. Seisen et al. hanno trovato OS mediane simili confrontando entrambe le opzioni di trattamento in una grande serie, ma dopo due anni, OS dopo MMT era significativamente peggiore (RR 1,4) [421]. In un'altra grande serie, tuttavia, anche i dati sulla sopravvivenza a dieci anni erano comparabili [422].

Ci sono dati che i tassi di complicanze maggiori sono simili per la cistectomia di salvataggio e primaria [423]. La maggior parte delle recidive post-MMT non è invasiva e può essere gestita in modo conservativo [412]. In effetti, uno studio retrospettivo ha dimostrato che la QoL è buona dopo MMT e nella maggior parte dei domini meglio che dopo la cistectomia, sebbene siano necessarie convalide prospettiche [424].

La revisione collaborativa giunge alla conclusione che ci sono dati accumulati, suggerendo che la conservazione della vescica con MMT porta a risultati accettabili e pertanto può essere considerata un'opzione di trattamento ragionevole in pazienti ben selezionati rispetto a RC [416]. Dovrebbe anche essere considerato in tutti i pazienti in cui la chirurgia è controindicata, relativamente o in modo assoluto in quanto i fattori che determinano l'idoneità alla chirurgia e alla chemioradioterapia differiscono.

Non ci sono dati definitivi a supporto del beneficio dell'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante o adiuvante. Critico per i risultati positivi è la selezione del paziente [416].

Una strategia multimodale di preservazione della vescica richiede una collaborazione multidisciplinare molto stretta e un alto livello di compliance del paziente. Anche se un paziente ha mostrato una risposta clinica (CR) ad una strategia multimodale di preservazione della vescica, la vescica rimane una potenziale risorsa di recidiva, quindi è essenziale un monitoraggio a lungo termine della vescica e i pazienti dovrebbero essere consigliati al fatto che questo sarà necessario. Una recente subanalisi da due trials RTOG che guardava alla CR (T0) e alla CR parziale (Ta o Tis) dopo MMT [425]. Dopo un follow-up mediano di 5,9 anni 41/119 (35%) di questi pazienti hanno avuto una recidiva vescicale e 14 hanno richiesto una cistectomia di salvataggio. Non c'è differenza tra i responder completi e incompleti.

7.6.4.1 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la terapia multimodale della neoplasia vescicale muscolo-invasiva

Riassunto delle evidenze		LE
In una popolazione di pazienti altamente selezionata, i tassi di sopravvivenza a lungo termine del trattamento multimodale sono comparabili a quelli della cistectomia precoce.		2b

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Offrire l'intervento chirurgico o il trattamento multimodale (MMT) come trattamento curativo primario poiché sono molto più efficaci della radioterapia da sola.	Forte
Offrire MMT come alternativa in pazienti selezionati, ben informati e complianti, specialmente in quelli dove la cistectomia non è un'opzione.	Forte

7.7 – Chemioterapia adiuvante

La chemioterapia adiuvante dopo RC per i pazienti con malattia pT3/4 e/o LN positivi (N+) senza metastasi clinicamente determinabili è ancora sotto discussione [423,426] ed è infrequentemente usata [192].

I benefici della chemioterapia adiuvante include:

- La chemioterapia è somministrata dopo stadiazione patologica, tuttavia il trattamento nei pazienti a basso rischio di micrometastasi è da evitare;
- Non ritardi nel trattamento chirurgico definitivo.

Gli inconvenienti della chemioterapia adiuvante sono:

- Non è possibile stabilire la chemiosensibilità in vivo del tumore e l'over-treatment è un problema non evitabile;
- Ritardi o intolleranza alla chemioterapia, dovuti alle morbidità post-operatorie [427].

Esistono prove limitate di studi di fase III randomizzati adeguatamente condotti e maturati a favore dell'uso routinario della chemioterapia adiuvante [426,428-433]. Una meta-analisi dei dati dei singoli pazienti [428] dei dati di sopravvivenza di sei RCT di chemioterapia adiuvante [419,434-437] ha incluso 491 pazienti (dati non pubblicati da Otto et al., Sono stati inclusi nell'analisi). Tutti questi studi erano subottimali con gravi carenze, tra cui piccole dimensioni del campione (sottodimensionato), interruzione precoce dell'ingresso del paziente e difetti nella progettazione e nell'analisi statistica, inclusi endpoint irrilevanti o mancanza di raccomandazioni riguardanti la chemioterapia di salvataggio per recidive o metastasi [426]. In questi studi sono stati utilizzati tre o quattro cicli di CMV, cisplatino, ciclofosfamide e adriamicina (CISCA), metotrexato, vinblastina, adriamicina o epirubicina e cisplatino (MVA (E) C) e cisplatino e metotrexato (CM) [438] e uno studio ha usato la monoterapia con cisplatino [436]. Questi dati non sono stati abbastanza convincenti da fornire una raccomandazione inequivocabile per l'uso della chemioterapia adiuvante.

Nel 2014, questa meta-analisi [429] è stata aggiornata con ulteriori tre studi [430-432] con conseguente inclusione totale di 945 pazienti da nove studi. Nessuno degli studi è stato interamente accantonato e non sono stati utilizzati dati individuali dei pazienti nell'analisi [429]. Per uno studio, solo un abstract era disponibile al momento della meta-analisi [431], e nessuno degli studi inclusi da soli era significativamente positivo per OS a favore della chemioterapia adiuvante. In due degli studi sono stati utilizzati regimi di chemioterapia più moderni (gemcitabina/cisplatino e paclitaxel/gemcitabina e cisplatino) [430,431]. L'HR per OS era 0,77 e c'era una tendenza verso un vantaggio del sistema operativo includendo tutte e nove le prove. L'effetto era più forte per DFS (HR: 0,66, IC 95%: 0,48-0,92) e quando stratificato per il rapporto di positività nodale (HR: 0,64, IC 95%: 0,45-0,91). Lo sfondo di questa scoperta era eterogeneità nei risultati osservati tra gli studi inclusi. Dopo stratificazione degli studi per il rapporto tra positività del nodo, non è stata identificata nessuna ulteriore eterogeneità. L'HR per DFS associato con chemioterapia adiuvante a base di cisplatino in studi con coinvolgimento linfonodale più elevato era 0,39 (IC 95%: 0,28-0,54), rispetto a 0,89 (IC 95%: 0,69-1,15) in studi con minor coinvolgimento linfonodale.

Un'analisi di coorte retrospettiva che includeva 3974 pazienti dopo cistectomia e LND ha mostrato un beneficio sull'OS nei sottogruppi ad alto rischio (estensione extravesicale e coinvolgimento linfonodale) (HR: 0,75; CI: 0,62-0,90) [439]. Una recente pubblicazione del RCT (EORTC 30994), anche se non completamente maturato, ha mostrato un miglioramento significativo della PFS per il trattamento immediato, rispetto al trattamento differito (HR: 0,54, IC 95%: 0,4-0,73, $p < 0,0001$), tuttavia, non vi era alcun vantaggio significativo sul sistema operativo [440].

Inoltre, un ampio studio osservazionale che includeva 5653 pazienti con T3-4 patologico e/o linfonodi patologici positivi per BC, trattati tra il 2003 e il 2006, ha confrontato l'efficacia della chemioterapia adiuvante rispetto all'osservazione. Il 23% dei pazienti ha ricevuto chemioterapia adiuvante con OS a 5 anni del 37% per il braccio adiuvante (HR: 0,70, IC 95%: 0,64-0,76), vs. 29,1% nel gruppo di osservazione [441].

Sulla base delle evidenze disponibili attualmente, è ancora non chiaro se è superiore la chemioterapia adiuvante immediata o la chemioterapia al momento della recidiva, o se i due approcci sono equivalenti rispetto all'endpoint dell'OS. La terapia di combinazione con cisplatino risulta in una DFS a lungo tempo, anche nella malattia metastatica, principalmente nei pazienti con sole metastasi LN e un buon PS [408,442,443]. Nella più recente metanalisi, è stato sottolineato il ruolo positivo della chemioterapia adiuvante per BC, comunque, ancora con uno scarso livello di evidenza [429]. I pazienti dovrebbero essere informati circa le opzioni chemio-

terapiche prima della RC, includendo la chemioterapia adiuvante e neoadiuvante, e le evidenze limitate nella chemioterapia adiuvante.

7.7.1 – Linee guida per la chemioterapia adiuvante

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Offrire la chemioterapia adiuvante con cisplatino ai pazienti con malattia pT3/T4 e/o pN+ se non è stata fatta una chemioterapia neoadiuvante.	Forte

7.8 – Malattia metastatica

7.8.1 – Introduzione

Metà dei pazienti affetti da cancro uroteliale muscolo-invasivo recidivano dopo cistectomia radicale, in base allo stadio patologico del tumore e al coinvolgimento linfonodale. La recidiva locale rappresenta il 30% delle recidive, mentre le metastasi a distanza sono più frequenti. Dal 10 al 15% di pazienti sono già metastatici alla diagnosi [444]. Prima dello sviluppo di una chemioterapia efficace, i pazienti con neoplasia vescicale metastatica raramente avevano una sopravvivenza media che superava dai tre ai sei mesi.

7.8.1.1 – Fattori di Prognosi e decisioni terapeutiche

I fattori prognostici sono fondamentali per valutare i risultati dello studio in fase II e gli studi sperimentali stratificati di fase III [406, 410]. In un'analisi multivariata, un valore Karnofsky PS (performance status) 80% e presenza di metastasi viscerali erano fattori prognostici indipendenti di scarsa sopravvivenza dopo trattamento con MVAC [410]. Questi fattori prognostici sono stati validati anche per regimi più innovativi di chemioterapia combinata [446-448].

Per pazienti refrattari, o che migliorano subito dopo la chemioterapia combinata con platino, sono stati stabiliti quattro gruppi prognostici, basati su tre fattori avversi, sviluppati in pazienti trattati con Vinflunina, e sono stati validati in una serie di dati indipendenti: Hb < 10 g/dL; presenza di metastasi al fegato; e ECOG PS di 1 [449]. Il cisplatino è stato anche somministrato in pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) bassa (fino a 40mL/min.), usando programmi diversi. I rispettivi studi sono stati, per la maggior parte, di fase I e II e con casistiche di basso volume. In un solo studio di fase III, il GFR isolato per l'eleggibilità al cisplatino era 50 mL/min [454].

7.8.1.2 – Comorbidità nella malattia metastatica

La comorbidità è definita come la presenza di una o più malattie in aggiunta alla patologia principale (vedi sezione 6.1). La comorbidità aumenta con l'età. Tuttavia l'età anagrafica non è necessariamente correlata all'invalidità funzionale. Sistemi di valutazione diversi vengono adoperati per scegliere i pazienti come potenzialmente adatti o non adatti alla chemioterapia, ma non dovrebbe essere utilizzata la sola età per basare la scelta della terapia [455].

7.8.1.3 – Non eleggibili per il cisplatino (non adatti)

L'EORTC ha condotto il primo studio sperimentale, randomizzato, di fase II/III per pazienti affetti da neoplasia uroteliale che erano inadatti alla chemioterapia al cisplatino [456]. Le definizioni dell'EORTC erano GFR 60 mL/min e/o PS 2.

Un sondaggio internazionale tra esperti di neoplasie vescicali [457] è stato la base per una dichiarazione di consenso su come classificare i pazienti inadatti alla chemioterapia basata sul cisplatino. Deve essere presente almeno uno dei seguenti criteri: $Ps > 1$; GFR 60 mL/min; grado 2 di perdita audiometrica; neuropatia periferica; e insufficienza cardiaca di classe III (NYHA) [458].

Più del 50% dei pazienti con neoplasia uroteliale della vescica non sono eleggibili per la chemioterapia basata sul cisplatino [459-462]. La valutazione della funzione renale è della massima importanza per la scelta del trattamento. Il calcolo della clearance della creatinina (CrCl) (raccolta di urina delle 24 ore) con le formule correnti tende a sottovalutare la clearance in pazienti di età > 65 anni rispetto a CrCl misurata [459, 463].

7.8.2 – Chemioterapia con un singolo agente

In letteratura i tassi di risposta alla chemioterapia di prima linea con singolo agente variano tra i diversi studi. I dati più consolidati si riferiscono a studi di fase II e hanno mostrato un tasso di risposta di circa il 25% per la Gemcitabina di prima e seconda linea [464,465].

Le risposte a singoli agenti sono di solito di breve durata, le risposte complete sono rare e non sono stati riportati dati sulla sopravvivenza libera da malattia a lungo termine. La sopravvivenza media in questi pazienti è solo dai sei ai nove mesi.

7.8.3 – Chemioterapia di prima linea standard per pazienti idonei

La chemioterapia combinata contenente cisplatino è stata la cura standard degli anni '80 con una sopravvivenza a lungo termine dai 12 ai 14 mesi in tutte le serie [466]. Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina più Cisplatino e Gemcitabina hanno prolungato la sopravvivenza fino a 14,8 e 13,8 mesi, rispettivamente, rispetto alla monoterapia e alle combinazioni più vecchie. Nessuna delle due combinazioni è superiore all'altra, ma l'equivalenza non è stata testata. I tassi di risposta sono stati 46% e 49% per MVAC e GC rispettivamente.

I risultati di sopravvivenza a lungo termine hanno confermato l'equivalenza dei due regimi. [442]. La maggiore differenza tra le combinazioni sopra menzionate è la tossicità. La minore tossicità della Gemcitabina ha contribuito a renderla il nuovo regime terapeutico standard [158]. Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina più Cisplatino si tollerano meglio quando combinati con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) [467,468].

MVAC a dosi elevate (HD-MVAC) combinato con G-CSF è meno tossico e più efficace di MVAC standard, con risposte complete e tasso di sopravvivenza di due anni. Comunque non c'è alcuna differenza significativa nella sopravvivenza media tra i due regimi [469-470]. In generale, è stato dimostrato che tutte le sedi della malattia rispondono alla terapia combinata basata sul cisplatino. Un tasso di risposta del 66% e del 77% rispettivamente con MVAC e HD-MVAC è stato riportato nel coinvolgimento linfonodale retroperitoneale vs 29% e 33% delle sedi extralinfonodali [469]. Le sedi della malattia hanno anche un impatto sulla sopravvivenza a lungo termine. Nella malattia con solo coinvolgimento linfonodale, il 20,9% dei pazienti erano vivi dopo cinque anni in confronto ai soli 6,8% di pazienti con metastasi viscerali [442].

Un'ulteriore intensificazione del trattamento, usando il nuovo regime triplo di Paclitaxel, Cisplatino e Gemcitabina (PCG), in uno studio sperimentale di fase III non ha comportato, nell'analisi ITT (Intent to Treat population), un miglioramento significativo in termini di sopravvivenza globale, confrontando il triplo regime terapeutico con la sola Gemcitabina [471]. Tuttavia, il tasso di risposta globale (ORR) è stato più alto con il regime triplo (56% vs. 44%; $p=0,0031$), e la tendenza al miglioramento della sopravvivenza globale nella popolazione ITT (15,8 vs 12,7 mesi; HR=0,85, $p=0,075$) è diventata significativa nella popolazione ammissibile. L'aggiunta di Paclitaxel a Gemcitabina non ha indotto ulteriori effetti collaterali importanti. La neutropenia di grado 4 è stata più frequente (35,8% vs 20% per GC), come la neutropenia febbrile (13,2% vs 4,3%) ed è stata mag-

giore la necessità di ricorrere a fattori di crescita (G-GSF -17% vs 11%). Gemcitabina/Cisplatino da soli hanno causato maggiore trombocitopenia di grado 4 e sanguinamento indotto da trombocitopenia (11,4% vs 6,8%). Paclitaxel, Cisplatino e Gemcitabina è un'opzione aggiuntiva per il trattamento di prima linea del carcinoma uroteliale della vescica.

7.8.4 – Chemioterapia contenente Carboplatino per pazienti idonei

La chemioterapia contenente Carboplatino non è equivalente alle combinazioni di cisplatino e non dovrebbe essere considerata sostituibile o standard. Numerosi studi sperimentali di fase II randomizzati di chemioterapia combinata con Carboplatino vs Cisplatino hanno prodotto tassi inferiori di risposte complete e sopravvivenza globale inferiori per i gruppi di Carboplatino [472].

7.8.5 – Chemioterapia combinata senza platino.

Sono state studiate diverse combinazioni di Gemcitabina e Paclitaxel nei trattamenti di prima- e seconda-linea. A parte una severa tossicità polmonare, in un programma settimanale di entrambi i farmaci, questa combinazione è ben tollerata e produce tassi di risposta tra il 38% e 60% in entrambe le linee. La chemioterapia combinata senza platino non è stata confrontata con la chemioterapia al cisplatino standard in pazienti sottoposti a cistectomia radicale, quindi non è consigliata per l'utilizzo in prima linea per pazienti ammissibili al cisplatino [473-480].

7.8.6 – Chemioterapia per pazienti inadatti al cisplatino

Fino al 50% di pazienti non risultano idonei alla chemioterapia contenente cisplatino [458]. Il primo studio sperimentale randomizzato di fase II/III in questo senso, è stato condotto dall'EORTC e ha confrontato Metrotexate/Carboplatino/vinblastina (M-CAVI) vs carboplatino/gemcitabina (GemCarbo) nei pazienti inadatti al cisplatino. Entrambe le terapie sono state efficaci. Una severa tossicità acuta (SAT) è stata del 13,6% in pazienti trattati con GemCarbo vs il 23% con M-CAVI, mentre il tasso di risposta globale è stato del 42% per GemCarbo e 30% per M-Cavi. Un'ulteriore analisi ha rivelato che nei pazienti con PS 2 e scarsa funzionalità renale, la terapia combinata ha fornito benefici limitati. [456]. Il tasso di risposta globale e la severa tossicità acuta sono stati entrambi del 26% per il primo gruppo e 20% e 24% rispettivamente per l'ultimo gruppo. [456]. I dati di fase III hanno confermato questi risultati [448].

Un recente studio di fase II randomizzato, multinazionale, (JASINT 1) ha valutato il profilo di efficacia e tollerabilità di due protocolli terapeutici con Vinflunina, ovvero Vinflunina-Gemcitabina vs Vinflunina-Carboplatino. Entrambe le terapie hanno evidenziato uguale tasso di risposta globale e di severa tossicità acuta, ma con minore tossicità ematologica nella combinazione Vinflunina-Gemcitabina [481].

7.8.7 – Trattamento di seconda linea

I dati della chemioterapia di seconda linea sono altamente variabili e i fattori di prognostici sono stati stabiliti solo di recente (vedi sezione 7.8.1.1) [449]. Una strategia ragionevole è stata riproporre il Cisplatino ai pazienti precedentemente sensibili, soprattutto se si sono ottenuti progressi terapeutici dai sei ai dodici mesi dopo la chemioterapia di prima linea combinata basata sempre sul cisplatino.

In studi di fase II i tassi di risposta di seconda linea con Paclitaxel (settimanale), Docetaxel, Nab-Paclitaxel [482], Oxaliplatin, Ifosfamida, Topotecan, Permetrexed, Lapatinib, Gefitinib e Bortezomib, variano tra 0% e 28% [465,483,484]. Nonostante la Gemcitabina abbia mostrato eccellenti tassi di risposta nell'utilizzo in seconda linea, la maggior parte dei pazienti ha ricevuto questo farmaco come parte della loro terapia di prima linea [464].

Studi di Paclitaxel/Gemcitabina hanno evidenziato tassi di risposta del 38-60%. Non è stato condotto alcuno studio randomizzato di fase III, con un adeguato braccio di comparazione, per valutare la reale efficacia sulla sopravvivenza globale per questa combinazione di seconda linea [445, 479, 485].

La Vinflunina, un alcaloide innovativo della vinca di terza generazione, ha fornito risultati promettenti in alcuni studi di fase III [486]. Un trial randomizzato di fase III ha confrontato la Vinflunina associata alla migliore terapia di supporto (BSC) contro la sola BSC, in pazienti che progrediscono dopo il trattamento di prima linea con chemioterapia combinata contenente platino, per malattia metastatica [487]. I risultati hanno evidenziato un modesto tasso di risposta globale (8,6%), un beneficio clinico, un profilo di sicurezza favorevole e, cosa più importante, un beneficio di sopravvivenza in favore di Vinflunina, con una significatività statistica nella sola popolazione dei pazienti ammissibili ma non nella popolazione ITT. Per il trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale avanzato o metastatico, questo studio sperimentale ha raggiunto il più alto livello di evidenza mai riportato. Sulla base di queste scoperte, la Vinflunina è stata approvata in Europa (non negli USA) come l'unica opzione di terapia di seconda linea per questa indicazione. Poiché di recente è stata approvata un'immunoterapia con inibitori dei checkpoint per trattamento di seconda linea nel carcinoma vescicale metastatico, la Vinflunina dovrebbe essere proposta solo come trattamento di seconda linea se gli inibitori dei checkpoint, o la chemioterapia combinata non sono fattibili. Infine, la Vinflunina, può essere considerata come opzione terapeutica di terza linea, sebbene non vi siano dati randomizzati con questa indicazione.

7.8.8 – Malattia a basso volume e chirurgia post chemioterapia

Con la chemioterapia combinata contenente cisplatino, possono essere ottenuti eccellenti tassi di risposta in pazienti con linfonodi positivi, ma non metastasi viscerali, un buon PS e adeguata funzione renale, consentendo una sopravvivenza libera da malattia fino al 20% [442, 470, 488, 489].

Il ruolo della chirurgia dei linfonodi residui dopo la chemioterapia è ancora poco chiaro. Sebbene alcuni studi suggeriscano un beneficio di sopravvivenza e miglioramento della qualità della vita, il livello di evidenza a sostegno di questa pratica è molto limitato [490-504]. Studi retrospettivi di chirurgia post-chemioterapia, dopo remissione completa o parziale, hanno indicato che la chirurgia può contribuire a migliorare la sopravvivenza a lungo termine libera da malattia solo in pazienti selezionati [411,505-507].

In casi altamente selezionati può essere considerata una valida opzione terapeutica il ricorso alla chirurgia per metastasi polmonari limitate, sebbene i pazienti debbano essere valutati in base alle caratteristiche individuali [507].

7.8.9 – Trattamento delle metastasi ossee

La prevalenza di malattia metastatica ossea (MBD) in pazienti con carcinoma uroteliale avanzato o metastatico è del 30-40% [508]. Complicanze a livello scheletrico dovute a metastasi hanno un effetto negativo sul dolore e sul miglioramento della qualità di vita, e sono anche correlate a un aumento di mortalità [509]. I bifosfonati riducono e ritardano gli eventi relativi allo scheletro dovuti a metastasi ossee tramite inibizione del riassorbimento osseo. In un ristretto studio pilota in pazienti con cancro alla vescica, gli eventi relativi allo scheletro, causati da metastasi ossee, sono stati ritardati [510]. Denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che unisce a e neutralizza il RANKL (attivatore recettore del ligando di fattore KB), inibendo in tal modo la funzione osteoclastica e prevenendo il riassorbimento osseo generalizzato e la distruzione ossea locale. Denosumab non è inferiore all'acido zoledronico (ZA) nel prevenire o ritardare gli SREs [eventi relativi allo scheletro], nei pazienti con malattia metastatica ossea avanzata, inclusi coloro che sono affetti da carcinoma uroteliale della vescica [511]. Denosumab è stato approvato di recente dall' Agenzia Europea dei

Farmaci (EMA) per il trattamento dei pazienti con metastasi ossee da tumori solidi. A prescindere dal tipo di cancro, i pazienti con metastasi ossee dovrebbero essere considerati per il trattamento mirato alle ossa [509].

I pazienti trattati con ZA o con Denosumab dovrebbero essere informati sui possibili effetti collaterali e ricevere l'opportuna terapia preventiva per l'osteonecrosi della mandibola e l'ipocalcemia, che sono gli effetti collaterali più frequenti del trattamento con Denosumab. E' raccomandata inoltre un'energica integrazione di calcio e vitamina D. Regimi di dosaggio di ZA dovrebbero seguire raccomandazioni normative ed essere regolati secondo condizioni mediche pre-esistenti [512]. Per Denosumab non sono richiesti aggiustamenti della dose per variazioni della funzione renale.

7.8.10 – Ruolo dell'immunoterapia

Terapie immunomodulanti, con inibitori dei checkpoint, utilizzando anticorpi diretti contro la proteina della morte cellulare programmata 1 (PD-1), il suo ligando (PD-L1) o la via della proteina associata ai linfociti T citotossici 4 (CTLA-4), hanno mostrato significativa attività anti tumorale con tollerabili profili di sicurezza e risposte durevoli in pazienti con neoplasia uroteliale della vescica localmente avanzata e metastatica. Studi sperimentali in corso stanno valutando l'efficacia di agenti immunoterapici, sia in monoterapia che in combinazione con altri agenti immunizzanti, sia come trattamento di prima linea che in una condizione di gestione terapeutica di secondo livello. Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Avelumab e Durvalumab hanno dimostrato un'efficacia simile in pazienti che progrediscono durante o dopo chemioterapia standard con platino.

7.8.10.1 – Immunoterapia di prima linea per pazienti non ammissibili per chemioterapia standard al cisplatino

Un trial sperimentale di fase II ha valutato Pembrolizumab, un inibitore PD-1, in 370 pazienti con carcinoma uroteliale avanzato o metastatico, non idonei per la chemioterapia con cisplatino. I risultati dimostrano un tasso di risposta globale del 29% e risposta completa nel 7% dei pazienti trattati [513].

Con Atezolizumab, un inibitore PD-L1, è stato condotto uno studio di fase II, a due coorti (n=119), includendo pazienti non candidabili al cisplatino (coorte1). Il tasso di risposta globale è stato del 29%. Il 9% dei pazienti presentavano risposte complete e la sopravvivenza globale è stata di 15,9 mesi [514].

Il profilo di tossicità risulta favorevole sia per Pembrolizumab che per Atezolizumab. Dal 2017 entrambi i farmaci sono approvati da US Food and Drug Administration (FDA) ed EMA per trattamento di prima linea in pazienti non ammissibili per il cisplatino.

7.8.10.2 – Immunoterapia di seconda linea per pazienti ri-trattati con platino

Atezolizumab è stato il primo inibitore PD-L1 approvato dalla FDA (maggio 2016) per pazienti che progrediscono durante o dopo precedente chemioterapia basata sul platino. In uno studio di coorte di fase II che includeva 310 pazienti, il tasso di risposta obiettiva era il 15%, indipendentemente dell'espressione di PD-L1. La sopravvivenza libera da progressione era 2,1% e la sopravvivenza globale era di 7,9 mesi. Secondo il livello di espressione dei numeri di PD-L1 per il tasso di risposta, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale erano maggiori nei pazienti con espressione elevata, ma le risposte avvenivano anche nei pazienti con nessuna espressione di PD-L1. Il profilo di tossicità di Atezolizumab è stato favorevole [515, 516]. I risultati dello studio di fase III (Mvigor 211) che confrontava Atezolizumab con la chemioterapia di seconda linea sono stati riportati di recente ma non sono ancora stati pubblicati come articolo completo [514]. Tuttavia i risultati non hanno soddisfatto il primo end-point, ovvero la sopravvivenza globale.

Pembrolizumab, un inibitore PD-1 è stato il primo agente a mostrare un significativo beneficio sulla sopravvivenza globale in pazienti che progrediscono durante o dopo la chemioterapia di prima linea con cisplatino. In base ai risultati di fase III, l'agente è stato approvato nel 2017. I pazienti dello studio (n= 542), sono stati randomizzati per monoterapia con Pembrolizumab o polichemioterapia (paraclitaxel , docetaxel o vinflunina). La sopravvivenza globale media nel braccio Pembrolizumab è stata di 10,3 mesi (95% CI: 8,0-11,8) vs. 7,4 mesi (95% CI: 6,1-8,3) per il braccio di polichemioterapia (HR per morte 0,73; 95% CI: 0,59-0,91, p=0.002) indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1 [517].

Nel 2017, Nivolumab, un altro inibitore PD-1/PD-L 1 è stato approvato sulla base dei risultati di un esperimento di fase II in singolo braccio (Checkmate 275), reclutando 270 pazienti. Il primo end-point era il tasso di risposta globale. I pazienti sono stati stratificati con l'espressione del loro PD-L1 (> 5% vs < 5%). Il tasso di risposta obiettiva è stato 19,6% e la sopravvivenza globale è stata di 8,74 mesi per l'intero gruppo [518].

In base ai risultati di trials di fase I/II e fase Ib, due ulteriori agenti, Durvalumab e Avelumab (PD-1 e PD-L1) sono stati recentemente approvati negli Stati Uniti ma non in Europa [518].

I dati correnti mostrano che nei pazienti con risposta, gli inibitori PD-1 e PD-L1 non solo producono risposte durevoli ma offrono anche un beneficio superiore rispetto ai regimi di chemioterapia standard.

7.8.11 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la malattia metastatica

Riassunto delle evidenze	LE
In uno scenario di prima linea, performance status (PS) e presenza o assenza di metastasi viscerali sono fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza.	1b
In uno scenario di seconda linea, fattori prognostici negativi sono: metastasi al fegato, PS 1 e bassa emoglobina (< 10g /dl)	1b
La chemioterapia combinata contenente cisplatino può ottenere una sopravvivenza media fino a 14 mesi con sopravvivenza senza malattia riportata in -15% di pazienti con malattia nodulare e buon PS	1b
La chemioterapia a un singolo agente offre tassi bassi di risposta solitamente di breve durata	2 a
La chemioterapia combinata con il carboplatino è meno efficace della chemioterapia basata sul cisplatino in termini di risposta completa e sopravvivenza.	2 a
La chemioterapia combinata senza platino produce risposte rilevanti negli scenari di prima e seconda linea.	2 a
La chemioterapia combinata senza platino non è stata testata contro la chemioterapia standard nei pazienti che sono adatti o non adatti per la chemioterapia combinata al cisplatino	4
Non c'è una chemioterapia standard definita per pazienti inadatti affetti da cancro uroteliale (UC) avanzato o metastatico.	2b
La Vinflunina raggiunge il livello più alto di evidenza mai riportato per l' utilizzo in seconda linea.	1b
La chirurgia post chemioterapia dopo risposta parziale o completa può contribuire alla sopravvivenza senza malattia a lungo termine in pazienti selezionati	3
L' acido zoledronico e denosumab sono stati approvati per tutti i tipi di cancro incluso UC, perché riducono e ritardano eventi relativi allo scheletro nella malattia metastatica ossea.	1b

Atezolizumab inibitore PD-L1 è stato approvato dalla FDA per pazienti che hanno fatto progressi durante o dopo precedente chemioterapia basata sul platino secondo i risultati di un esperimento di fase II.	2a
Pembrolizumab inibitore PD-1 è stato approvato per pazienti che hanno fatto progressi durante o dopo precedente chemioterapia basata sul platino secondo i risultati di un esperimento di fase III.	1b
Nivolumab inibitore PD-1 è stato approvato per pazienti che hanno fatto progressi durante o dopo precedente chemioterapia basata sul platino sulla base dei risultati di un esperimento di fase II.	2a
Pembrolizumab inibitore PD-1 è stato approvato per pazienti con cancro uroteliale avanzato o metastatico non eleggibili per la chemioterapia di prima linea basata sul cisplatino secondo i risultati di un esperimento di fase II	2a
Atezolizumab inibitore PD-L1 è stato approvato per pazienti con cancro uroteliale avanzato o metastatico non eleggibili per la chemioterapia di prima linea basata sul cisplatino secondo i risultati di un esperimento di fase II.	2a

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Trattamento di prima linea per pazienti adatti	
Usate la chemioterapia combinata contenente cisplatino con GC, MVAC, preferibilmente con G-CSF, HD-MVAC con G-CSF o PCG	Forte
Non utilizzate la chemioterapia combinata con carboplatino e senza platino	Forte
Trattamento di prima linea in pazienti non eleggibili (non adatti) per il cisplatino	
Utilizzate pembrolizumab e atezolizumab inibitori dei checkpoint	Forte
Utilizzate la chemioterapia combinata con il carboplatino	Debole
Trattamento di seconda linea	
Proponete pembrolizumab e atezolizumab inibitori dei checkpoint a pazienti che progrediscono durante o dopo la chemioterapia combinata basata sul platino per la malattia metastatica. In alternativa, offrite il trattamento in uno scenario di sperimentazione clinica.	Forte
Proponete nivolumab inibitore dei checkpoint durante o dopo la chemioterapia combinata basata sul platino per la malattia metastatica. In alternativa, usate un trattamento in ambito clinico.	Forte
Proponete l'acido zoledronico o denosumab per trattare le metastasi ossee.	Debole
Trattamento di seconda linea	
Proponete la Vinflunina solo a pazienti per malattia metastatica come trattamento di seconda linea se l'immunoterapia o la chemioterapia combinata non è fattibile. In alternativa, proponete la Vinflunina come linea di trattamento successiva, oppure offrite il trattamento in uno scenario di sperimentazione clinica o migliore terapia di supporto.	Debole

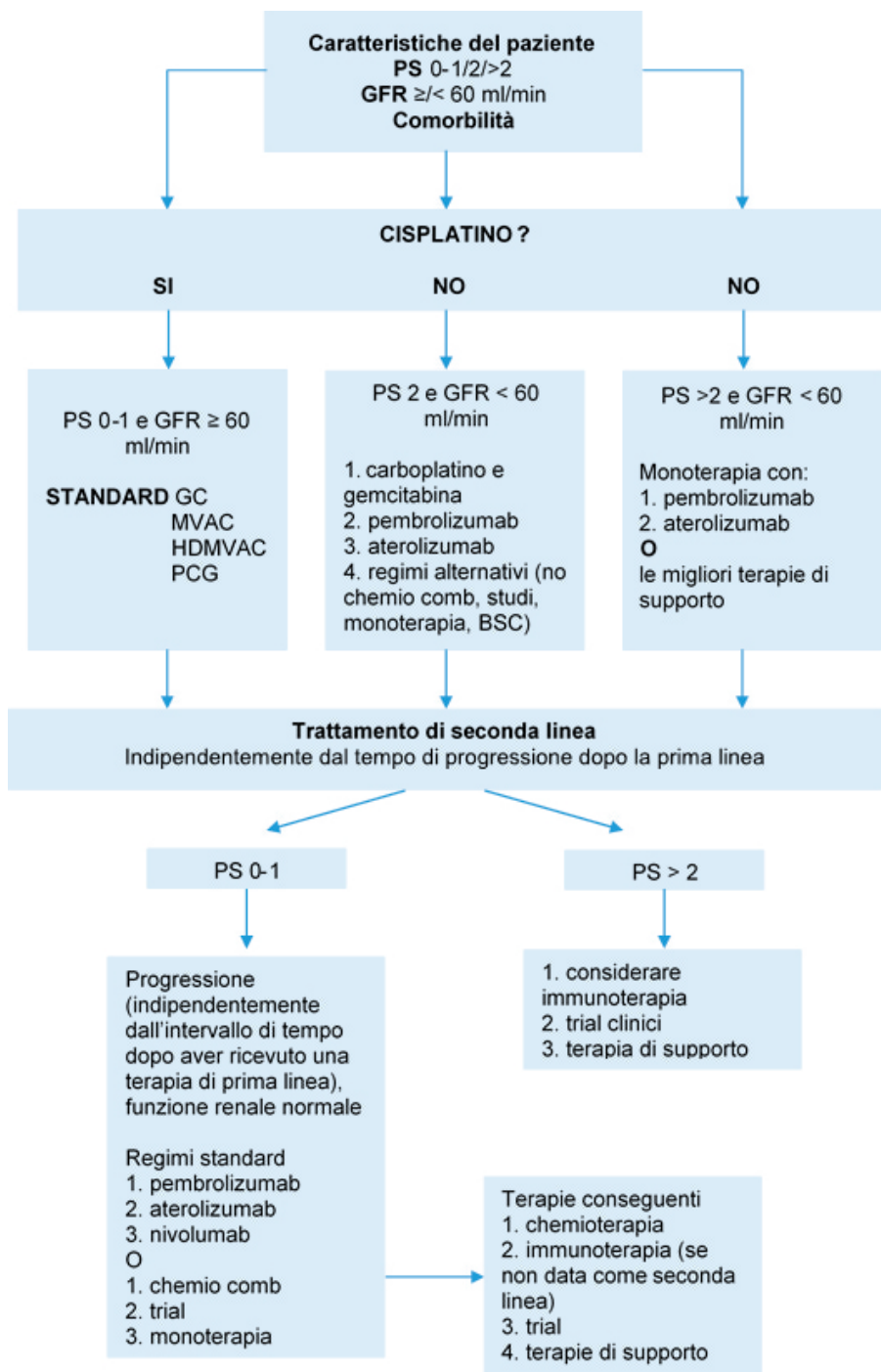
7.8.12 – Biomarcatori

Modesti tassi di controllo della malattia hanno condotto all'indagine di biomarcatori per la valutazione della prognosi post-operatoria, e per valutare il potenziale della chemioterapia o come previsione di risposta alla chemioterapia. Molti biomarcatori sono correlati con l'angiogenesi del tumore. Studi ristretti, solitamente retrospettivi, hanno indagato la densità dei microvasi, l'espressione tumorale alterata p53 [522], il fattore di crescita endoteliale vascolare del siero [523], il fattore germinale fibroblastico urinario e tissutale [524], il recettore 3 [525] del fattore di crescita fibroblastico urinario (wilde-type e mutante) e più di recente la trombospondina 1 [526], le cellule tumorali circolanti [527,528], e l'espressione genica multiresistente ai farmaci [529]. Sebbene alcuni biomarcatori hanno mostrato qualche potenzialità, finora c'è un'evidenza insufficiente per sostenere il loro uso nella routine clinica.

7.8.12.1 – Raccomandazioni per l'uso di biomarcatori

Raccomandazioni per l'uso dei biomarcatori	Valutazione della forza
Non utilizzate i biomarcatori nella pratica clinica giornaliera poiché non hanno incidenza sulla previsione degli esiti, le decisioni del trattamento o per monitorare la terapia nel cancro alla vescica muscolo invasivo.	Forte

Figura 7.2: Flow chart per la gestione del carcinoma uroteliale metastatico



7.9 – Qualità della vita

7.9.1 – Introduzione

La valutazione della HRQoL considera il funzionamento fisico, psicologico, emotivo e sociale. Sono stati validati numerosi questionari per valutare la HRQoL in pazienti con cancro alla vescica incluso il FACT (Functional assessment of cancer therapy) [530], l'EORTC QLQ C-30 [531], l'EORTC QLQ-BLM (modulo cancro alla vescica

muscolo invasivo) [532], e l'SF (short form)-36 [533,534] e recentemente il questionario BCI progettato e validato specificamente per i pazienti con neoplasia vescicale [535].

Dovrebbe essere utilizzato un test psicométrico come il Fact-BI, per registrare la morbilità della neoplasia. Le nuove tecniche intensive di intervista hanno aggiunto informazioni valide alla nostra conoscenza della HRQoL che dipende largamente dalle preferenze individuali dei pazienti [536].

7.9.2 – Cistectomia radicale e derivazione urinaria

Due recenti revisioni sistematiche incentrate sulla HRQoL dopo cistectomia radicale [537, 538] e una basata su 18 studi (n= 1553) hanno mostrato un miglioramento lieve ma non significativo della qualità della vita in pazienti con derivazione ortotopica [537]. Tuttavia, analizzando solo gli studi che confrontano esclusivamente il condotto ileale vs la neovescica ortotopica ileale, i vantaggi nella qualità della vita del secondo gruppo sono significativi. Un'altra revisione, basata su 29 studi (n= 3754), non ha evidenziato alcuna differenza nella qualità globale della vita tra le derivazioni continenti e incontinenti [538]. L'analisi del sottogruppo ha dimostrato un netto miglioramento nella salute fisica nel caso della derivazione incontinente rispetto a quella continente (p=0,002) ma nessuna differenza nella salute mentale (p= 0,35) o salute sociale (p= 0,81). Tuttavia, i pazienti con una neovescica hanno dimostrato una funzione emotiva e una percezione dell'immagine corporea nettamente superiore [538,540].

Clifford e collaboratori hanno valutato prospetticamente gli esiti di continenza in pazienti maschi sottoposti a derivazione con neovescica ortotopica [541]. La continenza diurna è aumentata dal 59%, in meno di tre mesi nel post operatorio, al 92% dopo 12-18 mesi. La continenza notturna è aumentata dal 28%, in meno di tre mesi nel post operatorio, al 51% dopo 18-36 mesi. Di interesse è stato anche il fastidio urinario nella neovescica femminile. Bartsch e collaboratori hanno trovato in 56 pazienti donne, tassi di continenza diurna e notturna del 70,4% e 64,8% rispettivamente. Trentacinque pazienti (62,5%) hanno eseguito caterismo intermittente pulito che è di gran lunga peggiore rispetto ai pazienti maschi con neovescica. Inoltre, i pazienti con malattia non confinata a un solo organo, (p= 0,004) e i pazienti con una laurea (p= 0,001) hanno mostrato esiti peggiori nei punteggi di HRQoL [542].

Complessivamente, gli esiti di HRQoL sono più probabilmente un risultato di una buona selezione dei pazienti. Un paziente più anziano e più isolato probabilmente è meglio dotarlo di un condotto ileale, mentre un paziente più giovane con un livello di interesse nell'immagine del corpo e della sessualità probabilmente più alto, sta meglio con una diversione ortotopica. La scelta del paziente è la chiave per la selezione del metodo di ricostruzione [538].

7.9.3 – Terapia trimodale con risparmio della vescica

Uno studio interdisciplinare bi-istituzionale ha trovato in un'analisi multivariata che i pazienti i quali hanno ricevuto la terapia trimodale (n=64) hanno avuto un maggiore funzionamento fisico, sociale, emotivo e cognitivo, migliore qualità della vita, funzione sessuale e immagine del corpo rispetto ai pazienti dopo RC (n=109). Tuttavia, i punteggi dei sintomi urinari erano simili [424]. Per trarre valide conclusioni, sono necessari studi futuri.

7.9.4 – Cancro alla vescica non curabile o metastatico

Nel carcinoma vescicale non curabile o metastatico, la HRQoL è ridotta a causa di problemi correlati di minzione, sanguinamento, dolore e quindi disturbo della vita sociale e sessuale [543]. C'è una letteratura limitata che descrive la HRQoL nei pazienti affetti da neoplasia vescicale che ricevono una cura palliativa [544] ma ci sono

resoconti di sintomi correlati alla vescica alleviati con chirurgia palliativa [385], RT [545] e/o chemioterapia [546].

7.9.5 – Sintesi dell'evidenza e raccomandazioni per qualità della vita correlata alla salute

Riassunto delle evidenze	LE
Non c'è alcuna differenza nella qualità della vita globale tra pazienti con derivazione continente o incontinente.	1a
In molti gruppi di pazienti studiati, la HRQoL globale dopo cistectomia rimane buona, a prescindere dal tipo di derivazione urinaria utilizzata.	2b
Determinanti fondamentali della qualità della vita (soggettiva) sono la personalità del paziente, lo stile di reazione e il supporto sociale.	3

Raccomandazioni	Valutazione della forza
Utilizzate questionari validati per valutare la qualità della vita correlata alla salute nei pazienti con MIBC	Forte
Proponete una derivazione urinaria continente tranne se le comorbidità del paziente, le variabili del tumore e l'abilità di reazione presentano evidenti controindicazioni.	Forte
L'informazione pre-operatoria al paziente, la selezione del paziente, le tecniche chirurgiche e un attento follow-up post operatorio sono i pilastri per ottenere buoni risultati a lungo termine.	Forte
Fornite informazioni chiare ed esaustive su tutti i benefici potenziali e gli effetti collaterali, consentendo ai pazienti di prendere decisioni informate. Incoraggiate i pazienti a partecipare attivamente al processo decisionale.	Forte

8. FOLLOW-UP

8.1 – Follow-up nel cancro alla vescica muscolo invasivo

Un programma adeguato per monitorare la malattia dovrebbe essere orientato dalla tempistica naturale della recidiva, probabilità e sede della recidiva, monitoraggio funzionale dopo derivazione urinaria e opzioni di gestione disponibili [547].

Sono stati sviluppati e validati esternamente dei nomogrammi su CSS in seguito a cistectomia radicale, ma il loro utilizzo più ampio non può essere consigliato finché non saranno disponibili ulteriori dati [548-549].

I protocolli di controllo correnti, sono basati su modelli di recidiva tratti solo da serie retrospettive. Combinare questi dati non è possibile poiché molti studi retrospettivi utilizzano regimi di follow-up e tecniche di risonanza differenti. Inoltre, sono stati diagnosticati resoconti di recidive asintomatiche durante la routine del follow-up oncologico e i risultati dagli studi retrospettivi sono contraddittori [550-552]. Dalla serie Volkmer B. et al. su 1270 pazienti sottoposti a cistectomia radicale, non sono state constatate differenze nella sopravvivenza globale tra recrudescenze sintomatiche e asintomatiche [551]. Per contro, nella serie di Giannarini et al. su 479 pazienti, quelli con recrudescenza individuata durante le indagini del follow-up di routine (specialmente nei polmoni), e con tumori secondari uroteliali come sede di recidiva, avevano una probabilità di sopravvivenza leggermente più alta [550]. Borjan et al. hanno incluso 1599 pazienti sottoposti a cistectomia radicale, il 77% dei quali aveva recidive sintomatiche. Nell'analisi multivariata, i pazienti che erano sintomatici nella recidiva avevano un rischio di morte aumentato del 60% rispetto ai pazienti asintomatici [552].

Tuttavia, al momento, non sono disponibili dati di studi sperimentali, che dimostrino il beneficio potenziale dell'individuazione precoce della malattia recidiva e del suo impatto sull'OS [553].

8.2 – Sede di recidiva

8.2.1 – Recidiva locale

La recidiva locale avviene nei tessuti molli della sede chirurgica originale o nei LN. La cistectomia simultanea ha una probabilità di 5-15% di recidiva pelvica che solitamente avviene nei primi 24 mesi, più spesso entro 6-18 mesi dopo l'intervento. Tuttavia, possono avvenire recidive tardive fino a cinque anni dopo la cistectomia. I fattori di rischio descritti sono lo stadio patologico, i LN, i margini positivi, l'estensione di LND e la chemioterapia pre-operatoria [554].

I pazienti hanno generalmente una scarsa prognosi dopo la recidiva pelvica. Perfino con il trattamento, la sopravvivenza media varia dai quattro agli otto mesi dopo la diagnosi. La terapia definitiva può prolungare la sopravvivenza ma principalmente fornisce un'attenuazione significativa dei sintomi. Il trattamento multimodale generalmente coinvolge la combinazione di chemioterapia, radiazione e chirurgia [553].

8.2.2 – Recidiva a distanza

Le metastasi a distanza si verificano fino al 50% dei pazienti trattati con cistectomia radicale per neoplasia vescicale muscolo invasiva. Come nella recidiva locale, i fattori di rischio sono lo stadio patologico e il coinvol-

gimento linfonodale [555]. La recidiva sistematica è più frequente nella malattia localmente avanzata (pT3/4), variando dal 32% al 62% e in pazienti con coinvolgimento LN (range 52-70%) [556].

Le sedi più probabili per la recidiva a distanza sono LN, polmoni, fegato e ossa. Quasi il 90% delle metastasi a distanza si presentano entro i primi tre anni dopo RC, principalmente nei primi due anni, sebbene sia stata descritta una recidiva tardiva dopo > 10 anni. La sopravvivenza media dei pazienti con malattia progressiva trattata con la chemioterapia basata sul platino è di 9-26 mesi [557-559]. Tuttavia, è stata riportata una sopravvivenza più lunga (28-33% in cinque anni) in pazienti con minima malattia metastatica sottoposti alla gestione multimodale, inclusa la metastasectomia [491, 499].

8.2.3 – Recidive uroteliali

L'incidenza di nuovi tumori uretrali dopo RC è del 1,5 - 6,0% negli uomini, con un intervallo significativo senza comparsa di 13,5 - 39,0 mesi e sopravvivenza media di 28-38 mesi, di cui > 50% muoiono per malattia sistemica. I tumori uretrali secondari probabilmente avvengono da uno a tre anni dopo l'intervento. Indicatori indipendenti per recidiva uretrale sono: cistectomia per NMIBC, coinvolgimento della prostata, e una storia di NMIBC recidivo [553].

Nelle donne, il principale fattore di rischio è la malattia al collo della vescica. Molti studi hanno dimostrato che il rischio di recidiva uretrale dopo derivazione ortotopica (0,9 - 4,0%) è significativamente minore che dopo derivazione non ortotopica (6,4 - 11,1%) [554].

Ci sono dati e accordi limitati sul follow-up uretrale con alcuni autori che raccomandano controlli di routine con lavaggio uretrale e citologia urinaria e altri che dubitano della necessità di un controllo uretrale di routine. In ogni caso, c'è un vantaggio significativo nella sopravvivenza negli uomini con recidiva uretrale diagnosticata asintomaticamente vs. sintomaticamente, quindi il follow-up dell'uretra maschile è indicato nei pazienti a rischio di recidiva uretrale [553]. Il trattamento è influenzato dallo stadio locale e dal grado di recidiva uretrale; nel CIS uretrale le instillazioni di BCG hanno tassi di riuscita del 83% [560]. Nella malattia invasiva, dovrebbe essere eseguita un'uretrectomia se l'uretra è la sola sede della malattia, nella malattia a distanza è indicata la chemioterapia sistemica [4].

I carcinomi uroteliali del dell'alta via urinaria hanno un'incidenza dell'1,8-6,0% dei casi e rappresentano le sedi più comuni di recidiva (sopravvivenza senza malattia per tre anni dopo RC). L'OS mediana è 10-15 mesi e il 60-65% dei pazienti muoiono di malattia metastatica [553]. Una recente metanalisi ha individuato che il 38% delle recidive dell'alta via escretrice, è stata diagnosticata da indagini di follow-up, mentre la diagnosi del rimanente 62% si è basata sui sintomi. Quando è stata adoperata la citologia urinaria durante il controllo, il tasso d'individuazione primaria è stato del 7% vs. il 29,6% con imaging del tratto urinario superiore. Questa metanalisi ha concluso che i pazienti con cancro non invasivo sono a rischio di avere un carcinoma uroteliale del tratto urinario superiore doppio rispetto ai pazienti con malattia invasiva [561]. La multifocalità aumenta il rischio di tre volte, mentre i margini ureterali positivi aumentano il rischio di sette volte. La nefuretrectomia radicale può prolungare la sopravvivenza [562].

8.3 – Schema temporale dei controlli

Sono stati suggeriti dei programmi di follow-up guidati dal principio che le recidive tendono ad avvenire entro i primi anni dopo il trattamento iniziale. Un programma suggerito dalle Linee Guida dell'EAU include una TC (ogni sei mesi) fino al terzo anno, seguita successivamente da esami radiologici annuali [4]. I pazienti con malattia multifocale, NMIBC con CIS o margini ureterali positivi sono a rischio più alto di avere UTUC, che può

svilupparsi tardivamente (> 3 anni). Per tali ragioni, è obbligatorio durante il follow-up, il monitoraggio radiologico delle alte vie escretrici. Va utilizzata la TC come imaging per UUT [561].

Al momento non è ancora chiaro quale sia il timing più appropriato per interrompere il follow-up; di recente è stato proposto un programma adattato al rischio, basato sull'interazione tra il rischio di recidiva e i fattori di salute concorrenti. Tutto ciò potrebbe condurre a programmi di follow-up personalizzati con l'obiettivo di individuare precocemente le recidive. Gli anziani e i pazienti a basso rischio (quelli con patologia non muscolo invasiva, o malattia pT0, nel resoconto finale di cistectomia) hanno mostrato un rischio competitivo maggiore di mortalità non correlato alla neoplasia rispetto al loro livello di rischio di recidiva neoplastica. D'altra parte, i pazienti con malattia localmente avanzata o coinvolgimento LN sono a più alto rischio di recidiva per più di 20 anni [563]. In ogni caso, questo modello non è stato validato e non aggiunge fattori di rischio correlati alla mortalità non correlata alla neoplasia. Inoltre, dovrebbero essere considerate le implicazioni prognostiche delle diverse sedi di recidiva. Le recidive locali e sistemiche hanno una scarsa prognosi e l'individuazione precoce della malattia non influenzerà la sopravvivenza [554]. Nonostante questo, la logica per un programma adattato al rischio per il controllo del carcinoma della vescica appare promettente e merita ulteriore indagine.

8.4 – Follow-up di risultati funzionali e complicanze

Oltre al controllo oncologico, i pazienti sottoposti a derivazione urinaria meritano un follow-up funzionale. Le complicanze correlate alla derivazione urinaria sono individuate nel 45% dei pazienti durante i primi cinque anni del follow-up. Questo tasso aumenta nel corso del tempo e supera il 54% dopo 15 anni di follow-up. Pertanto, è opportuno un follow-up a lungo termine degli esiti funzionali [553].

Le complicanze funzionali sono varie e includono: carenza di vitamina B12, acidosi metabolica, peggioramento della funzione renale, infezioni urinarie, urolitiasi, stenosi dell'anastomosi uretero-intestinale, complicanze delle stomie nei pazienti con condotto ileale, problemi di continenza della neovescica e disfunzione dello svuotamento [553]. Specialmente nelle donne, circa i due terzi necessitano di cateterizzare la neovescica, mentre quasi il 45% non si svuotano affatto spontaneamente [542]. Recentemente, è stato descritto anche un rischio aumentato del 21% di fratture ossee, dovuto all'acidosi metabolica e conseguente perdita di massa ossea [564].

8.5 – Riassunto delle evidenze e raccomandazioni per le sedi specifiche delle recidive

Sede di recidiva	Sintesi dell'evidenza	LE	Raccomandazioni	Valutazione della forza
Recidiva locale	Scarsa prognosi. Il trattamento dovrebbe essere individualizzato in base all'estensione locale del tumore.	2b	Proponete radioterapia, chemioterapia e possibilmente chirurgia come opzioni di trattamento, sole o in combinazione	Forte
Recidiva a distanza	Scarsa prognosi.	2b	Proponete la chemioterapia come prima scelta e considerate la metastasectomia in caso di metastasi in un'unica sede.	Forte
Recidiva nel tratto urinario superiore	I fattori di rischio sono la malattia multifocale (NIBC/CIS o margini ureterali positivi).		Consultate le linee guida dell'EAU sui carcinomi ureteriali del tratto urinario superiore.	Forte
Tumore uretrale secondario	La preparazione e il trattamento dovrebbero essere condotti come per il tumore uretrale primario.	3	Consultate le linee guida sul carcinoma uretrale.	Forte

9. BIBLIOGRAFIA

1. Rouprêt, M., et al. Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. EAU Guidelines 2018. Edn presented at the 33rd EAU Annual Congress Copenhagen 2018.
<http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>
2. Babjuk, M., et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). 2018. Edn presented at the 33rd EAU Annual Congress Copenhagen 2018.
<http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
3. Gakis, G., et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma EAU Guidelines 2018. Edn presented at the 33rd EAU Annual Congress Copenhagen 2018.
<http://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/>
4. Witjes, A.J., et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 462.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27375033>
5. Veskimäe, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. BJU Int, 2017. 120: 12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220653>
6. Hernandez, V., et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. Urol Oncol, 2017. 35: 539.e17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495555>
7. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
8. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
9. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
10. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
11. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 2013. 49: 1374.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>
12. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2016.
<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

- 13.** Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
- 14.** Bosetti, C., et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol*, 2011. 60: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497988>
- 15.** Chavan, S., et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2014. 66: 59.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451595>
- 16.** Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697540>
- 17.** Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859871>
- 18.** Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846855>
- 19.** Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2004. 83: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>
- 20.** Brennan, P., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 2000. 86: 289.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259>
- 21.** Gandini, S., et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 2008. 122: 155.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893872>
- 22.** Pashos, C.L., et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract*, 2002. 10: 311.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054>
- 23.** Harling, M., et al. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 2010. 67: 351.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447989>
- 24.** Weistenhofer, W., et al. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A*, 2008. 71: 906.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569594>
- 25.** Rushton, L., et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer*, 2010. 102: 1428.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424618>
- 26.** Chrouser, K., et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*, 2005. 174: 107.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947588>

- 27.** Nieder, A.M., et al. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*, 2008. 180: 2005.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801517>
- 28.** Zelefsky, M.J., et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: 953.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172904>
- 29.** Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol*, 2010. 57: 843.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354>
- 30.** Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. 61: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715068>
- 31.** Gouda, I., et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2007. 19: 158.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034337>
- 32.** Salem, H.K., et al. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology*, 2012. 79: 379.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112287>
- 33.** Pelucchi, C., et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2006. 3: 327.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763645>
- 34.** Liu, S., et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol*, 2015. 47: 951.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894962>
- 35.** Waldhoer, T., et al. Sex Differences of \geq pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. *Urol Int*, 2015. 94: 383.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833466>
- 36.** Patafio, F.M., et al. Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: 269.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26316913>
- 37.** Cohn, J.A., et al. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer*, 2014. 120: 555.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496869>
- 38.** Dietrich, K., et al. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2011. 47: 592.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067913>

- 39.** Scosyrev, E., et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*, 2009. 115: 68.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072984>
- 40.** Stenzl, A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol*, 2010. 57: 729.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965044>
- 41.** Murta-Nascimento, C., et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. 16: 1595.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684133>
- 42.** Figueroa, J.D., et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Hum Mol Genet*, 2014. 23: 1387.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163127>
- 43.** Rothman, N., et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet*, 2010. 42: 978.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972438>
- 44.** Kiemeny, L.A., et al. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet*, 2008. 40: 1307.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794855>
- 45.** Stenzl, A. Current concepts for urinary diversion in women. *Eur Urol (EAU Update series 1)*, 2003: 91.
[http://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1570-9124\(03\)00018-7/fulltext](http://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1570-9124(03)00018-7/fulltext)
- 46.** Varinot, J., et al. Full analysis of the prostatic urethra at the time of radical cystoprostatectomy for bladder cancer: impact on final disease stage. *Virchows Arch*, 2009. 455: 449.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841937>
- 47.** Hansel, D.E., et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol*, 2013. 63: 321.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088996>
- 48.** Herr, H.W. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. *Cancer*, 2002. 95: 668.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209761>
- 49.** Fajkovic, H., et al. Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. *Eur Urol*, 2013. 64: 837.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877503>
- 50.** Fritsche, H.M., et al. Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. *Eur Urol*, 2013. 63: 739.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079053>
- 51.** Ku, J.H., et al. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2015. 15: 447.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027955>

- 52.** Neuzillet, Y., et al. Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle: results from a nationwide case-control study. *BJU Int*, 2013. 111: 1253.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331375>
- 53.** Baltaci, S., et al. Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. *BJU Int*, 2011. 107: 547.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633004>
- 54.** Jimenez, R.E., et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol*, 2000. 24: 980.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895820>
- 55.** Sjudahl, G., et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2012. 18: 3377.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553347>
- 56.** Choi, W., et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*, 2014. 25: 152.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24525232>
- 57.** WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France
<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>
- 58.** Sauter G, et al., Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias., in WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 2004, IARCC Press: Lyon.
<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>
- 59.** Kapur, P., et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: value of cell cycle biomarkers. *Am J Clin Pathol*, 2011. 135: 822.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571954>
- 60.** Ploeg, M., et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry. *J Urol*, 2010. 183: 915.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083267>
- 61.** Beltran, A.L., et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*, 2014. 465: 199.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878757>
- 62.** Mukesh, M., et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int*, 2009. 103: 747.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076139>
- 63.** Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017, Oxford.
<http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>

- 64.** Jensen, J.B., et al. Incidence of occult lymph-node metastasis missed by standard pathological examination in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 419.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767245>
- 65.** Mariappan, P., et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*, 2012. 109: 1666.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044434>
- 66.** Leissner, J., et al. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*, 2003. 169: 955.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576821>
- 67.** Fossa, S.D., et al. Clinical significance of the “palpable mass” in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol*, 1991. 67: 54.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315>
- 68.** Wijkstrom, H., et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. *Br J Urol*, 1998. 81: 686.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634042>
- 69.** Ploeg, M., et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol*, 2012. 30: 247.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451418>
- 70.** Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415>
- 71.** Raitanen, M.P., et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol*, 2002. 41: 284.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>
- 72.** van Rhijn, B.W., et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 2005. 47: 736.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925067>
- 73.** Barkan, G.A., et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Adv Anat Pathol*, 2016. 23: 193.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233050>
- 74.** Stenzl, A., et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2010. 184: 1907.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850152>

- 75.** Burger, M., et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*, 2013. 64: 846.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602406>
- 76.** Matzkin, H., et al. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991. 146: 1207.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262>
- 77.** Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563>
- 78.** Kassouf, W., et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. *J Urol*, 2008. 180: 164.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485384>
- 79.** Walsh, D.L., et al. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. *Urol Oncol*, 2009. 27: 352.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439852>
- 80.** Lebret, T., et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. *Eur Urol*, 1998. 33: 170.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519359>
- 81.** Miladi, M., et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol*, 2003. 43: 241.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600426>
- 82.** Jakse, G., et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol*, 2004. 45: 539.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082193>
- 83.** Brauers, A., et al. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol*, 2001. 165: 808.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474>
- 84.** Schips, L., et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? *Urology*, 2002. 59: 220.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
- 85.** Grimm, M.O., et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, 2003. 170: 433.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793>
- 86.** Divrik, R.T., et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, 2006. 175: 1641.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>

- 87.** Jahnsen, S., et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2005. 39: 206.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800>
- 88.** Damiano, R., et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol*, 2007. 52: 648.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600614>
- 89.** Gakis, G., et al. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery. *BJU Int*, 2010. 105: 468.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102366>
- 90.** Svatek, R.S., et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. *Urology*, 2014. 84: 1147.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25174656>
- 91.** Jewett, H.J. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and staging. *Cancer*, 1973. 32: 1072.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902>
- 92.** Paik, M.L., et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000. 163: 1693.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799162>
- 93.** Barentsz, J.O., et al. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *Eur Radiol*, 1996. 6: 129.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797968>
- 94.** Barentsz, J.O., et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1996. 201: 185.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816542>
- 95.** Mallampati, G.K., et al. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2004. 12: 545.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271370>
- 96.** Rajesh, A., et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clin Radiol*, 2011. 66: 1140.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21924408>
- 97.** Thomsen, H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiol Clin North Am*, 2009. 47: 827.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744597>
- 98.** Kundra, V., et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180: 1045.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646453>

- 99.** Kim, B., et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. *Radiology*, 1994. 193: 239.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090898>
- 100.** Kim, J.K., et al. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology*, 2004. 231: 725.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118111>
- 101.** Jager, G.J., et al. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. 167: 1503.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
- 102.** Yang, W.T., et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2000. 175: 759.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954463>
- 103.** Kim, S.H., et al. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology*, 1994. 190: 807.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115631>
- 104.** Kim, S.H., et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology*, 1990. 175: 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315503>
- 105.** Oyen, R.H., et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology*, 1994. 190: 315.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284375>
- 106.** Barentsz, J.O., et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol*, 1999. 9: 1722.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602944>
- 107.** Dorfman, R.E., et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*, 1991. 180: 319.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2068292>
- 108.** Swinnen, G., et al. FDG-PET/CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 641.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477579>
- 109.** Kibel, A.S., et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 4314.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652070>
- 110.** Lu, YY., et al. Clinical value of FDG PET or PET/CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2012. 81: 2411.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899971>

- 111.** Vargas, H.A., et al. Prospective evaluation of MRI, (1)(1)C-acetate PET/CT and contrast-enhanced CT for staging of bladder cancer. *Eur J Radiol*, 2012. 81: 4131.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858427>
- 112.** Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*, 2011. 185: 1621.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419429>
- 113.** Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*, 2007. 99: 1363.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251>
- 114.** Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*, 2013. 31: 904.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906967>
- 115.** Hurel, S., et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *World J Urol*, 2015. 33: 335.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810657>
- 116.** Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol*, 2011. 29: 495.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681525>
- 117.** Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol*, 2010. 183: 1330.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676>
- 118.** Girvin, F., et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: 1057.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806142>
- 119.** Heidenreich, A., et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int*, 2010. 85: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693823>
- 120.** Braendengen, M., et al. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Br J Urol*, 1996. 77: 36.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315>
- 121.** Brismar, J., et al. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*, 1988. 29: 251.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914>
- 122.** Lauenstein, T.C., et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology*, 2004. 233: 139.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317952>
- 123.** Schmidt, G.P., et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol*, 2005. 55: 33.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950099>

- 124.** Yang, Z., et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? *Ann Nucl Med*, 2012. 26: 571.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763630>
- 125.** Maurer, T., et al. Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol*, 2012. 61: 1031.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196847>
- 126.** Yoshida, S., et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: e21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414281>
- 127.** Game, X., et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. *Eur Urol*, 2001. 39: 525.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464032>
- 128.** Clark, P.E., et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer*, 2005. 104: 36.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15912515>
- 129.** May, M., et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol*, 2007. 33: 764.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199344>
- 130.** Lawrentschuk, N., et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 983.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227172>
- 131.** Donahue, T.F., et al. Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. *J Urol*, 2014. 191: 1708.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24384155>
- 132.** Djaladat, H., et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int*, 2014. 113: 887.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906037>
- 133.** Garg, T., et al. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU Int*, 2014. 113: 918.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053616>
- 134.** Rochon, P.A., et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care*, 1996. 34: 1093.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911426>
- 135.** Feinstein, A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis*, 1970. 23: 455.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26309916>

- 136.** Zietman, A.L., et al. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med*, 2000. 32: 34.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711576>
- 137.** Lughezzani, G., et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 2011. 117: 103.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803606>
- 138.** Froehner, M., et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol*, 2009. 56: 443.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481861>
- 139.** de Groot, V., et al. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*, 2003. 56: 221.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12725876>
- 140.** Linn, B.S., et al. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*, 1968. 16: 622.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646906>
- 141.** Kaplan, M.H., et al. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*, 1974. 27: 387.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436428>
- 142.** Charlson, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40: 373.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
- 143.** Greenfield, S., et al. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. *Comorbidity and outcomes after hip replacement. Med Care*, 1993. 31: 141.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433577>
- 144.** Paleri, V., et al. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol*, 2002. 116: 200.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893262>
- 145.** Litwin, M.S., et al. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. *Cancer*, 2007. 109: 1777.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354226>
- 146.** Mayr, R., et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int*, 2012. 110: E222.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314129>
- 147.** Morgan, T.M., et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol*, 2011. 186: 829.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788035>

- 148.** Abdollah, F., et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19: 309.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701925>
- 149.** Miller, D.C., et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*, 2003. 169: 105.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114>
- 150.** Koppie, T.M., et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*, 2008. 112: 2384.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404699>
- 151.** Bolenz, C., et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int*, 2010. 106: 1324.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500510>
- 152.** Yoo, S., et al. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscle-invasive bladder cancer? *Korean J Urol*, 2011. 52: 446.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860763>
- 153.** Mayr, R., et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2012. 62: 662.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534059>
- 154.** Hall, W.H., et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*, 2004. 4: 94.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610554>
- 155.** Extermann, M., et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 1582.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552069>
- 156.** Blagden, S.P., et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*, 2003. 89: 1022.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966419>
- 157.** Logothetis, C.J., et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 2272.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666085>
- 158.** von der Maase, H., et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*, 2000. 18: 3068.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>

- 159.** Niegisch, G., et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol*, 2011. 60: 1087.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839579>
- 160.** Cohen, H.J., et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med*, 2002. 346: 905.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907291>
- 161.** Balducci, L., et al. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2000. 14: 221.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195414>
- 162.** Castagneto, B., et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. *Oncology*, 2004. 67: 27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459492>
- 163.** van Rhijn, B.W., et al. Molecular markers for urothelial bladder cancer prognosis: toward implementation in clinical practice. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1078.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217465>
- 164.** Amin, M.B., et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*, 2014. 38: e20.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029121>
- 165.** Choi, W., et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 400.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24960601>
- 166.** Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*, 2014. 507: 315.
<http://www.nature.com/nature/journal/v507/n7492/full/nature12965.html>
- 167.** Mitra, A.P., et al. Potential role for targeted therapy in muscle-invasive bladder cancer: lessons from the cancer genome atlas and beyond. *Urol Clin North Am*, 2015. 42: 201.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882562>
- 168.** Cambier, S., et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2015.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26210894>
- 169.** Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 766.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729>

- 170.** Sylvester, R.J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2002. 168: 1964.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686>
- 171.** Bohle, A., et al. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*, 2004. 63: 682.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879>
- 172.** Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692>
- 173.** Hautmann, R.E., et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol*, 2006. 176: 486.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874>
- 174.** Madersbacher, S., et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 690.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807>
- 175.** Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 666.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15912515>
- 176.** Schwaibold, H.E., et al. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2006. 97: 1199.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566814>
- 177.** Dalbagni, G., et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 903.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632765>
- 178.** Zakaria, A.S., et al. Survival after Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Relation to Prior Non-Muscle Invasive Disease in Quebec. *Urol Int*, 2016. 97: 49.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863611>
- 179.** van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*, 2011. 60: 493.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041>
- 180.** Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 881.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469571>

- 181.** Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101115>
- 182.** Fernandez-Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009. 182: 2195.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621>
- 183.** Pansadoro, V., et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. *Urology*, 2002. 59: 227.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834391>
- 184.** Margel, D., et al. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Urology*, 2007. 69: 78.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270621>
- 185.** Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254936>
- 186.** Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*, 2007. 177: 1283.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713>
- 187.** Yates, D.R., et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1088.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959049>
- 188.** Stein, J.P., et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*, 2006. 24: 296.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016>
- 189.** Dalbagni, G., et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol*, 2001. 165: 1111.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257649>
- 190.** Bassi, P., et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol*, 1999. 161: 1494.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210380>
- 191.** Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*, 1997. 158: 393.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392>
- 192.** David, K.A., et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol*, 2007. 178: 451.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561135>
- 193.** Porter, M.P., et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol*, 2011. 29: 252.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450992>

- 194.** Sanchez-Ortiz, R.F., et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*, 2003. 169: 110.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>
- 195.** Stein, J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol*, 2003. 169: 116.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478116>
- 196.** Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 859.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
- 197.** Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 2004. 45: 297.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
- 198.** Sternberg, C.N., et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer*, 2003. 97: 1644.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521>
- 199.** Herr, H.W., et al. Surgery of invasive bladder cancer: is pathologic staging necessary? *Semin Oncol*, 1990. 17: 590.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218571>
- 200.** Griffiths, G., et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2171.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502557>
- 201.** Bassi P., et al. Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: The G.U.O.N.E. multicenter phase III trial. *Eur Urol* 1998. Suppl 33: 142. [No abstract available].
- 202.** Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer - Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 419.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
- 203.** Sengelov, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol*, 2002. 41: 447.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442921>
- 204.** GISTV (Italian Bladder Tumor Study Group). Neoadjuvant treatment for locally advanced bladder cancer: a randomized prospective clinical trial. *J Chemother* 1996. 8: 345. [No abstract available].
- 205.** Orsatti, M., et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 33: 173.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642415>

- 206.** Marcuello, E., et al. 1155 A phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NCT) in patients (PTS) with invasive bladder cancer (IBC). Preliminary results: NCT improves pathological complete response rate. Eur J Cancer 31: S241.
[http://www.ejancer.com/article/0959-8049\(95\)96401-X/abstract](http://www.ejancer.com/article/0959-8049(95)96401-X/abstract)
- 207.** Shipley, W.U., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol, 1998. 16: 3576.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278>
- 208.** Cannobio L., et al. A randomized study between neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) before radical cystectomy and cystectomy alone in bladder cancer. A 6 year follow-up. Proc Am Soc Clin Oncol 1995. 14: abstr 654. [No abstract available].
- 209.** Abol-Enein H., et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. J Urol 1997. 79 174.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/279621730>
- 210.** Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2003. 361: 1927.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
- 211.** Winquist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2004. 171: 561.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
- 212.** Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol, 2005. 48: 202.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>
- 213.** Letocha, H., et al. Positron emission tomography with L-methyl-11C-methionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol, 1994. 74: 767.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827849>
- 214.** Nishimura, K., et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemo-radiation therapy on MRI staging in invasive bladder cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 869.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396568>
- 215.** Barentsz, J.O., et al. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology, 1998. 207: 791.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609906>
- 216.** Krajewski, K.M., et al. Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. Eur J Cancer, 2012. 48: 1495.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176867>

- 217.** Rosenblatt, R., et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 1229.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189383>
- 218.** Takata, R., et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. *Clin Cancer Res*, 2005. 11: 2625.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814643>
- 219.** Takata, R., et al. Validation study of the prediction system for clinical response of M-VAC neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Sci*, 2007. 98: 113.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116130>
- 220.** Wallace, D.M., et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1991. 67: 608.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070206>
- 221.** Font A., et al. Improved survival with induction chemotherapy in bladder cancer: preliminary results of a randomized trial. *Ann Oncol* 1994. 5: Abstr #355. [No abstract available].
- 222.** Martinez-Pineiro, J.A., et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *J Urol*, 1995. 153: 964.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853584>
- 223.** Rintala, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27: 355.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290916>
- 224.** Malmstrom, P.U., et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol*, 1996. 155: 1903.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618283>
- 225.** Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, 1999. 354: 533.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
- 226.** Yin, M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*, 2016. 21: 708.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053504>
- 227.** Yuh, B.E., et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 189: 1682.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123547>

- 228.** Lee, F.C., et al. Pathologic Response Rates of Gemcitabine/Cisplatin versus Methotrexate/Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer. *Adv Urol*, 2013. 2013: 317190.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382958>
- 229.** Dash, A., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*, 2008. 113: 2471.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823036>
- 230.** Weight, C.J., et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer*, 2009. 115: 792.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19127557>
- 231.** Zaghloul, M.S. The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010. 10: 1527.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942623>
- 232.** El-Monim, H.A., et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2013. 31: 359.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353794>
- 233.** Bayoumi, Y., et al. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. *Cancer Manag Res*, 2014. 6: 459.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25506244>
- 234.** Widmark, A., et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol*, 2003. 42: 567.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596515>
- 235.** Diaz, D.A., et al. Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population-Based Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 378.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907230>
- 236.** Granfors, T., et al. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 2009. 43: 293.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363744>
- 237.** Slack, N.H., et al. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol*, 1977. 9: 393.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958>
- 238.** Smith, J.A., Jr., et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol*, 1997. 157: 805.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571>
- 239.** Ghoneim, M.A., et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol*, 1985. 134: 266.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693>

- 240.** Anderstrom, C., et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*, 1983. 9: 142.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819>
- 241.** Blackard, C.E., et al. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1972. 108: 875.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739>
- 242.** Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
- 243.** Hautmann, R.E., et al. Urinary diversion. *Urology*, 2007. 69: 17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907>
- 244.** Figueroa, A.J., et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. *Cancer*, 1998. 83: 141.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655304>
- 245.** Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision making. NIH Consensus Statement 1987. 6: 1. U.S. Department of Health & Human Services.
<https://consensus.nih.gov/1987/1987geriatricassessment065html.htm>
- 246.** Bruins, H.M., et al. The effect of the time interval between diagnosis of muscle-invasive bladder cancer and radical cystectomy on staging and survival: A Netherlands Cancer Registry analysis. *Urol Oncol*, 2016. 34: 166.e1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705102>
- 247.** Williams, S.B., et al. Discerning the survival advantage among patients with prostate cancer who undergo radical prostatectomy or radiotherapy: The limitations of cancer registry data. *Cancer*, 2017. 123: 1617.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28099688>
- 248.** Leuret, T., et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol*, 2002. 42: 344.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12361899>
- 249.** Mertens, L.S., et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol*, 2014. 191: 1250.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286830>
- 250.** Stenzl, A., et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. *EAU Update Series*, 2005. 3: 138.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570912405000310>
- 251.** Wallmeroth, A., et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*, 1999. 62: 69.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461106>

- 252.** Davies, J.D., et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology*, 2013. 81: 358.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374802>
- 253.** Jensen, J.B., et al. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int*, 2010. 106: 199.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002670>
- 254.** Vazina, A., et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol*, 2004. 171: 1830.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076287>
- 255.** Leissner, J., et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*, 2004. 171: 139.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665862>
- 256.** Roth, B., et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 205.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879039>
- 257.** Dorin, R.P., et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol*, 2011. 60: 946.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802833>
- 258.** Wiesner, C., et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. *BJU Int*, 2009. 104: 331.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220265>
- 259.** Simone, G., et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol*, 2013. 20: 390.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970939>
- 260.** Holmer, M., et al. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? *World J Urol*, 2009. 27: 521.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145436>
- 261.** Poulsen, A.L., et al. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol*, 1998. 160: 2015.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817313>
- 262.** Jensen, J.B., et al. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol*, 2012. 19: 39.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050425>

- 263.** Dhar, N.B., et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol*, 2008. 179: 873.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221953>
- 264.** Zlotta, A.R. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol*, 2012. 61: 243.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119158>
- 265.** Zehnder, P., et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol*, 2011. 186: 1261.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849183>
- 266.** Bruins, H.M., et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 1065.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074764>
- 267.** Brossner, C., et al. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU Int*, 2004. 93: 64.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678370>
- 268.** Finelli, A., et al. Laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for bladder cancer: technique and initial outcomes. *J Urol*, 2004. 172: 1809.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540725>
- 269.** Abd El Latif, A., et al. 1752 Impact of extended versus standard lymph node dissection on overall survival among patients with urothelial cancer of bladder. *J Urol*. 187: e707.
[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)02130-1/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)02130-1/abstract)
- 270.** Abd El Latif, A., et al. 1896. Impact of extended versus standard lymph node dissection (SLND) on post-cystectomy survival (PCS) among patients with LN-negative urothelial bladder cancer (UBC). *J Urol*. 185: e759.
[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(11\)02268-3/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)02268-3/abstract)
- 271.** Abol-Enein, H., et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *Eur Urol*, 2011. 60: 572.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684070>
- 272.** Dharaskar, A., et al. Does extended lymph node dissection affect the lymph node density and survival after radical cystectomy? *Indian J Cancer*, 2011. 48: 230.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768672>
- 273.** Abdollah, F., et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. *BJU Int*, 2012. 109: 1147.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883849>
- 274.** Liu, J.-J., et al. 1404. Practice patterns of pelvic lymph node dissection for radical cystectomy from the Veterans Affairs Central Cancer Registry (VACCR). *J Urol*. 185: e562.
[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(11\)01543-6/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)01543-6/abstract)

- 275.** Isaka, S., et al. [Pelvic lymph node dissection for invasive bladder cancer]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1989. 80: 402.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2733302>
- 276.** Miyakawa, M., et al. [Results of the multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer]. *Hinyokika Kyo*, 1986. 32: 1931.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3825830>
- 277.** Simone, G., et al. 1755. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol*. 187: e708.
[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)02133-7/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)02133-7/abstract)
- 278.** Bostrom, P.J., et al. 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. *J Urol*. 185: e640.
[http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(11\)01893-3/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)01893-3/abstract)
- 279.** Yuasa, M., et al. [Clinical evaluation of total cystectomy for bladder carcinoma: a ten-year experience]. *Hinyokika Kyo*, 1988. 34: 975.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3223462>
- 280.** Mandel, P., et al. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1184.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027683>
- 281.** Bi, L., et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int*, 2014. 113: E39.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053715>
- 282.** Koppie, T.M., et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*, 2006. 107: 2368.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041887>
- 283.** Fleischmann, A., et al. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2358.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800327>
- 284.** Wright, J.L., et al. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*, 2008. 112: 2401.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383515>
- 285.** Studer, U.E., et al. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*, 2006. 50: 887.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956714>
- 286.** Zehnder, P., et al. Radical cystectomy with super-extended lymphadenectomy: impact of separate vs en bloc lymph node submission on analysis and outcomes. *BJU Int*, 2016. 117: 253.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307941>

- 287.** Kessler, T.M., et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol*, 2004. 172: 1323.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371833>
- 288.** de Vries, R.R., et al. Prostate-sparing cystectomy: long-term oncological results. *BJU Int*, 2009. 104: 1239.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286830>
- 289.** Basiri, A., et al. Overall survival and functional results of prostate-sparing cystectomy: a matched case-control study. *Urol J*, 2012. 9: 678.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235973>
- 290.** Wang, X.H., et al. [Impact of preservation of distal prostatic capsula and seminal vesicle on functions of orthotopic ideal neobladder and erectile function of bladder cancer patients]. *Ai Zheng*, 2008. 27: 62.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184466>
- 291.** Moon, H., et al. Nerve and Seminal Sparing Cystectomy for Bladder Cancer. *Korean J Urol* 2005: 555.
https://www.researchgate.net/publication/291150065_Nerve_and_seminal_sparing_cystectomy_for_bladder_cancer
- 292.** Vilaseca, A., et al. Erectile function after cystectomy with neurovascular preservation. *Actas Urol Esp*, 2013. 37: 554.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790714>
- 293.** el-Bahnasawy, M.S., et al. Urethral pressure profile following orthotopic neobladder: differences between nerve sparing and standard radical cystectomy techniques. *J Urol*, 2006. 175: 1759.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600753>
- 294.** Hekal, I.A., et al. Recoverability of erectile function in post-radical cystectomy patients: subjective and objective evaluations. *Eur Urol*, 2009. 55: 275.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603350>
- 295.** Jacobs, B.L., et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. *J Urol*, 2015. 193: 64.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066875>
- 296.** Colombo, R., et al. Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. *World J Urol*, 2015. 33: 1389.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577131>
- 297.** Gotsadze, D.T., et al. [Why and how to modify standard cystectomy]. *Urologiia*, 2008: 22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18572764>
- 298.** Rozet F., et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. *J Urol* ., 2008. 179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423740>

- 299.** Muto, G., et al. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. *Urology*, 2014. 83: 856.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485363>
- 300.** Novara, G., et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*, 2015. 67: 376.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423740>
- 301.** Wilson, T.G., et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 363.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582930>
- 302.** Bochner, B.H., et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 1042.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25496767>
- 303.** Yuh, B., et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*, 2015. 67: 402.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560797>
- 304.** Nguyen, D.P., et al. Recurrence patterns after open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 399.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25709026>
- 305.** Al Hussein Al Awamlh, B., et al. The safety of robot-assisted cystectomy in patients with previous history of pelvic irradiation. *BJU Int*, 2016. 118: 437.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935481>
- 306.** Fahmy, O., et al. Current status of robotic assisted radical cystectomy with intracorporeal ileal neobladder for bladder cancer. *J Surg Oncol*, 2015. 112: 427.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265262>
- 307.** Tang, K., et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*, 2014. 9: e95667.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835573>
- 308.** Khan, M.S., et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*, 2016. 69: 613.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26272237>
- 309.** Stenzl, A. Bladder substitution. *Curr Opin Urol*, 1999. 9: 241.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726098>
- 310.** de Vries, R.R., et al. Short-term outcome after cystectomy: comparison of two different perioperative protocols. *Urol Int*, 2012. 88: 383.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22433508>
- 311.** Malavaud, B., et al. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. *Eur Urol*, 2001. 39: 79.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11173943>

- 312.** Haynes, S.R., et al. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*, 1995. 50: 195.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717481>
- 313.** Gerharz, E.W., et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. *BJU Int*, 2003. 91: 143.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519116>
- 314.** Madersbacher, S., et al. Contemporary cystectomy and urinary diversion. *World J Urol*, 2002. 20: 151.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196898>
- 315.** Pruthi, R.S., et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. *J Am Coll Surg*, 2010. 210: 93.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123338>
- 316.** Kouba, E.J., et al. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. *Urology*, 2007. 70: 1053.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158012>
- 317.** Karl, A., et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. *J Urol*, 2014. 191: 335.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23968966>
- 318.** Xu, W., et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J Urol*, 2015. 194: 1209.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26021824>
- 319.** Lee, C.T., et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol*, 2014. 66: 265.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630419>
- 320.** Hautmann, R.E., et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*, 2006. 24: 305.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643429>
- 321.** Hautmann, R.E., et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol*, 2010. 184: 990.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643429>
- 322.** Stein, J.P., et al. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. *Urol Clin North Am*, 2002. 29: 725.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12476536>
- 323.** Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol*, 2012. 61: 1039.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381169>
- 324.** Jentzmik, F., et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. *World J Urol*, 2012. 30: 733.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322390>

- 325.** Ahmadi, H., et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. *J Urol*, 2013. 189: 1782.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159582>
- 326.** Neuzillet, Y., et al. The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: an 18 years experience with 329 patients. *BJU Int*, 2011. 108: 596.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21223470>
- 327.** Gershman, B., et al. Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a. *Int J Urol*, 2015. 22: 651.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881721>
- 328.** Longo, N., et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 118: 521.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935245>
- 329.** Deliveliotis, C., et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology*, 2005. 66: 299.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040096>
- 330.** Kilciler, M., et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int*, 2006. 77: 245.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033213>
- 331.** Berger, I., et al. Impact of the use of bowel for urinary diversion on perioperative complications and 90-day mortality in patients aged 75 years or older. *Urol Int*, 2015. 94: 394.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612612>
- 332.** Nieuwenhuijzen, J.A., et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*, 2008. 53: 834.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904276>
- 333.** Madersbacher, S., et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*, 2003. 169: 985.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576827>
- 334.** Wood, D.N., et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. *J Urol*, 2004. 172: 2300.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538253>
- 335.** Neal, D.E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 290: 1695.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3924218>
- 336.** Mues, A.C., et al. Contemporary experience in the management of angiolipoma. *J Endourol*, 2010. 24: 1883.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919915>

- 337.** Benson, M.C., et al. Continent urinary diversion. *Urol Clin North Am*, 1999. 26: 125.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086055>
- 338.** Gerharz, E.W., et al. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. *Eur Urol*, 2001. 40: 625.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805408>
- 339.** Jonsson, O., et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. *Eur Urol*, 2001. 40: 632.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805409>
- 340.** Thoeny, H.C., et al. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol*, 2002. 168: 2030.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389>
- 341.** Wiesner, C., et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. *World J Urol*, 2006. 24: 315.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16676186>
- 342.** Wiesner, C., et al. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). *J Urol*, 2006. 176: 155.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753391>
- 343.** Leissner, J., et al. Colon pouch (Mainz pouch III) for continent urinary diversion after pelvic irradiation. *Urology*, 2000. 56: 798.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068305>
- 344.** Simon, J. Ectopia Vesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes) Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success) *JAMA* 1911: 398. [No abstract available].
- 345.** Coffey, R.C., Physiologic implantation of the severed ureter or common bile-duct into the intestine. *JAMA*, 1911. LVI: 397.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/435854?redirect=true>
- 346.** Azimuddin, K., et al. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Dis Colon Rectum*, 1999. 42: 1632.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613486>
- 347.** Kalble, T., et al. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. *Urol Res*, 1995. 23: 365.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8788273>
- 348.** Donat, S.M., et al. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol*, 2010. 183: 2171.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399461>
- 349.** Hautmann, R.E., et al. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J Urol*, 2011. 185: 2207.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497841>

- 350.** Stein, J.P., et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. *J Urol*, 2004. 172: 584.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247737>
- 351.** Abol-Enein, H., et al. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. *J Urol*, 2001. 165: 1427.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342891>
- 352.** Stein, J.P., et al. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2003. 92: 12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823375>
- 353.** Yossepowitch, O., et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. *J Urol*, 2003. 169: 177.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478130>
- 354.** Stein, J.P., et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol*, 2005. 173: 1163.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758728>
- 355.** Gerharz, E.W., et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. *J Urol*, 2005. 174: 1729.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217273>
- 356.** Porter, M.P., et al. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. *J Urol*, 2005. 173: 1318.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758789>
- 357.** Gakis, G., et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. *Aktuelle Urol*, 2011. 42: 109.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437834>
- 358.** Stein, J.P., et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *J Urol*, 2007. 178: 756.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631333>
- 359.** Stein, J.P., et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. *J Urol*, 1995. 154: 1329.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658531>
- 360.** Vallancien, G., et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol*, 2002. 168: 2413.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441929>
- 361.** Stenzl, A., et al. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. *Int Braz J Urol*, 2010. 36: 537.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044370>

- 362.** Nielsen, M.E., et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int*, 2014. 114: 46.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219110>
- 363.** Porter, M.P., et al. Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a population-based cohort study. *World J Urol*, 2011. 29: 73.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21132553>
- 364.** Hautmann, R.E., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. *Eur Urol*, 2013. 63: 67.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995974>
- 365.** Cookson, M.S., et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. *J Urol*, 2003. 169: 101.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478113>
- 366.** Sabir, E.F., et al. Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. *Scand J Urol*, 2013. 47: 483.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590830>
- 367.** Morgan, T.M., et al. Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting? *J Urol*, 2012. 188: 2139.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083864>
- 368.** Finks, J.F., et al. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med*, 2011. 364: 2128.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083864>
- 369.** Corcoran, A.T., et al. Variation in performance of candidate surgical quality measures for muscle-invasive bladder cancer by hospital type. *BJU Int*, 2015. 115: 230.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447637>
- 370.** Ravi, P., et al. Benefit in regionalisation of care for patients treated with radical cystectomy: a nationwide inpatient sample analysis. *BJU Int*, 2014. 113: 733.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24007240>
- 371.** Shabsigh, A., et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*, 2009. 55: 164.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675501>
- 372.** Wang, Y.L., et al. Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015. 10: e0130122.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26080092>
- 373.** Buchner, A., et al. Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. *Scand J Urol*, 2017. 51: 130.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28332428>

- 374.** Zaid, H.B., et al. Efficacy and Safety of Intraoperative Tranexamic Acid Infusion for Reducing Blood Transfusion During Open Radical Cystectomy. *Urology*, 2016. 92: 57.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968489>
- 375.** Hammond, J., et al. Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18: 3240.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584837>
- 376.** Potretzke, A.M., et al. Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. *Urol Ann*, 2015. 7: 355.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229325>
- 377.** Shariat, S.F., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*, 2006. 176: 2414.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118>
- 378.** Nuhn, P., et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2012. 61: 58.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840642>
- 379.** Bruins, H.M., et al. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. *J Urol*, 2009. 182: 2182.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758623>
- 380.** Abdollah, F., et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol*, 2013. 37: 219.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485480>
- 381.** Ok, J.H., et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol*, 2005. 174: 1177.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145365>
- 382.** Ubrig, B., et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. *Urology*, 2004. 63: 973.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134993>
- 383.** Zebic, N., et al. Radical cystectomy in patients aged > or=75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int*, 2005. 95: 1211.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892803>
- 384.** El-Tabey, N.A., et al. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. *Urology*, 2005. 66: 531.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140072>
- 385.** Nagele, U., et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. *World J Urol*, 2007. 25: 401.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525849>

- 386.** Ghahestani, S.M., et al. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol J*, 2009. 6: 149.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711266>
- 387.** Srinivasan, V., et al. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1994. 6: 11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513538>
- 388.** Herr, H.W. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol*, 1987. 138: 1162.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669160>
- 389.** Herr, H.W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 89.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134199>
- 390.** Holmang, S., et al. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol*, 1997. 158: 389.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224309>
- 391.** Solsona, E., et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2010. 184: 475.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620402>
- 392.** Whitmore, W.F., Jr., et al. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol*, 1977. 118: 184.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875217>
- 393.** Milosevic, M., et al. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology*, 2007. 69: 80.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910>
- 394.** Sondergaard, J., et al. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol*, 2014. 53: 1321.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980045>
- 395.** Tonoli, S., et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477920>
- 396.** Chung, P.W., et al. Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2007. 25: 303.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628296>
- 397.** Lutkenhaus, L.J., et al. Clinical results of conformal versus intensity-modulated radiotherapy using a focal simultaneous boost for muscle-invasive bladder cancer in elderly or medically unfit patients. *Radiat Oncol*, 2016. 11: 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993980>

- 398.** Shelley, M.D., et al. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD002079.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869621>
- 399.** Booth, C.M., et al. Curative therapy for bladder cancer in routine clinical practice: a population-based outcomes study. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014. 26: 506.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954284>
- 400.** Scher, H.I., et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. J Urol, 1988. 139: 470.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343728>
- 401.** Herr, H.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol, 1998. 16: 1298.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029>
- 402.** Kachnic, L.A., et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol, 1997. 15: 1022.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060542>
- 403.** Als, A.B., et al. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. Eur Urol, 2007. 52: 478.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383078>
- 404.** Sternberg, C.N., et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol, 1988. 139: 461.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343727>
- 405.** Logothetis, C.J., et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. J Clin Oncol, 1990. 8: 1050.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
- 406.** Loehrer, P.J., Sr., et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol, 1992. 10: 1066.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
- 407.** Kaufman, D., et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol, 2000. 18: 1921.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784633>
- 408.** Stadler, W.M., et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. Urol Oncol, 2002. 7: 153.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474531>
- 409.** Moore, M.J., et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol, 1999. 17: 2876.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>

- 410.** Bajorin, D.F., et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 3173.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615>
- 411.** Herr, H.W., et al. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol*, 2001. 165: 811.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475>
- 412.** James, N.D., et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *New Engl J Med*, 2012. 366: 1477.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512481>
- 413.** Efstathiou, J.A., et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol*, 2012. 61: 705.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101114>
- 414.** Giacalone, N.J., et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*, 2017. 71: 952.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081860>
- 415.** Suer, E., et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscle-invasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. *World J Urol*, 2016. 34: 847.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462931>
- 416.** Ploussard, G., et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*, 2014. 66: 120.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613684>
- 417.** Arafat, W., et al. Comparison between standard and reduced volume radiotherapy in bladder preservation trimodality protocol for muscle-invasive bladder cancer patients. *Ecancermedicalscience*, 2016. 10: 682.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899955>
- 418.** Hoskin, P.J., et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 4912.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956620>
- 419.** Ramani, V.A., et al. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol*, 2010. 57: 1058.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022162>
- 420.** Krasnow, R.E., et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. *Eur Urol*, 2017. 72: 54.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28040351>
- 421.** Seisen, T., et al. Comparative Effectiveness of Trimodal Therapy Versus Radical Cystectomy for Localized Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*, 2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412065>

- 422.** Vashistha, V., et al. Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. 97: 1002.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28332983>
- 423.** Cohen, S.M., et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. *Oncologist*, 2006. 11: 630.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794242>
- 424.** Mak, K.S., et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 96: 1028.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727064>
- 425.** Mitin, T., et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 94: 67.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700703>
- 426.** Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000. 11: 851.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>
- 427.** Donat, S.M., et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol*, 2009. 55: 177.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640770>
- 428.** ABC Meta-analysis Coll. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 189.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>
- 429.** Leow, J.J., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*, 2014. 66: 42.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020>
- 430.** Cognetti, F., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 2012. 23: 695.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859900>
- 431.** Paz-Ares, L.G., et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol*, 2010. vol. 28 no. 18_suppl.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba4518
- 432.** Stadler, W.M., et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 3443.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810677>

- 433.** Lehmann, J., et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int*, 2006. 97: 42.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336326>
- 434.** Freiha, F., et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 1996. 155: 495.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644>
- 435.** Stockle, M., et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol*, 1995. 153: 47.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
- 436.** Studer, U.E., et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 1994. 152: 81.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695>
- 437.** Skinner, D.G., et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol*, 1990. 8: 279.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533>
- 438.** Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUC-AB 05/95). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4963.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>
- 439.** Svatek, R.S., et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 4461.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651056>
- 440.** Sternberg, C.N., et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 76.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498218>
- 441.** Galsky, M.D., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 825.
<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.64.1076>
- 442.** von der Maase, H., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4602.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383078>
- 443.** Sternberg, C.N. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Semin Oncol*, 2007. 34: 122.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382795>

- 444.** Rosenberg, J.E., et al. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol*, 2005. 174: 14.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947569>
- 445.** Sternberg, C.N., et al. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003. 46 Suppl: S105.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850531>
- 446.** Bellmunt, J., et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer*, 2002. 95: 751.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209718>
- 447.** Sengelov, L., et al. Metastatic urothelial cancer: evaluation of prognostic factors and change in prognosis during the last twenty years. *Eur Urol*, 2001. 39: 634.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464051>
- 448.** De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/ carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 191.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
- 449.** Bellmunt, J., et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1850.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231682>
- 450.** Carles, J., et al. Feasibility study of gemcitabine and cisplatin administered every two weeks in patients with advanced urothelial tumors and impaired renal function. *Clin Transl Oncol*, 2006. 8: 755.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17074675>
- 451.** Hussain, S.A., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*, 2012. 3: 855.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741006>
- 452.** Hussain, S.A., et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*, 2004. 91: 844.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292922>
- 453.** Morales-Barrera, R., et al. Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. *Eur J Cancer*, 2012. 48: 1816.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595043>
- 454.** Bamias, A., et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol*, 2013. 24: 1011.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136231>

- 455.** Galsky, M.D., et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol*, 2014. 32: 30.e15.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428534>
- 456.** De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/ carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 5634.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668>
- 457.** Galsky, M.D., et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2011. 12: 211.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376284>
- 458.** Galsky, M.D., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2432.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555688>
- 459.** Dash, A., et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*, 2006. 107: 506.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773629>
- 460.** Nogue-Aliguer, M., et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer*, 2003. 97: 2180.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469>
- 461.** Balducci, L., et al. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*, 2000. 5: 224.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884501>
- 462.** De Santis, M., et al. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. *Curr Opin Urol*, 2007. 17: 363.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762632>
- 463.** Raj, G.V., et al. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3095.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809735>
- 464.** von der Maase, H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2003. 3: 11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597345>
- 465.** Yafi, F.A., et al. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Curr Oncol*, 2011. 18: e25.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331269>
- 466.** Bellmunt, J., et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*, 2012. 39: 598.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040256>

- 467.** Gabilove, J.L., et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med*, 1988. 318: 1414.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452983>
- 468.** Bamias, A., et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 220.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665607>
- 469.** Sternberg, C.N., et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2638.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955>
- 470.** Sternberg, C.N., et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*, 2006. 42: 50.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205>
- 471.** Bellmunt, J., et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1107.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370319>
- 472.** Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012. 23: 406.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543626>
- 473.** Albers, P., et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. *Onkologie*, 2002. 25: 47.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893883>
- 474.** Sternberg, C.N., et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer*, 2001. 92: 2993.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753976>
- 475.** Meluch, A.A., et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 3018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496>
- 476.** Parameswaran R, et al. GU98-2 - A Hoosier Oncology Group phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional cell (TCC) carcinoma of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001. 200.
<https://hoosiercancer.org/clinical-trials/trial/gu98-2/>

- 477.** Guardino AE, Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. Proc Am Soc Clin Oncol 2002. 21. [No abstract available].
- 478.** Fechner, G., et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). Int J Clin Pract, 2006. 60: 27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409425>
- 479.** Kaufman D.S., et al. Gemcitabine (G) and paclitaxel (P) every two weeks (GP2w): a completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). Proc Am Soc Clin Oncol 2002. 21. [No abstract available].
- 480.** Calabro, F., et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer, 2009. 115: 2652.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396817>
- 481.** De Santis, M., et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). Ann Oncol, 2016. 27: 449.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673352>
- 482.** Ko, Y.J., et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol, 2013. 14: 769.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706985>
- 483.** Oing, C., et al. Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. J Urol, 2016. 195: 254.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410730>
- 484.** Raggi, D., et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol, 2016. 27: 49.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487582>
- 485.** Albers, P., et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. Ann Oncol, 2011. 22: 288.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20682548>
- 486.** Culine, S., et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer, 2006. 94: 1395.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622447>
- 487.** Bellmunt, J., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol, 2009. 27: 4454.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335>
- 488.** Stadler, W.M. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. Semin Oncol, 2002. 29: 15.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894003>

- 489.** Hussain, M., et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 2527.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331332>
- 490.** Abe, T., et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Eur Urol*, 2007. 52: 1106.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367917>
- 491.** Bekku, K., et al. Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? *Int J Clin Oncol*, 2013. 18: 110.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095246>
- 492.** Cowles, R.S., et al. Long-term results following thoracotomy for metastatic bladder cancer. *Urology*, 1982. 20: 390.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7147508>
- 493.** de Vries, R.R., et al. Long-term survival after combined modality treatment in metastatic bladder cancer patients presenting with supra-regional tumor positive lymph nodes only. *Eur J Surg Oncol*, 2009. 35: 352.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722076>
- 494.** Dodd, P.M., et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 2546.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561321>
- 495.** Donat, S.M., et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and cystectomy for unresectable bladder cancer. *J Urol*, 1996. 156: 368.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683681>
- 496.** Gowardhan, B., et al. Twenty-three years of disease-free survival following cutaneous metastasis from a primary bladder transitional cell carcinoma. *Int J Urol*, 2004. 11: 1031.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509212>
- 497.** Kanzaki, R., et al. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010. 11: 60.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395251>
- 498.** Ku, J.H., et al. Metastasis of transitional cell carcinoma to the lower abdominal wall 20 years after cystectomy. *Yonsei Med J*, 2005. 46: 181.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744826>
- 499.** Lehmann, J., et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol*, 2009. 55: 1293.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058907>
- 500.** Matsuguma, H., et al. Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? *Ann Thorac Surg*, 2011. 92: 449.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21801905>

- 501.** Miller, R.S., et al. Cisplatin, methotrexate and vinblastine plus surgical restaging for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*, 1993. 150: 65.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8510277>
- 502.** Otto, T., et al. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. *Urology*, 2001. 57: 55.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164143>
- 503.** Sarmiento, J.M., et al. Solitary cerebral metastasis from transitional cell carcinoma after a 14-year remission of urinary bladder cancer treated with gemcitabine: Case report and literature review. *Surg Neurol Int*, 2012. 3: 82.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937482>
- 504.** Tanis, P.J., et al. Surgery for isolated lung metastasis in two patients with bladder cancer. *Urology*, 2005. 66: 881.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230169>
- 505.** Sweeney, P., et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol*, 2003. 169: 2113.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771730>
- 506.** Siefker-Radtke, A.O., et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. *J Urol*, 2004. 171: 145.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863>
- 507.** Abufaraj, M., et al. The Role of Surgery in Metastatic Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. S0302: 30840. [Epub ahead of print].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122377>
- 508.** Coleman, R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 2001. 27: 165.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417967>
- 509.** Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*, 2008. 19: 420.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
- 510.** Zaghloul, M.S., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*, 2010. 15: 382.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354750>
- 511.** Henry, D.H., et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 1125.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>

- 512.** Rosen, L.S., et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2004. 100: 2613.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804>
- 513.** O'Donnell, P.H., et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *J Clin Oncol* 2015. 33: 296.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.296
- 514.** Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2017. 389: 67.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>
- 515.** Powles, T., et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*, 2014. 515: 558.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428503>
- 516.** Rosenberg, J.E., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 2016. 387: 1909.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546>
- 517.** Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2017. 376: 1015.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060>
- 518.** Sharma, P., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18: 312.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785>
- 519.** Farina, M.S., et al. Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives. *Drugs*, 2017. 77: 1077.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493171>
- 520.** Apolo, A.B., et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 2117.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375787>
- 521.** Powles, T., et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol*, 2017. 3: e172411.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817753>
- 522.** Youssef, R.F., et al. Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol*, 2009. 27: 9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19039591>
- 523.** Shariat, S.F., et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. *J Urol*, 2010. 183: 1744.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299037>

- 524.** Song, S., et al. Fibroblast growth factors: an epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97: 8658.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10890892>
- 525.** Gomez-Roman, J.J., et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is overexpressed in urinary tract carcinomas and modulates the neoplastic cell growth. *Clin Cancer Res*, 2005. 11: 459.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701828>
- 526.** Ioachim, E., et al. Thrombospondin-1 expression in urothelial carcinoma: prognostic significance and association with p53 alterations, tumour angiogenesis and extracellular matrix components. *BMC Cancer*, 2006. 6: 140.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732887>
- 527.** Gallagher, D.J., et al. Detection of circulating tumor cells in patients with urothelial cancer. *Ann Oncol*, 2009. 20: 305.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836088>
- 528.** Flaig, T.W., et al. Detection of circulating tumor cells in metastatic and clinically localized urothelial carcinoma. *Urology*, 2011. 78: 863.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813167>
- 529.** Hoffmann, A.C., et al. MDR1 and ERCC1 expression predict outcome of patients with locally advanced bladder cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Neoplasia*, 2010. 12: 628.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689757>
- 530.** Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*, 1993. 11: 570.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433>
- 531.** Aaronson, N.K., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 365.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
- 532.** Sogni, F., et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology*, 2008. 71: 919.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355900>
- 533.** Ware, J.E., Jr., et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992. 30: 473.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
- 534.** Ware, J.E., Jr., et al. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment. *Int J Technol Assess Health Care*, 1995. 11: 525.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591551>
- 535.** Gilbert, S.M., et al. Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. *J Urol*, 2010. 183: 1764.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299056>

- 536.** Ramirez, A., et al. Exploration of health-related quality of life areas that may distinguish between continent diversion and ileal conduit patients. *Can J Urol*, 2005. 12: 2537.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777491>
- 537.** Cerruto, M.A., et al. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. *Eur J Surg Oncol*, 2016. 42: 343.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620844>
- 538.** Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Surg Oncol*, 2016. 25: 281.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566035>
- 539.** Singh, V., et al. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. *BJU Int*, 2014. 113: 726.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053658>
- 540.** Hedgepeth, R.C., et al. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. *Urology*, 2010. 76: 671.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451964>
- 541.** Clifford, T.G., et al. Prospective Evaluation of Continence Following Radical Cystectomy and Orthotopic Urinary Diversion Using a Validated Questionnaire. *J Urol*, 2016. 196: 1685.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256205>
- 542.** Bartsch, G., et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. *World J Urol*, 2014. 32: 221.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317553>
- 543.** Fossa, S.D., et al. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormone-resistant prostatic cancer. *Eur Urol*, 1989. 16: 335.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476317>
- 544.** Mommsen, S., et al. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation--the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1989. 125: 115.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2699072>
- 545.** Fokdal, L., et al. Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006. 6: 269.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445379>
- 546.** Rodel, C., et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 3061.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019>
- 547.** Malkowicz, S.B., et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*, 2007. 69: 3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280906>

- 548.** Karakiewicz, P.I., et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2006. 176: 1354.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952631>
- 549.** Zaak, D., et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int*, 2010. 106: 342.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002664>
- 550.** Giannarini, G., et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol*, 2010. 58: 486.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541311>
- 551.** Volkmer, B.G., et al. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol*, 2009. 181: 1587.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233433>
- 552.** Boorjian, S.A., et al. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. *J Urol*, 2011. 186: 1796.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944088>
- 553.** Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313>
- 554.** Huguet, J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. *Actas Urol Esp*, 2013. 37: 376.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611464>
- 555.** Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*, 2008. 180: 121.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392>
- 556.** Donat, S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol*, 2006. 24: 557.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009050>
- 557.** Mathers, M.J., et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. *World J Urol*, 2008. 26: 251.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421461>
- 558.** Vrooman, O.P., et al. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. *Curr Opin Urol*, 2010. 20: 437.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657286>
- 559.** Cagiannos, I., et al. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2009. 3: S237.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019993>

- 560.** Varol, C., et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. *J Urol*, 2004. 172: 937.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311003>
- 561.** Picozzi, S., et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol*, 2012. 188: 2046.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083867>
- 562.** Sanderson, K.M., et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol*, 2007. 177: 2088.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509294>
- 563.** Stewart-Merrill, S.B., et al. Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. *Urol Oncol*, 2015. 33: 339 e1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031371>
- 564.** Gupta, A., et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 3291.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185104>