

# Linee Guida EAU sul Tumore vescicale non muscolo invasivo (TaT1 e CIS)



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 non muscolo invasivo (TaT1 e CIS)



## Traduzione a cura di:

### **Coordinatore:**

G. Novara

### **Hanno collaborato:**

F. Cattaneo

N. Leone

C. Zaborra

M. Babjuk (*Chair*)

M. Burger (*Vice-Chair*)

E. Compérat

P. Gontero

A.H. MostafidJ. Palou

B.W.G. van Rhijn

M. Rouprêt

S.F. Shariat

R. Sylvester

R. Zigeuner

### *Guidelines Associates:*

O. Capoun

D. Cohen

V. Hernández

V. Soukup

# 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

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>08</b>
1.1 Intento e scopo	08
1.2 Composizione del comitato di esperti	08
1.3 Pubblicazioni disponibili	08
1.4 Storico delle pubblicazioni e riassunto dei cambiamenti	08
1.4.1 Storico delle pubblicazioni	08
1.4.2 Riassunto dei cambiamenti	09
<b>2. METODI</b>	<b>10</b>
2.1 Identificazione dei dati	10
2.2 Revisione	11
2.3 Obiettivi futuri	11
<b>3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E PATOLOGIA</b>	<b>12</b>
3.1 Epidemiologia	12
3.2 Eziologia	12
3.3 Patologia	13
3.4 Riassunto delle evidenze per l'epidemiologia, l'eziologia e la patologia	13
<b>4. STADIO E SISTEMI CLASSIFICATIVI</b>	<b>14</b>
4.1 Definizione del tumore non muscolo-invasivo della vescica	14
4.2 Classificazione Tumore, Linfonodi, Metastasi (TNM)	14
4.3 Sub-classificazione di T1	15
4.4 Grado istologico dei carcinomi uroteliale non muscolo invasivi della vescica	15
4.5 Carcinoma <i>in situ</i> e la sua classificazione	16
4.6 Variabilità inter e intra-osservatore dello stadio e nel grado	16
4.7 Parametri patologici aggiuntivi	17

<b>4.8 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la classificazione del tumore vescicale</b>	<b>17</b>
<b>5. DIAGNOSI</b>	<b>18</b>
<b>5.1 Anamnesi del paziente</b>	<b>18</b>
<b>5.2 Segni e sintomi</b>	<b>18</b>
<b>5.3 Esame fisico</b>	<b>18</b>
<b>5.4 Esami di Imaging</b>	<b>18</b>
<b>5.4.1 Tomografia urografica computerizzata e urografia intravenosa</b>	<b>18</b>
<b>5.4.2 Ecografia</b>	<b>18</b>
<b>5.5 Citologie urinarie</b>	<b>19</b>
<b>5.6 Marcatori molecolari urinari</b>	<b>19</b>
<b>5.7 Applicazioni potenziali delle citologie urinarie e dei markers</b>	<b>20</b>
<b>5.7.1 Screening della popolazione a rischio di tumore vescicale</b>	<b>20</b>
<b>5.7.2 Indagine dei pazienti dopo ematuria o altri sintomi suggestivi di tumore vescicale (diagnosi primaria)</b>	<b>20</b>
<b>5.7.3 Sorveglianza del tumore vescicale non muscolo invasivo</b>	<b>20</b>
<b>5.7.3.1 Follow-up del tumore vescicale non muscolo invasivo di alto grado</b>	21
<b>5.7.3.2 Follow-up del tumore vescicale non muscolo invasivo di grado basso ed intermedio</b>	21
<b>5.8 Cistoscopia</b>	<b>21</b>
<b>5.9 Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la valutazione primaria del tumore vescicale non muscolo invasivo.</b>	<b>22</b>
<b>5.10 Resezione transuretrale dei tumori TaT1 della vescica</b>	<b>22</b>
<b>5.10.1 Strategia della procedura</b>	<b>22</b>
<b>5.10.2 Aspetti tecnici e chirurgici della resezione del tumore</b>	<b>23</b>
<b>5.10.2.1 Strategia chirurgica di resezione (resezione in frazioni, resezione en-bloc)</b>	23
<b>5.10.2.2 Valutazione della qualità della resezione</b>	23
<b>5.10.2.3 Resezione monopolare e bipolare</b>	23
<b>5.10.2.4 Folgorazione ambulatoriale e vaporizzazione laser</b>	23
<b>5.10.2.5 Resezione di piccole papillarità di tumore vescicale durante resezione transuretrale della prostata (TURP).</b>	23
<b>5.10.3 Biopsie prostatiche e vescicali</b>	<b>24</b>
<b>5.11 Nuovi metodi di visualizzazione del tumore</b>	<b>24</b>
<b>5.11.1 Diagnosi fotodinamica (cistoscopia a fluorescenza)</b>	<b>24</b>
<b>5.11.2 Imaging a banda stretta</b>	<b>24</b>
<b>5.12 Seconda resezione</b>	<b>25</b>

5.13	Report patologico	25
5.14	Riassunto delle evidenze, e linee guida per la resezione transuretrale della vescica, per la biopsia vescicale e per l'esame istologico.	26
<b>6.</b>	<b>PREVISIONE DELLA RECIDIVA E DELLA PROGRESSIONE</b>	<b>28</b>
6.1	Tumori TaT1	28
6.2	Carcinoma in situ	30
6.3	Stratificazione del paziente in gruppi di rischio	30
6.4	Sottogruppo dei tumori ad alto rischio	31
6.5	Riassunto delle prove e linee guida per la stratificazione del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo	31
<b>7.</b>	<b>GESTIONE DELLA MALATTIA</b>	<b>33</b>
7.1	Consigliare di smettere di fumare	33
7.2	Trattamento adiuvante	33
7.2.1	Chemioterapia intravesicale	33
7.2.1.1	Singola instillazione di chemioterapico nell'immediato, post-operatorio	33
7.2.1.2	Instillazioni intravesicali adiuvanti supplementari di chemioterapico	34
7.2.1.3	Strategie per migliorare l'efficacia della chemioterapia intravesicale	34
7.2.1.3.1	Regolazione del pH, durata dell'instillazione e concentrazione del farmaco	34
7.2.1.3.2	Dispositivi di supporto alla chemioterapia intravesicale	35
7.2.1.4	Riassunto delle evidenze - chemioterapia intravesicale	35
7.2.2	Immunoterapia con bacillo Calmette-Guérin (BCG)	35
7.2.2.1	Efficacia del BCG	35
7.2.2.2	Ceppi di BCG	36
7.2.2.3	Tossicità del BCG	36
7.2.2.4	Pianificazione ottimale del trattamento con BCG	38
7.2.2.5	Dose ottimale di BCG	39
7.2.2.6	Indicazioni per il trattamento con BCG	39
7.2.2.7	Riassunto delle evidenze - trattamento BCG	39
7.2.3	Terapia di associazione	39
7.2.4	Aspetti specifici del trattamento del carcinoma in situ	40
7.2.4.1	Strategie di trattamento	40
7.2.4.2	Studi di coorte sul trattamento intravesicale con BCG o chemioterapia	40
7.2.4.3	Studi prospettici randomizzati sul trattamento intravesicale con BCG o chemioterapia	40
7.2.4.4	Trattamento del CIS in uretra prostatica e nel tratto urinario superiore	40
7.2.4.5	Riassunto delle evidenze - trattamento del carcinoma in situ	41



7.3	Trattamento del fallimento della terapia intravesicale	43
7.3.1	Fallimento della chemioterapia intravesicale	43
7.3.2	Recidiva e fallimento dopo immunoterapia con bacillo di Calmette-Guérin (BCG)	43
7.3.3	Trattamento del fallimento terapeutico con BCG e delle recidive dopo BCG	43
7.3.4	Riassunto delle evidenze - fallimento terapeutico della terapia intravesicale	44
7.4	Cistectomia radicale per NMIBC	46
7.5	Linee guida per la terapia adiuvante nei tumori TaT1 e per la terapia del carcinoma in situ	46
7.6	Raccomandazioni terapeutiche nei tumori TaT1 e nel carcinoma in situ secondo la stratificazione del rischio	48
7.7	Opzioni di trattamento per il “BCG failure” e la recidiva dopo BCG	49
<b>8.</b>	<b>FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON NMIBC</b>	<b>50</b>
8.1	Riepilogo delle evidenze e linee guida per il follow-up dei pazienti dopo resezione transuretrale della vescica per carcinoma della vescica non invasivo	51
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>53</b>
<b>10.</b>	<b>CONFLITTO DI INTERESSI</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>INFORMAZIONI PER LA CITAZIONE</b>	<b>78</b>

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 – Intento e scopo

Questa review rappresenta la linea guida aggiornata riguardo al tumore vescicale non muscolo invasivo (NMI-BC), ossia tumore di tipo TaT1 e carcinoma «in situ» (CIS). Le informazioni presenti sono limitate al carcinoma di tipo uroteliale, salvo ove diversamente specificato. L'intento è quello di fornire linee guida pratiche per la gestione clinica del tumore vescicale non muscolo invasivo con un focus preferenziale per la presentazione e le raccomandazioni cliniche.

Per quanto riguarda il tumore vescicale muscolo invasivo e metastatico [2], il tumore uretrale primitivo [3] ed il tumore uroteliale delle alte vie [1], esistono linee guida a sé stanti della Società Europea di Urologia. E' necessario sottolineare come le linee guida cliniche siano il risultato delle migliori evidenze disponibili per gli esperti. Ciononostante, seguendo le stesse non si raggiunge necessariamente la migliore prognosi. Le linee guida non possono rimpiazzare mai la conoscenza clinica quando essa è necessaria a gestire le decisioni terapeutiche per il singolo paziente. Le linee guida sono piuttosto da intendere come un aiuto a mettere a fuoco le scelte terapeutiche tenendo conto delle valutazioni personali, delle preferenze e delle circostanze individuali. Le linee guida non sono obbligatorie e non rappresentano legalmente uno standard delle cure.

## 1.2 – Composizione del comitato di esperti

Il comitato per la stesura delle linee guida per il tumore vescicale non muscolo invasivo consiste in un gruppo internazionale multidisciplinare di clinici che include urologi, uro-oncologi, un patologo e uno statistico. Tali membri sono stati selezionati in base alla loro competenza e per rappresentare i professionisti che trattano i pazienti di cui si sospetta un tumore vescicale. Tutti gli esperti coinvolti nella produzione di questo documento hanno sottoscritto un verbale che esclude possibili conflitti di interesse (verbale consultabile all'indirizzo web: <https://uroweb.org/guideline/non-muscleinvasive-bladder-cancer/>).

## 1.3 – Pubblicazioni disponibili

E' disponibile una versione Pocket delle linee guida sia come copia stampabile sia come app per i sistemi iOS e Android. Tale versione sintetica potrebbe necessitare della consultazione simultanea anche della versione completa delle linee guida. Sono disponibili numerose pubblicazioni scientifiche, la pubblicazione più recente è datata al 2016 [4], così come sono disponibili numerose traduzioni di tutte le versioni delle linee guida NMIBC EAU. Tutti i documenti sono accessibili attraverso il sito della società europea: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.

## 1.4 – Storico delle pubblicazioni e riassunto dei cambiamenti

### 1.4.1 – Storico delle pubblicazioni

La prima linea guida edita dalla Società europea di urologia riguardante il tumore della vescica è stata pubblicata nel 2000. Il presente documento presenta degli aggiornamenti limitati rispetto alla pubblicazione dell'anno 2017.

## 1.4.2 – Riassunto dei cambiamenti

Dati aggiuntivi sono stati inclusi nelle sezioni:

- 4.4 4.4 – Grado istologico del tumore vescicale non muscolo invasivo nei tumori uroteliali
- 5.11.1 – Diagnosi fotodinamica (cistoscopia a fluorescenza)
- 5.12 – Seconda resezione
- 7.2.1.3.2 – Chemioterapia intravesicale assistita da dispositivo.

Nuove raccomandazioni sono state aggiunte :

- sezione 5.9 – compendio delle evidenze e delle linee guida per la prima valutazione del tumore vescicale non muscolo invasivo.

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Nell'uomo, usare il cistoscopico flessibile, se disponibile.	Forte
Descrivere tutte le caratteristiche macroscopiche del tumore (sito, dimensione, numero e apparenza) e delle anomalie della mucosa durante cistoscopia. Usare il diagramma vescicale (Figura 5.1).	Forte
Usare il sistema di Parigi per riportare le citologie	Forte

- sezione 5.14 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida riguardo la resezione transuretrale della vescica, biopsie e report patologici.

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
<b>Esecuzione dei singoli passaggi</b>	
Se disponibili, usare metodi per aumentare la visualizzazione del tumore (cistoscopia con fluorescenza, NBI) durante la procedura di TURB.	Debole

## 2. METODI

### 2.1 – Identificazione dei dati

Per la stesura delle linee guida del NMIBC edizione 2018, nuove e rilevanti evidenze sono state identificate, confrontate e valutate attraverso una disamina strutturata della letteratura.

E' stato messo in atto un ampio e comprensivo esercizio di investigazione che ha coperto tutte le aree trattate delle linee guida del NMIBC. Sono state escluse dalla ricerca gli studi di ricerca, case series, case reports e commenti editoriali. Sono stati inclusi solamente articoli pubblicati in inglese, riguardanti pazienti adulti. La ricerca è stata ristretta agli articoli pubblicati tra il 22 aprile 2016 e il 24 maggio 2017. I database utilizzati per la ricerca includono Pubmed, Ovid, EMBASE e il registro centrale Cochrane dei trials controllati e il database Cochrane delle revisioni sistematiche. Dopo esclusione di duplicati, sono stati identificati un totale di 2631 documenti, estratti e valutati per rilevanza.

Alla presente edizione del 2018 delle linee guida del NMIBC sono stati aggiunti un totale di 35 nuovi documenti. Il dettaglio sulla strategia di ricerca è disponibile on line presso: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications>.

Per i capitoli 3-6 (Epidemiologia, eziologia e patologia, stadio e sistemi di classificazione, diagnosi, Predizione della ricorrenza e progressione di malattia) i riferimenti utilizzati sono stati valutati in accordo al loro livello di evidenza (LE), basato sui Livelli di evidenza del centro di Oxford per la medicina basata sull'evidenza (OCEBM) [5]. Per i capitoli riguardo la gestione della malattia ed il follow-up (capitoli 7 e 8), è stato usato un sistema modificato tratto dai livelli di evidenza CEBM del 2009 [5].

Per l'edizione 2018 delle linee guida EAU l'Ufficio responsabile delle linee guida ha adottato una versione modificata del sistema GRADE in tutte le 20 linee guida [6,7]. Per ogni raccomandazione contenuta nelle linee guida vi è una scheda online sulla «forza della raccomandazione» che si basa su una serie di elementi chiave :

1. la qualità globale delle evidenze che esistono per la specifica raccomandazione;
2. la rilevanza dell'effetto (effetti individuali o combinati);
3. l'accuratezza dei risultati (precisione, consistenza, eterogeneità e altri fattori legati alla statistica o allo studio);
4. il bilancio tra outcomes desiderabili o non desiderabili;
5. l'impatto delle preferenze del paziente riguardo la procedura in programma;
6. la rilevanza di preferenze del paziente.

Questi elementi chiave sono le basi che il comitato usa per definire la forza di ogni singola raccomandazione. La forza di associazione per ogni raccomandazione è rappresentata dalle parole « forte » o « debole » [6,7]. La forza di ogni singola raccomandazione è determinata dal bilancio tra outcomes desiderabili e non delle diverse strategie terapeutiche, dalla qualità delle evidenze (inclusa la sicurezza delle stime) e la natura e variabilità delle preferenze e valori del paziente. La scheda riguardante la forza delle evidenze sarà disponibile on line.

Informazioni aggiuntive possono essere reperite nella sezione riguardante la Metodologia generale del presente testo e online nel sito web dell'EAU all'indirizzo : <http://www.uroweb.org/guideline/>.

Inoltre, la lista delle associazioni sostenitrici le linee guida EAU è disponibile presso il sito web sopra menzionato.

## 2.2 – Revisione

Le pubblicazioni relative a revisioni sistematiche sono state sottoposte a peer-review prima della pubblicazione [8]. Il capitolo 7, Gestione della malattia, è stato peer-reviewed prima della pubblicazione nel 2016. Tutti i capitoli delle linee guida del NMIBC sono stati sottoposti a peer-review nel 2015.

## 2.3 – Obiettivi futuri

I risultati delle reviews in corso saranno inclusi nell'aggiornamento del 2019 delle linee guida. Tali revisioni sono eseguite utilizzando lo standard metodologico delle reviews sistematiche della Cochrane Collaboration; <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.

Progetti in corso :

- Studio prognostico degli elementi individuali del paziente sul sistema di grading WHO 1973&2004 e sul risk score dell'EORTC 2006 nel tumore vescicale primitivo TaT1.
- Revisione sistematica sull'invasione linfovaskolare (LVI) e le varianti istologiche.

## 3. EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA E PATOLOGIA

### 3.1 – Epidemiologia

Il tumore vescicale rappresenta il settimo tumore più frequentemente diagnosticato nella popolazione mondiale maschile; se si considerano entrambi i sessi la frequenza scende all'undicesimo posto [9]. Il tasso di incidenza globale standardizzato per età (per 100.000 persone/anno) è 9.0 per gli uomini e 4.0 per le donne [9]. In Europa, il più elevato tasso di incidenza standardizzato per età è stato registrato in Belgio (31 negli uomini e 6,2 nelle donne). Il tasso più basso, invece, si registra in Finlandia (18,1 per gli uomini e 4,3 per donne) [9].

A livello mondiale nell'anno 2012, il tasso di mortalità standardizzato per età per il tumore vescicale (per 100.000 persone/anno) era di 3.2 per il sesso maschile rispetto al 0,9 delle donne [9]. I tassi di incidenza e mortalità del tumore alla vescica variano tra le differenti nazioni a causa delle differenze nei fattori di rischio, nelle pratiche di diagnosi della malattia e nella disponibilità di trattamenti. Tuttavia, tali variazioni sono parzialmente dovute alle diverse metodologie usate e alla qualità della raccolta dei dati [10]. In alcuni registri si è assistito ad una riduzione della incidenza e della mortalità del tumore vescicale. Tale dato riflette probabilmente una riduzione dell'impatto dei fattori causali della malattia [11].

Approssimativamente il 75% dei pazienti con neoplasia vescicale si presenta con malattia confinata alla mucosa (stadio Ta, CIS) o alla submucosa (stadio T1). Tra i pazienti più giovani (età inferiore a 40 anni), questa percentuale è ancora più elevata [12]. I pazienti affetti da neoplasia di stadio TaT1 e CIS hanno una prevalenza più alta, dovuta in molti casi alla maggiore sopravvivenza a lungo termine e al ridotto rischio di mortalità tumore-specifica in confronto ai tumori di stadio T2-T4 [9,10].

### 3.2 – Eziologia

Il fumo di tabacco rappresenta il più importante fattore di rischio per il tumore vescicale, responsabile di circa il 50% dei casi (LE :3) [10, 11, 13, 14]. Il fumo di tabacco contiene ammine aromatiche e idrocarburi policiclici aromatici che vengono escreti per via renale.

L'esposizione occupazionale alle ammine aromatiche, agli idrocarburi policiclici aromatici e clorinati è il secondo fattore di rischio più importante per l'insorgenza di tumore vescicale, responsabile di circa il 10% di tutti i casi. Questo tipo di esposizione occupazionale avviene principalmente negli impianti industriali che processano vernici, tinture, metalli e prodotti petrolifici [10, 11, 15, 16]. In un contesto industriale sviluppato, questi rischi occupazionali sono stati ridotti dalle normative per la sicurezza nei luoghi di lavoro. Pertanto, i lavoratori in stabilimenti chimici non hanno più un'incidenza maggiore di neoplasia vescicale rispetto alla popolazione generale [10, 15, 16].

La storia familiare sembra avere un modesto impatto [17] e, in accordo con la letteratura, non sono state dimostrate variazioni genetiche legate al tumore vescicale. Tuttavia la predisposizione genetica ricopre un ruolo nell'incidenza della neoplasia per il suo impatto sulla suscettibilità nei confronti degli altri fattori di rischio [10, 18-22].

Nonostante sia incerta l'influenza delle abitudini riguardo al consumo delle diverse acque potabili, la clorazione dell'acqua potabile e il conseguente livello di trihalometani è potenzialmente cancerogeno. Inoltre, anche l'esposizione all'arsenico contenuto nell'acqua potabile aumenta il rischio di tumore (LE :3) [10, 23]. L'associazione tra la tinta per capelli e il rischio di neoplasia resta incerto: un aumento del rischio è stato suggerito per le utilizzatrici di tinte per capelli permanenti con un fenotipo NAT2 acetilatore lento [10]. Le abitudini alimentari pare abbiano solamente un minimo effetto nell'incidenza di questa malattia [24-27].

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata ad un aumento del rischio di sviluppare la neoplasia. E' stata suggerita anche una debole associazione con ciclofosfamidde e pioglitazone (LE :3) [10, 23, 28]. La schistosomiasi, una cistite cronica basata sulle infezioni ricorrenti causata da un trematode parassita, è inoltre causa di tumore vescicale (LE :3)[10].

### 3.3 – Patologia

Le informazioni riportate in questo testo sono limitate al carcinoma uroteliale, salvo ove diversamente specificato.

### 3.4 – Riassunto delle evidenze per l'epidemiologia, l'eziologia e la patologia

Riassunto delle evidenze	Livello di evidenza (LE)
Nel mondo, il tumore vescicale è l'undicesimo tumore più frequentemente diagnosticato.	2a
Sono stati identificati vari fattori di rischio connessi al rischio di diagnosi di tumore vescicale.	3

## 4. STADIO E SISTEMI CLASSIFICATIVI

### 4.1 – Definizione del tumore non muscolo-invasivo della vescica

Il tumore papillare confinato alla mucosa e quello che invade la lamina propria è classificato rispettivamente come stadio Ta e T1, in accordo con il sistema classificativo Tumore, Linfonodi, Metastasi (TNM) [29]. La neoplasia piatta, di alto grado e confinata alla mucosa è classificata come CIS (Tis). Questi tipi di tumori possono essere trattati attraverso resezione trans-uretrale della vescica (TURB) in combinazione con instillazioni intravesicali e sono quindi raggruppati sotto il titolo di NMIBC per scopi terapeutici.

Tuttavia, le tecniche di biologia molecolare e la pratica clinica hanno dimostrato il maggiore potenziale maligno del CIS e delle lesioni T1 rispetto alla lesione tipo Ta. I termini «NMIBC» e «tumore vescicale superficiale» rappresentano dunque descrizioni subottimali.

### 4.2 – Classificazione Tumore, Linfonodi, Metastasi (TNM)

La classificazione tipo TNM del 2009 approvata dalla Unione Internazionale per la Cura Contro il Cancro (UICC) è stata aggiornata nel 2016 (8a edizione), senza però attuare cambiamenti nel contesto del tumore vescicale (Tabella 4.1) [29].

**Tabella 4.1 : classificazione del 2017 del tumore vescicale transizionale**

T – Tumore primitivo
TX Il tumore primitivo non è identificabile.
T0 Nessuna evidenza di tumore primitivo.
Ta Carcinoma papillare non invasivo.
Tis Carcinoma <i>in situ</i> : “tumore piatto”.
T1 Tumore invadente il tessuto connettivo sub epiteliale.
T2 Tumore invadente la tonaca muscolare.
T2a Tumore invadente lo strato muscolare superficiale (la metà più interna).
T2b Tumore invadente lo strato muscolare profondo (la metà più esterna).
T3 Tumore invadente il tessuto perivescicale.
T3a Microscopicamente invasivo.
T3b Macroscopicamente invasivo (massa extravesicale).
T4 Tumore invadente qualsiasi dei seguenti organi: stroma prostatico, vescichette seminali, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale.
T4a Tumore che invade lo stroma prostatico, le vescichette seminali, l’utero, la vagina.
T4b Tumore che invade la parete pelvica o la parete addominale.



**N – Linfonodi regionali**

NX I linfonodi regionali non sono valutabili.

N0 Assenza di metastasi linfonodali.

N1 Metastasi in un singolo linfonodo loco regionale collocato nella pelvi vera (ipogastrico, otturatorio, iliaco esterno o presacrale).

N2 Metastasi in multipli linfonodi loco regionali collocati nella pelvi vera (ipogastrico, otturatorio, iliaco esterno o presacrale).

N3 Metastasi nei linfonodi iliaci comuni.

**M – Metastasi a distanza**

M0 Assenza di metastasi a distanza.

M1a Metastasi in linfonodi non loco-regionali.

M1b Altre metastasi a distanza.

**4.3 – Sub-classificazione di T1**

Secondo alcuni studi di coorte retrospettivi, la profondità e l'estensione del tumore nel contesto della lamina propria (sub-stadiazione di T1) è un importante fattore prognostico (LE: 3) [30, 31]. Il suo uso è raccomandato dalla classificazione più recente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2016 [32]. Il sistema ottimale per la sub-stadiazione dello stadio T1 rimane però ancora da definire [32, 33].

**4.4 – Grado istologico dei carcinomi uroteliale non muscolo invasivi della vescica**

Nel 2004, l'OMS e la Società Internazionale di Patologia Urologica ha pubblicato una nuova classificazione istologica per i carcinomi uroteliali che fornisce una differente stratificazione del paziente all'interno delle singole categorie, rispetto alla precedente classificazione dell'OMS del 1973 (Tabelle 4.2 e 4.3, Figura 4.1) [34, 35]. Recentemente è stato pubblicato un aggiornamento rispetto la classificazione 2004 del grado dell'OMS [32]. Tuttavia, le presenti linee guida sono ancora basate sulle classificazione OMS del 1973 e del 2004 poiché la maggior parte delle pubblicazioni in letteratura fanno riferimento a queste due classificazioni [8, 34, 35].

**Tabella 4.2 : Sistema valutante il grado di differenziazione tumorale secondo l'OMS del 1973 e del 2004**Sistema di grading WHO del 1973

Grado 1: tumore ben differenziato

Grado 2: tumore moderatamente differenziato

Grado 3: tumore poco differenziato

Sistema di grading WHO del 2004 (lesioni papillari)

Neoplasie uroteliali papillari di basso potenziale maligno (PUNLMP)

Carcinoma uroteliale papillare di basso grado (LG)

Carcinoma uroteliale papillare di alto grado (HG)

Una recente revisione sistematica e meta-analisi non ha dimostrato che la classificazione 2004/2016 sia superiore alla classificazione del 1973 nel predire il rischio di recidiva e progressione di malattia (LE : 2a) [8].

Esiste un significativo spostamento di pazienti tra le categorie prognostiche di entrambi i sistemi. Ad esempio, c'è un aumento nel numero dei pazienti con tumore di alto grado (WHO 2004/2016) per l'inclusione in questa categoria di alcuni pazienti con grado G2 (WHO 1973), che hanno prognosi migliore rispetto alla categoria G3 (WHO 1973) [8]. Siccome il sistema OMS 2004 non è stato ancora del tutto incorporato all'interno dei modelli prognostici, sono necessari dati a lungo termine del singolo paziente relativi ad entrambi i sistemi classificativi.

Figura 4.1 : Stratificazione del tumore in accordo con il grading del sistema classificativo OMS del 1973 e del 2004 [36]\*.

PUNLMP	Basso grado	Alto Grado	OMS 2004
Grado 1	Grado 2	Grado 3	OMS 1973

Spettro istologico del carcinoma uroteliale (UC)

\*Il carcinoma di grado 1 dell'OMS 1973 è stato ridefinito, nella classificazione OMS 2004, come neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno (PUNLMP) e come carcinoma di basso grado (LG). Il carcinoma di grado 2 è stato rivisto come carcinoma di basso e di alto grado (HG). Tutti i carcinomi di grado 3 della classificazione OMS 1973 sono stati riassegnati a neoplasia di alto grado (riprodotto con la concessione da Elsevier).

## 4.5 – Carcinoma *in situ* e la sua classificazione

Il carcinoma *in situ* è un tipo di carcinoma uroteliale piatto, di alto grado, non invasivo. Può non essere identificato o può essere mal interpretato come lesione infiammatoria durante cistoscopia se non biopsiato. Il carcinoma *in situ* è spesso multifocale e si presenta nella vescica ma anche nell'alto tratto urinario (UUT), nei dotti prostatici e nell'uretra prostatica [37].

Classificazione del CIS in accordo al tipo clinico [38]:

- Primario : CIS isolato senza precedenti o concomitanti ulteriori tumori uroteliali e senza precedente diagnosi di CIS;
- Secondario : CIS diagnosticato durante il follow-up di pazienti con una pregressa diagnosi di tumore differente dal CIS;
- Concomitante : CIS in presenza di qualsiasi altro tumore uroteliale della vescica.

### Tabella 4.3 : classificazione istologica dell'OMS 2004 per le lesioni piatte

- Proliferazione uroteliale di incerto potenziale maligno (lesione piatta senza atipia o aspetto papillare);
- Atipia reattiva (lesione piatta con atipia);
- Atipia di significato sconosciuto;
- Displasia uroteliale;
- CIS uroteliale è sempre di alto grado.

## 4.6 – Variabilità inter e intra-osservatore dello stadio e nel grado

Esiste una significativa variabilità tra i patologi nella diagnosi di CIS, per cui solo nel 70-80% dei casi si raggiunge un accordo nella diagnosi (LE : 2a) [39]. Esiste inoltre una variabilità inter-osservatore nel classificare lo stadio T1 versus il Ta e il grado della neoplasia in entrambe le classificazioni del 1973 e 2004. La conformità

globale dello stadio e del grado è tra il 50 e il 60% (LE :2a) [40-43]. Le comparazioni pubblicate non hanno confermato in modo chiaro una migliore riproducibilità della classificazione OMS 2004 rispetto alla classificazione del 1973 [8, 40, 43-45].

#### 4.7 – Parametri patologici aggiuntivi

In accordo con una meta-analisi dei trials retrospettivi, la presenza di invasione linfovaskolare (LVI) nei prelievi ottenuti da TURB è associata ad un aumento del rischio di sovra-stadiazione patologica (LE :3) [46]. L'invasione linfovaskolare è stata riportata come un fattore prognostico negativo per i tumori T1 (LE :3) [46-48]. Alcune varianti del tumore uroteliale (micropapillare, plasmocitoide, sarcomatoide) hanno una prognosi peggiore rispetto al classico tumore uroteliale (LE :3) [2, 49-56].

I markers molecolari, in particolare lo stato di mutazione FGFR3, sono promettenti ma necessitano di ulteriori valutazioni [57-61].

#### 4.8 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la classificazione del tumore vescicale

Riassunto delle evidenze	LE
La profondità di invasione (stadio) è classificata in accordo al sistema TNM.	2a
Il tumore papillare confinato alla mucosa e invadente la lamina propria è classificato rispettivamente come stadio Ta e T1. Il tumore piatto, di alto grado che è confinato alla mucosa è classificato come CIS (Tis)	2a
T1 e CIS, rispetto al Ta, hanno un alto potenziale maligno ; il termine carcinoma vescicale non muscolo invasivo (NMIBC) è dunque una descrizione sub-ottimale.	3
Per la classificazione istologica relativa al grado di differenziazione tumorale del NMIBC, sono utilizzati entrambi i sistemi di grading del WHO del 1973 e del 2004.	2a

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Usare il sistema TNM del 2017 per la classificazione della profondità di invasione tumorale (Stadio).	Forte
Usare entrambi i sistemi classificativi del grado istologico dell'OMS 1973 e 2004/2016.	Forte
Non usare il termine «carcinoma vescicale superficiale».	Forte
Indicare per ogni singolo caso lo stadio ed il grado del tumore ogni volta che è usata la terminologia NMIBC.	Forte

## 5. DIAGNOSI

### 5.1 – Anamnesi del paziente

E' essenziali raccogliere una completa e minuziosa anamnesi del paziente.

### 5.2 – Segni e sintomi

L'ematuria è il sintomo più comune nel NMIBC. E' stato dimostrato che la macroematuria è associata ad uno stadio più alto di malattia di primo riscontro rispetto alla microematuria [62]. Il carcinoma in situ potrebbe essere sospettato nei pazienti con sintomi del basso apparato urinario, specialmente della fase di riempimento.

### 5.3 – Esame fisico

L'esame fisico del paziente non rivela la presenza di NMIBC. L'ecografia può essere utilizzata come una aggiunta alla visita medica poichè possiede una moderata/alta sensibilità all'interno di un ampio range di anomalità; tuttavia non riesce ad escludere tutte le potenziali cause di ematuria [63].

### 5.4 – Esami di Imaging

#### 5.4.1 – Tomografia urografica computerizzata e urografia intravenosa

L'uro-TC è usata per diagnosticare i tumori papillari nel tratto urinario, identificabili come difetti di riempimento o per la presenza.

L'urografia intravenosa (IVU) rappresenta un'alternativa alla TC, se questa non fosse disponibile (LE : 2b); tuttavia la TC fornisce più informazioni rispetto alla IVU (incluso lo stato dei linfonodi e degli organi vicini), soprattutto per i tumori vescicali muscolo invasivi e per i tumori uroteliali delle alte vie.

Una volta diagnosticato un tumore della vescica, la necessità di eseguire una TC con fase urografica o una IVU è discutibile per la bassa incidenza di risultati significativi ottenuti. (LE : 2b) [65-67]. L'incidenza dei tumori uroteliali delle alte vie è basso (1,8%) ma aumenta a 7,5% nei tumori collocati nel trigono (LE : 2b) [66]. Il rischio di tumore uroteliale delle alte vie, durante follow-up di tumore vescicale, aumenta nei pazienti con carcinoma in vescica multiplo e di alto grado (LE : 2b) [68].

#### 5.4.2 – Ecografia

L'ecografia addominale permette la caratterizzazione delle masse renali, l'identificazione dell'idronefrosi e la visualizzazione delle masse intraluminali nella vescica (LE: 3) [69]. L'ecografia è perciò uno strumento utile per la diagnosi di ostruzione nei pazienti con ematuria. Tuttavia, non permette di escludere la presenza di neoplasia uroteliale delle alte vie e non può rimpiazzare la TC urografia per quanto concerne l'identificazione della neoplasia vescicale.

La diagnosi di CIS non può essere eseguita con metodiche di imaging (Uro-TC, urografia o ecografia) (LE : 4).

## 5.5 – Citologie urinarie

L'esame citologico delle urine spontanee o del campione eseguito da lavaggio vescicale per identificazione di cellule neoplastiche esfoliate possiede alta sensibilità nei tumori tipo G3 e di alto grado (84%), ma bassa sensibilità per le neoplasie G1 ed tumori di basso grado (16%) [70]. La sensibilità nell'identificazione del CIS è circa 28-100% (LE :1b) [71]. La citologia è utile, in particolare, quando si aggiunge alla cistoscopia, se è presente una neoplasia G3/CIS. Il ritrovamento di citologie urinarie spontanee positive può indicare un tumore uroteliale presente ovunque nel tratto urinario; citologie negative, invece, non escludono la presenza di tumore.

La lettura delle citologie urinarie è operatore-dipendente [72]. La valutazione citologica può essere ostacolata da un basso quantitativo cellulare, da infezioni alle vie urinarie, da calcoli o dalle instillazioni vescicali; tuttavia, se l'esame è condotto da citologi esperti la specificità supera il 90% (LE : 2b) [72].

Un sistema di report standardizzato che ha ridefinito le categorie diagnostiche delle citologie urinarie è stato pubblicato nel 2016 dal Gruppo di Lavoro di Parigi [73]:

- Adeguata quantità di urine nel campione (Adeguatezza);
- Negatività per carcinoma uroteliale di alto grado (Negativo);
- Cellule uroteliali atipiche (AUC);
- Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado (Sospetto);
- Carcinoma di alto grado (HGUC);
- Neoplasia uroteliale di basso grado (LGUN).

La raccolta delle urine dovrebbe rispettare le raccomandazioni fornite nella sezione 5.9. Un vetrino citologico dal campione è normalmente sufficiente. [74] Nei pazienti con citologie sospette è consigliabile ripetere l'esame (LE :2b) [75].

## 5.6 – Marcatori molecolari urinari

Data la bassa sensibilità delle citologie urinarie, sono stati sviluppati numerosi test sulle urine [76-79]. Nessuno di questi markers è stato accettato per un uso routinario o nelle linee guida cliniche. Una lista di alcuni dei test urinari più consolidati (approvati dalla US Food and Drug Administration e quelli per cui sono disponibili dati multi-istituzionali e multi-laboratoriali) sono elencati nella Tabella 5.1.

Riguardo i test esistenti, si possono tracciare le seguenti conclusioni:

- la sensibilità è usualmente più alta, al prezzo di una specificità minore, rispetto alle citologie urinarie (LE :3) [76, 78-82];
- condizioni benigne e precedenti instillazioni di bacillo di Calmette-Guérin (BCG) influenzano molti test con markers urinari (LE :1b) [76, 78, 79];
- i pre-requisiti per sensibilità e specificità dei test con markers urinari dipendono in gran parte dal contesto clinico del paziente (screening, diagnosi primaria, follow-up, rischio intermedio/basso, alto rischio) (LE :3) [78,79];
- l'ampio range nella performance dei markers elencati nella Tabella 5.1 e la loro bassa riproducibilità può essere spiegato dalla selezione dei pazienti e dai complicati metodi di laboratorio richiesti [79, 80, 83-90];

- risultati positivi di citologie, UroVysion (FISH), NMP-22, Ucyt+, FGFR3/TERT e l'analisi dei microsatelliti nei pazienti con cistoscopia negativa e negatività del work-up per UTU potrebbero identificare i pazienti a più alto rischio di recidiva [84, 86, 89-92] e di possibile progressione (LE :2b) [84, 86, 89-93].

**Tabella 5.1 : riassunto dei più consolidati markers urinari**

Markers (o specifiche del test)	Sensibilità globale (%)	Specificità globale (%)	Sensibilità per tumori di alto grado (%)	Test immediato	LE
UroVysion (FISH)*	30-86	63-95	66-70	No	2b
Analisi dei microsatelliti	58-92	73-100	90-92	No	1b
Immunocyt/uCyt +*	52-100	63-79	62-92	No	2a
Proteina della matrice nucleare 22*	47-100	55-98	75-92	Sì	2a
BTA stat*	29-83	56-86	62-91	Sì	3
BTA TRAK*	53-91	28-83	74-77	No	3
Citocheratine	12-88	73-95	33-100	No	3

BTA = antigene del tumore vescicale.

\*: approvato dalla FDA.

## 5.7 – Applicazioni potenziali delle citologie urinarie e dei markers

Per le citologie urinarie o per i test molecolari devono essere considerati i seguenti obiettivi.

### 5.7.1 – Screening della popolazione a rischio di tumore vescicale

L'applicazione del dipstick per l'ematuria, del FGFR3, NMP22 o uroVysion nello screening della popolazione ad alto rischio per tumore vescicale è stato riportato in letteratura [94, 95]. La bassa incidenza di tumore vescicale nella popolazione generale e il breve tempo di anticipazione (lead-time) compromettono la fattibilità ed il rapporto costo-beneficio. [92, 95] Lo screening di routine per il tumore vescicale non è quindi raccomandato [92, 94, 95].

### 5.7.2 – Indagine dei pazienti dopo ematuria o altri sintomi suggestivi di tumore vescicale (diagnosi primaria)

E' generalmente accettato che nessuno dei test correnti possa rimpiazzare la cistoscopia. Tuttavia, la citologia urinaria o i biomarkers possono essere usati in aggiunta alla cistoscopia per evidenziare i tumori non visibili, in particolare il CIS. In questo contesto, la sensibilità e la specificità per tumore di alto grado rivestono particolare importanza. La citologia urinaria è molto specifica, ma i markers urinari mancano di questa alta specificità e non sono dunque raccomandati per la diagnosi primitiva.

### 5.7.3 – Sorveglianza del tumore vescicale non muscolo invasivo

E' stata portata avanti una ricerca riguardo l'utilità delle citologie urinarie rispetto ai markers urinari nel contesto di follow-up del NMIBC [83, 84, 96].

### 5.7.3.1 – Follow-up del tumore vescicale non muscolo invasivo di alto grado

I tumori ad alto rischio dovrebbero essere rinvenuti precocemente nel follow-up, e la percentuale dei tumori persi dovrebbe essere, di contro, la più bassa possibile. Pertanto, la migliore strategia di sorveglianza per questi pazienti continuerà ad includere cistoscopie ed esami citologici frequenti.

### 5.7.3.2 – Follow-up del tumore vescicale non muscolo invasivo di grado basso ed intermedio

Per ridurre il numero di cistoscopie, i markers urinari potrebbero essere in grado di rilevare la recidiva di malattia prima che il tumore diventi grande e multifocale. Il limite della citologia urinaria è la sua bassa sensibilità per le recidive di basso grado. Vari markers urinari sono più efficaci. Tuttavia, non rilevano ancora metà dei tumori di basso grado identificati dalla cistoscopia (LE :1b) [78, 84].

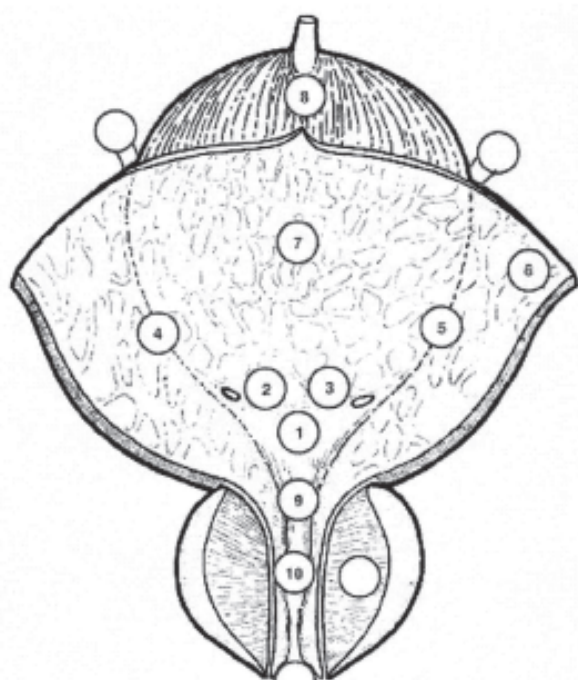
In accordo con la letteratura attuale, nessun markers urinario può rimpiazzare l'esame endoscopico o può ridurre la frequenza della cistoscopia nel contesto del follow-up. Uno studio prospettico randomizzato ha rilevato che la conoscenza dei risultati positivi del test (analisi dei microsatteliti) possa aumentare la qualità del follow-up cistoscopico [97] (LE : 1b), sostenendo quindi il ruolo aggiuntivo dei test urinari non invasivi eseguiti prima della cistoscopia in follow-up. [97].

## 5.8 – Cistoscopia

La diagnosi definitiva del tumore vescicale papillare dipende dalla valutazione cistoscopica della vescica e dalla valutazione istologica del campione di tessuto prelevato con resezione o con biopsia con pinza a freddo. Il carcinoma in situ è diagnosticato dalla combinazione di cistoscopia, citologie urinarie ed esame istologico di multiple biopsie vescicali [98].

La cistoscopia è inizialmente eseguita come una procedura ambulatoriale. La procedura eseguita con strumento flessibile con applicazione di lubrificante anestetico intra-uretrale esita in una migliore compliance rispetto allo strumento rigido, in particolar modo nel sesso maschile [99,100] (LE :1b).

**Figura 5.1 : Diagramma della vescica**



- 1 = Trigono;
- 2 = Ostio ureterale destro;
- 3 = Ostio ureterale sinistro;
- 4 = Parete destra;
- 5 = Parete sinistra;
- 6 = Parete anteriore;
- 7 = Parete posteriore;
- 8 = Cupola;
- 9 = Collo;
- 10 = Uretra posteriore.

## 5.9 – Riassunto delle evidenze e delle linee guida per la valutazione primaria del tumore vescicale non muscolo invasivo.

Riassunto delle evidenze	LE
La diagnosi del tumore vescicale dipende dall'esame cistoscopico.	1
L'esame citologico delle urine ha alta sensibilità nel contesto dei tumori di alto grado, compreso il carcinoma in situ.	2b

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Raccogliere l'anamnesi con attenzione ai sintomi del tratto urinario e all'ematuria.	Forte
L'ecografia renale e vescicale e/o la uro-TC possono essere usate durante l'inquadramento iniziale nei pazienti con ematuria.	Debole
Una volta diagnosticato il tumore vescicale, eseguire una uro-TC nei casi selezionati (es: tumori localizzati nel trigono, tumori multipli o ad alto rischio).	Forte
Eseguire cistoscopia nei pazienti con sintomi suggestivi di tumore vescicale o durante la sorveglianza. L'esame non può essere rimpiazzato da citologie o da qualsiasi altro esame non invasivo.	Forte
Nell'uomo preferire cistoscopia flessibile, se disponibile.	Forte
Descrivere tutte le caratteristiche macroscopiche del tumore (sito, grandezza, numero e aspetto) e le anomalie mucosali durante cistoscopia. Usare il diagramma vescicale (Figura 5.1).	Forte
Usare l'esame citologico delle urine spontanee in aggiunta alla cistoscopia per diagnosticare le forme di alto grado.	Forte
Eseguire l'esame citologico sulle urine fresche o su campione urinario adeguatamente fissato. Le urine del mattino non rappresentano un campione adeguato per la presenza frequente di citolisi.	Forte
Usare il sistema di Parigi per classificare le citologie.	Forte
Ripetere l'esame citologico delle urine nei pazienti con risultati iniziali citologici sospetti per carcinoma uroteliale di alto grado.	Debole

## 5.10 – Resezione transuretrale dei tumori TaT1 della vescica

### 5.10.1 – Strategia della procedura

L'obiettivo della TURB nei tumori vescicali in stadio TaT1 è quello di fare corretta diagnosi e di resecare completamente tutte le lesioni visibili. Tale procedura è cruciale nella diagnosi e nel trattamento del tumore vescicale e deve essere eseguita sistematicamente seguendo ciascun passaggio [101] (vedi Sezione 5.14).



## 5.10.2 – Aspetti tecnici e chirurgici della resezione del tumore

### 5.10.2.1 – Strategia chirurgica di resezione (resezione in frazioni, resezione en-bloc)

Una resezione completa è essenziale per ottenere una buona prognosi [102] ed è ottenibile sia attraverso una resezione frazionata sia en-bloc [101].

La resezione in frazioni (resezione separata della porzione esofitica della neoplasia, della parete vescicale sottostante e dei margini dell'area resecata) fornisce buone informazioni circa l'estensione orizzontale e verticale del tumore [103] (LE :2b).

La resezione en-bloc utilizza la corrente mono o bi-polare, lo YAG-Thulium o lo YAG-holmium ed è applicabile in casi selezionati di tumori esofitici. Consente di ottenere campioni di resezione di alta qualità con la presenza del muscolo detrusore nel 96-100% dei casi [101,104-107] (LE :1b).

Il tipo di tecnica utilizzabile dipende dalla dimensione e localizzazione del tumore e dall'esperienza del chirurgo.

### 5.10.2.2 – Valutazione della qualità della resezione

E' stato confermato che l'assenza del muscolo detrusore dal campione prelevato è associata ad un rischio significativamente aumentato di malattia residua, di recidiva precoce di malattia e di sottostadiazione della stessa [108] (LE :1b).

La presenza del muscolo detrusoriale nel campione è da considerarsi come un surrogato per la valutazione della qualità del prelievo (ad eccezione per le forme TaG1/LG). E' stato altresì dimostrato che l'esperienza chirurgica può aumentare i risultati nelle TURB e questo dato sostiene il ruolo dei programmi di training [109].

### 5.10.2.3 – Resezione monopolare e bipolare

Comparata alla resezione monopolare, la resezione bipolare è stata introdotta nell'ottica di ridurre il rischio di complicanze (es. perforazione di vescica dovuta alla stimolazione del nervo otturatorio) e per ottenere dei campioni migliori per i patologi. Attualmente, le differenze tra le due metodiche sono controverse [110-113].

### 5.10.2.4 – Folgorazione ambulatoriale e vaporizzazione laser

Nei pazienti con storia di tumori piccoli, TaLG/G1, la folgorazione di piccole papillarità recidivanti in un paziente ambulatoriale è un'opzione clinica e può ridurre l'onere terapeutico [114] (LE :3). Non ci sono però studi prospettici comparativi che definiscano gli outcomes oncologici. La vaporizzazione laser con potassio titanyl-fosfato (KTP) è associata ad un minor rischio di complicanze. I risultati oncologici devono essere confermati in una popolazione di pazienti più ampia [115].

### 5.10.2.5 – Resezione di piccole papillarità di tumore vescicale durante resezione transuretrale della prostata (TURP).

In letteratura esiste un solo studio limitato, retrospettivo riguardo l'outcome dei tumori papillari vescicali diagnosticati accidentalmente durante cistoscopia nel contesto iniziale di TURP. A condizione che questi tumori siano di aspetto papillare, preferibilmente piccoli e non estensivamente multifocali, sembra sia possibile resecarli e proseguire con la resezione della prostata. Tuttavia non è possibile quantificare esattamente il rischio [116, 117].

### 5.10.3 – Biopsie prostatiche e vescicali

Il carcinoma in situ si può presentare come un'area vellutata, arrossata e indistinguibile dal tessuto infiammatorio o può non essere visibile per nulla. Per questa ragione la strategia di eseguire biopsie di urotelio anormale e biopsie di mucosa macroscopicamente normale (biopsie random/mapping) è da raccomandare (vedi sezione 5.14). L'indicazione all'esecuzione di biopsie random riflette la bassissima probabilità di rilevare CIS, specialmente nei tumori a basso rischio (<2%) [118] (LE :1b). Il rischio aumenta nei pazienti con neoplasie ad alto rischio e con citologie positive [119].

Se vi è la disponibilità delle apparecchiature, la diagnosi fotodinamica (PDD) è un mezzo utile per realizzare biopsie mirate (vedi sezione 5.11.1). E' stato dimostrato anche il coinvolgimento dell'uretra prostatica e dei dotti, negli uomini affetti da NMIBC. Palou et al. [120] ha dimostrato che in 128 uomini con neoplasia vescicale T1G3, l'incidenza di CIS nell'uretra prostatica era del 11,7% (LE :2b). Il rischio di coinvolgimento neoplastico dell'uretra prostatica o dei dotti è maggiore se il tumore è localizzato nel trigono o nel collo vescicale, in presenza di CIS vescicale e di forme multiple [121] (LE :3b). Basandosi su queste osservazioni, in alcune situazioni è necessaria una biopsia dell'uretra prostatica (vedi Raccomandazioni nella Sezione 5.14) [120,122].

## 5.11 – Nuovi metodi di visualizzazione del tumore

### 5.11.1 – Diagnosi fotodinamica (cistoscopia a fluorescenza)

La diagnosi fotodinamica (PDD) è eseguita usando luce violetta dopo instillazione intravesicale di acido 5-aminolevulinico (ALA) o acido esaminolevulinico (HAL). E' stato confermato che la biopsia e la resezione guidata da fluorescenza sono più sensibili rispetto alla procedura convenzionale per il rilevamento dei tumori maligni, in particolare per il CIS [123,124] (LE :1a). In una revisione sistematica e meta-analisi, PDD ha dimostrato una maggiore sensibilità rispetto l'endoscopia con luce bianca nelle stime aggregate per l'analisi sia a livello di paziente (92% vs 71%) sia al livello bioptico (93% vs 65%)[124]. Un trial prospettico e randomizzato non ha confermato un più elevato tasso diagnostico nei pazienti con citologie positive note prima di TURB [125].

La diagnosi fotodinamica ha una minor specificità rispetto l'endoscopia standard a luce bianca (63% vs 81%) [124]. Si possono rilevare falsi positivi indotti da infiammazione o TURB recenti o durante i primi 3 mesi dopo instillazione di BCG [126,127] (LE :1a).

L'effetto benefico della cistoscopia a fluorescenza con ALA o HAL nel tasso di recidiva nei pazienti con TURB è stata valutata da più trials prospettici e randomizzati. Una meta-analisi di 14 RCTs pubblicati nel 2017 che hanno valutato la cistoscopia a fluorescenza con ALA o HAL ha dimostrato un ridotto tasso di recidiva nei pazienti sottoposti a TURB guidata da cistoscopia a fluorescenza [128] (LE :1a).

Il valore della TURB guidata da fluorescenza per il miglioramento dell'outcome in relazione al tasso di progressione di malattia, alla sopravvivenza e alla gestione clinica rimane da dimostrare.

### 5.11.2 – Imaging a banda stretta

Nel contesto dell'imaging a banda stretta (NBI), il contrasto tra l'urotelio normale e quello canceroso iper-vascularizzato è aumentato. Studi di coorte hanno dimostrato un aumento della rilevazione della neoplasia grazie alla cistoscopia flessibile NBI e con le biopsie e resezioni NBI-guidate [129-131] (LE :3b). La riduzione del tasso di recidiva di malattia se la tecnica con NBI fosse usata durante TURB è stata confermata dopo 23 mesi per i tumori a basso rischio (pTaLG < 30 mesi, no CIS) [132] (LE :1b).

## 5.12 – Seconda resezione

E' stato dimostrato un significativo rischio di malattia residua dopo iniziale TURB di lesioni TaT1 [102] (LE :1b). La presenza di malattia persistente dopo resezione è stata osservata nel 33-55% di neoplasie T1 e nel 41.4% di neoplasie TaG3 [133-136]. Inoltre, il tumore è spesso sottostadiato nel contesto della resezione iniziale. La probabilità che la malattia muscolo-invasiva sia rilevata dalla seconda resezione in tumori inizialmente stadio T1 varia dal 1,3 al 25% e aumenta al 45% se non c'era tonaca muscolare nel campione della prima resezione [125, 137-140]. Il rischio di sottostadiazione sale ulteriormente al 50% considerando alcune serie di cistectomie radicali (RC), sebbene questi studi abbiano arruolato pazienti selezionati [141-143] (LE :2a). Il trattamento di una forma neoplastica TaT1 di alto grado è completamente diverso rispetto ad una forma in stadio T2. La corretta stadiazione è, quindi, essenziale. E' stato dimostrato che una seconda TURB può aumentare la sopravvivenza libera da malattia [133, 134] (LE :2a), migliorare la prognosi dopo trattamento con BCG [144] (LE : 3) e fornire informazioni prognostiche [139, 141, 145] (LE : 3).

In una valutazione retrospettiva di un'ampia coorte multi-istituzionale di 2451 pazienti con tumori T1G3/HG BCG-trattati (seconda resezione eseguita in 935 pazienti), la seconda resezione ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia (RFS), la progressione libera da malattia (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) solo nei pazienti senza tonaca muscolare nel campione della resezione iniziale [146] (LE :3).

In accordo con una meta-analisi relativa ai trials pubblicati, il tasso di prevalenza di neoplasia residua e di sottostadiazione alla TURB rimane alta anche nel sottogruppo di forme T1 con tonaca muscolare nel campione biptico. Nella popolazione totale di 3556 pazienti con tumori T1, la persistenza di malattia residua era stata rilevata nel 61% e la sottostadiazione del tumore era presente nel 15% dei casi; mentre nel sottogruppo di 1565 tumori in stadio T1 con muscolare presente nello specimen della TURB il rischio era rispettivamente del 58% e dell'11%. L'analisi, tuttavia, ha dimostrato una significativa eterogeneità tra i vari studi [147].

Studi retrospettivi hanno dimostrato che una seconda resezione eseguita dopo 14-42 giorni dalla resezione iniziale determina una sopravvivenza libera da malattia e una progressione libera da malattia più lunghe rispetto ad una seconda resezione eseguita dopo 43-90 giorni [148] (LE :3). In base a queste considerazioni, una seconda TURB è raccomandabile, in casi selezionati, 2-6 settimane dopo la resezione iniziale (per le raccomandazioni sulla selezione dei pazienti, vedere Sezione 5.14).

I risultati della seconda resezione (tumore residuo e sottostadiazione) riflettono la qualità della TURB iniziale. Poiché l'obiettivo è migliorare la qualità della TURB iniziale, i risultati della seconda resezione dovrebbero essere registrati.

## 5.13 – Report patologico

L'analisi patologica del campione ottenuto dalla TURB e dalle biopsie è un momento essenziale nella diagnosi e nel processo decisionale per il trattamento da intraprendere nel tumore vescicale [149]. E' necessaria una stretta cooperazione tra urologi e patologi. Per una corretta valutazione patologica è essenziale una resezione con invio di tessuto di alta qualità, corredato dalle relative informazioni cliniche. La presenza di uno strato muscolare sufficiente è essenziale per la corretta assegnazione del parametro T. Per ottenere tutte le informazioni rilevanti, il prelievo, il trattamento e la valutazione del campione dovrebbero rispettare le raccomandazioni di seguito riportate (vedi Sezione 5.14) [150]. Nei casi di difficile gestione, potrebbe essere considerata una rivalutazione aggiuntiva eseguita da un patologo esperto del campo genito-urinario.

## 5.14 – Riassunto delle evidenze, e linee guida per la resezione transuretrale della vescica, per la biopsia vescicale e per l'esame istologico.

Riassunto delle evidenze	LE
La resezione transuretrale della vescica (TURB) seguita dall'esame istologico del/i campione/i ottenuto/i è un passaggio essenziale nel trattamento del NMIBC	1
L'assenza del muscolo detrusore nel campione si associa a un rischio significativamente più elevato di malattia residua e di sottostadiazione della neoplasia.	2b
Nei pazienti con una storia di piccoli tumori TaLG/G1, la diatermocoagulazione ambulatoriale di piccole recidive papillari è un'opzione attuabile e sicura.	3
Una seconda TURB può rilevare la neoplasia residua ed evidenziare una possibile sottostadiazione della neoplasia, aumentare la sopravvivenza libera da recidiva, migliorare i risultati dopo il trattamento con BCG e fornire informazioni prognostiche.	2

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Nei pazienti con sospetto carcinoma della vescica, eseguire una TURB seguita dall'esame istologico del/dei campione/i ottenuto/i come procedura diagnostica e di iniziale trattamento.	Forte
Eseguire la TURB sistematicamente in singoli passaggi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• palpazione bimanuale in anestesia;</li> <li>• inserimento del resettore sotto controllo visivo con ispezione dell'intera uretra;</li> <li>• ispezione dell'intera mucosa vescicale;</li> <li>• biopsia dall'uretra prostatica (se indicato);</li> <li>• biopsie della vescica con pinza endoscopica (se indicato);</li> <li>• resezione del tumore;</li> <li>• riportare nell'atto operatorio i rilievi patologici con precisione;</li> <li>• descrivere con precisione il campione per l'esame istologico.</li> </ul>	Forte
<b>Esecuzione dei singoli passaggi</b>	
Eseguire la resezione "en-bloc" o la resezione in frazioni (parte esofitica del tumore, prelievo profondo e bordi dell'area di resezione). La presenza di muscolo detrusore nel campione è richiesta in tutti i casi, ad eccezione dei tumori TaG1/LG.	Forte
Evitare di eccedere con la diatermocoagulazione durante la TURB per evitare il deterioramento del tessuto prelevato.	Forte
Eseguire biopsie dell'urotelio con aspetto anormale. L'esecuzione di biopsie della mucosa vescicale con normale aspetto (trigono, cupola vescicale e parete destra, sinistra, anteriore e posteriore della vescica) è raccomandata quando la citologia è positiva o quando si prevede un tumore esofitico ad alto rischio (aspetto non papillare). Se l'attrezzatura è disponibile, eseguire le biopsie con guida a fluorescenza (PDD).	Forte

Effettuare la biopsia dell'uretra prostatica in caso di tumore del collo vescicale, in caso di carcinoma della vescica in situ o di sospetto tale, in caso di citologia positiva senza evidenza di tumore in vescica, o quando sono visibili anomalie dell'uretra prostatica. Se la biopsia non viene eseguita durante la procedura iniziale, dovrebbe essere realizzata al momento della seconda resezione.	Forte
Eseguire la biopsia di aree anormali nell'uretra prostatica ed in prossimità del collo vescicale (tra le ore 5 e le ore 7) utilizzando il resettore. Nei tumori primitivi non muscolo invasivi quando non si sospetta l'invasione stromale, è possibile eseguire la biopsia a freddo con la pinza endoscopica.	Debole
Se disponibile, utilizzare metodi per migliorare la visualizzazione del tumore (FC, NBI) durante la TURB.	Debole
Inviare i campioni di diverse biopsie e/o frazioni di resezione all'anatomo patologo in contenitori etichettati separatamente.	Debole
Riportare nell'atto operatorio della TURB l'aspetto del tumore, tutti i passaggi della procedura, l'estensione della resezione e la sensazione di bonifica completa.	Forte
Nei pazienti con citologia urinaria positiva e cistoscopia negativa, escludere la possibilità di un carcinoma uroteliale del tratto superiore, di un CIS in vescica (mapping vescicale o biopsie guidate dal PDD) e di un tumore nell'uretra prostatica (biopsia dell'uretra prostatica).	Forte
Eseguire una RE-TURB nelle seguenti situazioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dopo TURB iniziale incompleta, o in caso di dubbio sulla completezza della TURB;</li> <li>• assenza dello strato muscolare nel campione dopo la resezione iniziale, ad eccezione di TaLG /Tumori G1 e CIS primari;</li> <li>• nei tumori T1.</li> </ul>	Forte
Se indicato, eseguire una RE-TURB entro 2-6 settimane dalla resezione iniziale. La seconda TURB dovrebbe includere la resezione del sito del tumore primario.	Debole
Conservare il referto dell'esame istologico della RE-TURB in quanto riflette la qualità della resezione iniziale.	Debole
Informare l'Anatomopatologo degli eventuali precedenti trattamenti (terapia intravesicale, radioterapia, ecc.).	Forte
<b>Esame istologico</b>	
L'esame istologico dovrebbe specificare la sede della neoplasia, il grado della neoplasia, la profondità dell'invasione tumorale, la presenza di CIS e la presenza del muscolo detrusore nel campione.	Forte
L'esame istologico dovrebbe specificare la presenza di invasione linfovaskolare o di istologia insolita (variante).	Forte

## 6. PREVISIONE DELLA RECIDIVA E DELLA PROGRESSIONE

### 6.1 – Tumori TaT1

Il trattamento deve basarsi sulla prognosi del paziente. Al fine di prevedere, separatamente, i rischi a breve e a lungo termine di recidiva e di progressione della malattia nei singoli pazienti, l'EORTC Genito-Urinary Cancer Group ha sviluppato un sistema a punti e delle tabelle di rischio [151]. Queste tabelle si basano sui dati di ogni singolo paziente provenienti da un gruppo di 2.596 pazienti con diagnosi di tumore TaT1, che sono stati randomizzati in sette studi EORTC. I pazienti con diagnosi di solo CIS non sono stati inclusi. Il 78% dei pazienti ha ricevuto un trattamento intravesicale, per lo più la chemioterapia. Tuttavia, nessuno di questi pazienti ha subito una RE-TURB o ricevuto la terapia di mantenimento con BCG. Il sistema a punti si basa su sei fattori clinici e patologici più significativi riportati nella Tabella 6.1. Viene, inoltre, illustrato il “peso” dei vari fattori per il calcolo del punteggio totale per recidiva e progressione. La Tabella 6.2 mostra i punteggi totali stratificati, in quattro categorie che riflettono varie probabilità di recidiva e progressione a uno e cinque anni [151] (LE: 2a).

**Tabella 6.1: Sistema utilizzato per calcolare i punteggi di recidiva e di progressione della malattia**

Fattore	Recidiva	Progressione
<b>Numero di tumori</b>		
Singolo	0	0
2 - 7	3	3
≥ 8	6	3
<b>Dimensione del tumore</b>		
< 3 cm	0	0
> 3 cm	3	3
<b>Tasso di recidiva precedente</b>		
Primario	0	0
< 1 recidiva/anno	2	2
> 1 recidiva/anno	4	2
<b>Categoria</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
<b>CIS concomitante</b>		
No	0	0
Si	1	6

Grado		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Punteggio totale	0-17	0-23

**Tabella 6.2: Probabilità di recidiva e progressione della malattia in base al punteggio totale**

Punteggio di recidiva	Probabilità di recidiva ad un anno		Probabilità di recidiva a 5 anni	
	%	(95% IC)	%	(95% IC)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Punteggio di progressione	Probabilità di progressione ad un anno		Probabilità di progressione a 5 anni	
	%	(95% IC)	%	(95% IC)
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

NB: applicazioni relative i calcolatori elettronici per le tabelle 6.1 e 6.2, che sono disponibili per telefoni e tablet Apple e Android all'indirizzo <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

In un recente articolo è stata calcolata la prognosi dei pazienti a rischio intermedio trattati con chemioterapia. I pazienti con tumori Ta G1/G2 sottoposti a chemioterapia sono stati ulteriormente stratificati in tre gruppi di rischio per recidiva, tenendo conto della storia di recidive, storia di trattamento intravesicale, grado del tumore, numero di tumori e chemioterapia adiuvante [152].

Il Gruppo spagnolo di oncologia urologica (CUETO) ha pubblicato un sistema a punti per i pazienti trattati con BCG che predice i rischi a breve e lungo termine di recidiva e progressione di malattia. Si basa su un'analisi di 1.062 pazienti di quattro studi CUETO che hanno confrontato diversi trattamenti intravesicali con BCG. I pazienti hanno ricevuto dodici instillazioni per più di 5-6 mesi. In questi pazienti non è stata eseguita alcuna instillazione post-operatoria immediata o seconda TURB. Il sistema a punti si basa sulla valutazione di sette fattori prognostici:

- sesso;
- età;
- stato di recidiva precedente;
- numero di tumori;

- stadio T;
- CIS associato;
- grado tumorale.

Utilizzando queste tabelle, il rischio calcolato di recidiva è inferiore a quello ottenuto dalle tabelle EORTC. Per la progressione, la probabilità è inferiore solo nei pazienti ad alto rischio [153] (LE: 2a). Il riscontro di rischi più bassi nelle tabelle CUETO può essere giustificato dall'uso del BCG nel campione esaminato, che risulta essere una terapia d'instillazione più efficace. Il calcolatore di rischio CUETO è disponibile su: <http://www.aeu.es/Cueto.html>.

Il valore prognostico del sistema di punteggio EORTC è stato confermato dai dati dei pazienti CUETO trattati con BCG e dal follow-up a lungo termine in una popolazione di pazienti indipendente [154, 155] (LE: 2a).

In 1.812 pazienti a rischio intermedio e ad alto rischio, senza CIS, trattati con BCG per uno o tre anni, l'EORTC ha rilevato che i più importanti fattori prognostici per la recidiva della malattia erano il tasso di recidiva e il numero di tumori precedenti. Per quanto riguarda la progressione della malattia e la sopravvivenza malattia specifica, i fattori prognostici più importanti sono stadio e grado del tumore, mentre i fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza sono l'età ed il grado del tumore. I pazienti T1G3 hanno una prognosi sfavorevole, con tassi di progressione della malattia di uno e cinque anni rispettivamente dell'11,4% e del 19,8%. Usando questi dati sono stati progettati i nuovi gruppi di rischio EORTC e i nomogrammi per i pazienti trattati con BCG [156] (LE: 2a).

Ulteriori fattori prognostici sono stati descritti in selezionate popolazioni di pazienti:

- Nei tumori T1G3 importanti fattori prognostici sono il sesso femminile, la presenza di CIS in uretra prostatica negli uomini trattati con un ciclo di induzione con BCG, l'età, la dimensione del tumore e la concomitante presenza di CIS nei pazienti trattati con BCG (62% solo con ciclo di induzione) [120, 157] (LE: 2b).
- Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti con tumori T1G3 in diverticoli (pseudodiverticoli) vescicali a causa dell'assenza dello strato muscolare nella parete diverticolare [158] (LE: 3).

## 6.2 – Carcinoma in situ

Senza alcun trattamento, circa il 54% dei pazienti con CIS progredisce verso la malattia muscolo-invasiva [161] (LE: 3). Sfortunatamente, non esistono fattori prognostici affidabili che possano essere usati per predire il decorso della malattia. Le pubblicazioni a riguardo si basano su analisi retrospettive di piccole serie di pazienti e le conclusioni non sono omogenee. Alcuni studi hanno riportato una prognosi peggiore nei tumori CIS e T1 concomitanti rispetto al singolo CIS primario [162, 163], al CIS esteso [164] ed al CIS nell'uretra prostatica [120] (LE: 3).

La risposta al trattamento intravesicale con BCG o chemioterapia è un importante fattore prognostico sia per la progressione che per la morte causata da carcinoma vescicale [153-155, 159]. Circa il 10-20% dei pazienti che rispondono completamente al trattamento intravesicale con BCG alla fine progredisce verso la malattia muscolo-invasiva, rispetto al 66% dei “non responder” [165, 166] (LE: 2a).

## 6.3 – Stratificazione del paziente in gruppi di rischio

Per facilitare le raccomandazioni relative al trattamento è importante stratificare i pazienti in gruppi di rischio. Sulla base dei fattori prognostici disponibili ed in particolare dei dati delle tabelle di rischio EORTC, il panel



delle linee guida europee raccomanda la stratificazione dei pazienti in tre gruppi di rischio. La Tabella 6.3 fornisce una definizione di questi gruppi di rischio, che tiene conto delle probabilità di recidiva e di progressione delle tabelle di rischio EORTC.

## 6.4 – Sottogruppo dei tumori ad alto rischio

Sulla base di fattori prognostici, è possibile stratificare a loro volta i pazienti del gruppo ad alto rischio e identificare quelli che presentano il rischio di progressione di malattia più alto. I pazienti con diagnosi di tumori T1G3/HG associati a concomitante CIS della vescica, tumori multipli e/o grandi T1G3/HG e/o T1G3/HG ricorrente, T1G3/HG con CIS nell'uretra prostatica, alcune varianti istologiche del carcinoma uroteliale, e tumori T1 con invasione linfovaskolare (Tabella 6.3) sono a rischio di progressione maggiore.

**Tabella 6.3: Stratificazione del gruppo di rischio**

Stratificazione in gruppi di rischio	Caratteristiche
Tumori a basso rischio	Primario, solitario, TaG1 (PUNLMP, LG), < 3 cm, no CIS
Tumori a rischio intermedio	Tutti i tumori non definiti dalle altre due categorie
Tumori a rischio elevato	Qualsiasi dei seguenti: - T1 - tumori HG/G3 - carcinoma in situ (CIS) - tumori TaG1-G2/LG multipli, recidivi e grandi (> 3 cm)
	<b>Sottogruppo de tumori a rischio elevato</b>
	tumori T1G3/HG associati a concomitante CIS della vescica, tumori multipli e/o grandi T1G3/HG e/o T1G3/HG ricorrente, T1G3/HG con CIS nell'uretra prostatica, alcune varianti istologiche del carcinoma uroteliale, e tumori T1 con invasione linfovaskolare

## 6.5 – Riassunto delle prove e linee guida per la stratificazione del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo

Riassunto delle evidenze	LE
Il sistema a punti EORTC e le tabelle di rischio predicono i rischi a breve e a lungo termine di recidiva e di progressione della malattia nei singoli pazienti con carcinoma della vescica non invasivo-muscolare (NMIBC).	2a
I pazienti con tumori Ta G1/G2 sottoposti a chemioterapia sono stati ulteriormente stratificati in tre gruppi di rischio per la recidiva, tenendo conto delle pregresse recidive, di pregressi trattamenti intravesicali, del grado del tumore, del numero di tumori e della chemioterapia adiuvante.	2a-b
Nei pazienti trattati con BCG, il modello di punteggio CUETO prevede il rischio di recidiva e di progressione della malattia sia breve che a lungo termine.	2a

Il tasso di recidiva e il numero di tumori precedentemente riscontrati sono i fattori prognostici più importanti per la recidiva della malattia nei pazienti che hanno eseguito il ciclo di mantenimento con BCG.	2a
Stadio e grado rappresentano i fattori prognostici più importanti per la progressione della malattia e la sopravvivenza specifica.	2a
I fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza globale sono il grado e l'età del paziente.	2a

<b>Raccomandazioni</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
Stratificare i pazienti nei tre gruppi di rischio secondo la Tabella 6.3.	Forte
Applicare le tabelle di rischio EORTC e utilizzare il calcolatore per la previsione dei rischi di recidiva e progressione del tumore in diversi intervalli temporali dopo la TURB.	Forte
Utilizzare le tabelle di rischio CUETO ed i nuovi gruppi di rischio EORTC per la previsione del rischio di recidiva e progressione del tumore nei singoli pazienti trattati con BCG	Forte

# 7. GESTIONE DELLA MALATTIA

## 7.1 – Consigliare di smettere di fumare

È stato confermato che il fumo aumenta il rischio di recidiva e progressione del tumore [167, 168] (LE: 3). Mentre è ancora controverso se la cessazione del fumo nel carcinoma della vescica possa influenzare favorevolmente l'esito del trattamento, si dovrebbe comunque consigliare ai pazienti di smettere di fumare a causa dei rischi generali connessi al fumo di tabacco [169-172] (LE: 3).

## 7.2 – Trattamento adiuvante

### 7.2.1 – Chemioterapia intravesicale

Sebbene la TURB da sola possa eradicare completamente un tumore TaT1, questi tumori recidivano comunemente e possono progredire in MIBC. L'elevata variabilità del tasso di recidiva a tre mesi indica l'incompletezza della TURB o provoca recidive in un'alta percentuale di pazienti [102]. Sarebbe quindi necessario considerare la terapia adiuvante in tutti i pazienti.

#### 7.2.1.1 – Singola instillazione di chemioterapico nell'immediato, post-operatorio

È stato dimostrato che la singola instillazione nell'immediato post-operatorio agisce distruggendo le cellule tumorali circolanti dopo la TURB e mediante un effetto ablativo (resezione chemioterapica) su cellule tumorali residue nel sito di resezione e su tumori non visibili [173-176] (LE: 3).

Quattro ampie meta-analisi comprendenti 1.476 - 3.103 pazienti hanno dimostrato che dopo la TURB, la singola instillazione di chemioterapico riduce significativamente il tasso di recidiva rispetto alla sola TURB [177-180] (LE: 1a). Nella revisione sistematica più recente e nella meta-analisi dei singoli dati di 2.278 pazienti eleggibili [177], la singola instillazione di chemioterapico ha ridotto il tasso di recidiva a cinque anni del 14%, dal 59% al 45%. Il numero da trattare (NNT) per prevenire una recidiva entro cinque anni era di sette pazienti eleggibili. Solo i pazienti con un precedente tasso di recidiva inferiore o uguale a una recidiva all'anno e quelli con un punteggio di recidiva EORTC <5 hanno beneficiato della singola instillazione. Nei pazienti con un punteggio di recidiva EORTC  $\geq 5$  e/o nei pazienti con un tasso di precedente recidiva maggiore di una recidiva all'anno, la singola instillazione non era efficace come singolo trattamento adiuvante. La mitomicina C (MMC), l'epirubicina e la pirarubicina hanno tutti mostrato un effetto benefico [177]. Non sono stati condotti studi di confronto randomizzati dei singoli farmaci [177-180] (LE: 1a).

La prevenzione del possibile inasprimento delle cellule tumorali deve essere iniziata nelle prime ore dopo la TURB. Nel periodo successivo, le cellule tumorali si impiantano saldamente e sono coperte dalla matrice extracellulare [173, 181, 182] (LE: 3). In tutti gli studi, l'instillazione è stata somministrata entro 24 ore. Per massimizzare l'efficacia della singola instillazione, si dovrebbero studiare protocolli flessibili che consentano di somministrare l'instillazione il prima possibile dopo la TURB, preferibilmente entro le prime due ore nella sala di risveglio o anche in sala operatoria. Poiché sono state riportate gravi complicanze in pazienti con stravasamento del farmaco [183, 184], è importante mettere in atto le opportune misure di sicurezza (vedere la Sezione 7.5).

### 7.2.1.2 – Instillazioni intravesicali adiuvanti supplementari di chemioterapico

La necessità di un'ulteriore terapia adiuvante endovesicale dipende dalla prognosi. Nei pazienti a basso rischio (Tabelle 6.1, 6.2 e 6.3), una singola instillazione riduce il rischio di recidiva ed è considerato il trattamento standard e completo [177, 178] (LE: 1a). Per gli altri pazienti, tuttavia, una singola instillazione rimane un trattamento incompleto a causa della notevole probabilità di recidiva e/o di progressione (Tabelle 6.1, 6.2 e 6.3).

Sono stati pubblicati i dati di efficacia per i seguenti confronti:

Singola installazione vs singola instillazione + ulteriori instillazioni ripetute

In uno studio [185], ulteriori instillazioni di chemioterapia dopo la singola instillazione hanno migliorato la sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti a rischio intermedio (LE: 2a).

*Instillazioni ripetute di chemioterapico vs nessun trattamento adiuvante*

Una vasta meta-analisi di 3.703 pazienti di undici studi randomizzati ha mostrato una riduzione marcatamente significativa (44%) delle probabilità di recidiva ad un anno a favore della chemioterapia rispetto alla sola TURB [186]. Ciò corrisponde ad una differenza assoluta del 13-14% nel numero di pazienti con recidiva. Contrariamente a questi risultati, due meta-analisi hanno dimostrato che la terapia con BCG può ridurre il rischio di progressione del tumore [187, 188] (LE: 1a) (vedere la Sezione 7.2.2.1). Inoltre, la terapia di mantenimento con BCG sembra essere significativamente migliore nel prevenire le recidive rispetto alla chemioterapia [189-191] (vedi Sezione 7.2.2.1) (LE: 1a). Tuttavia, il BCG provoca effetti collaterali significativamente più rilevanti rispetto alla chemioterapia [191] (LE: 1a).

*Instillazione singola + ulteriori instillazioni ripetute vs solo successive instillazioni ripetute*

Vi sono prove di diversi studi su pazienti a rischio intermedio che la singola instillazione potrebbe avere un impatto sulla recidiva anche quando vengono somministrate ulteriori instillazioni adiuvanti [192-195]. Un recente studio randomizzato comprendente 2243 pazienti NMIBC, che ha confrontato la singola instillazione di MMC con un'instillazione di MMC ritardata di due settimane dopo la TURB (seguita da ulteriori instillazioni ripetute in entrambi i bracci di trattamento), ha mostrato una riduzione significativa del 9% nel rischio di recidiva a tre anni a favore della singola instillazione, dal 36% al 27%. L'effetto era significativo nei gruppi di pazienti a rischio intermedio e ad alto rischio che ricevevano ulteriori instillazioni adiuvanti di MMC [192] (LE: 2a). Sfortunatamente, la definizione dei gruppi di rischio degli autori differiva significativamente da quella attualmente raccomandata. Di conseguenza, alcuni pazienti non hanno ricevuto una terapia adeguata e lo studio non può rispondere in modo affidabile alla domanda se la singola instillazione migliori l'efficacia di ulteriori instillazioni [192].

La durata e la frequenza delle instillazioni di chemioterapico sono ancora controverse. Una revisione sistematica di trial clinici randomizzati, confrontando diversi programmi di instillazioni intravesicali di chemioterapici, ha concluso che la durata e l'intensità ideali del programma rimangono indefinite a causa di dati contrastanti [195]. Le prove disponibili non supportano i trattamenti della durata maggiore di un anno (LE: 3).

### 7.2.1.3 – Strategie per migliorare l'efficacia della chemioterapia intravesicale

#### 7.2.1.3.1 – Regolazione del pH, durata dell'instillazione e concentrazione del farmaco

Un RCT con MMC ha dimostrato che l'adattamento del pH urinario e la riduzione dell'escrezione urinaria erano fattori in grado di ridurre la frequenza di recidiva [196] (LE: 1b). Un altro studio ha riportato che l'instillazione di MCC della durata di un'ora era più efficace rispetto a un'instillazione di 30 minuti; attualmente non sono disponibili confronti di efficacia tra le instillazioni con durata di 1 ora e quelle con durata di 2 ore [197] (LE: 3).

Un altro RCT con epirubicina ha documentato che la concentrazione è più importante rispetto alla durata del trattamento [198] (LE: 1b). Alla luce di questi dati, vengono fornite le istruzioni (vedere la Sezione 7.5).

### 7.2.1.3.2 – Dispositivi di supporto alla chemioterapia intravescicale

Ipertermia indotta da microonde

Sono stati presentati dati promettenti sul miglioramento dell'efficacia di MMC utilizzando l'ipertermia indotta da microonde in pazienti con tumori ad alto rischio [199]. In un RCT che confronta un anno di trattamento con BCG con un anno di trattamento con MMC e ipertermia indotta da microonde in pazienti con carcinoma della vescica a rischio intermedio e ad alto rischio, è stata dimostrata una RFS ridotta a 24 mesi nel gruppo MMC [200] (LE: 1b).

Chemioterapia intravescicale ipertermica

Sono disponibili diverse tecnologie che aumentano la temperatura della MMC instillata, tuttavia mancano ancora dati sulla loro efficacia.

Elettrochemioterapia (EMDA)

L'efficacia della MMC utilizzando EMDA sequenzialmente combinata con il BCG in pazienti con tumori ad alto rischio è stata dimostrata in un piccolo RCT [201]. La conclusione definitiva, tuttavia, richiede un'ulteriore conferma.

### 7.2.1.4 – Riassunto delle evidenze - chemioterapia intravescicale

Riassunto delle evidenze	LE
Nei pazienti con carcinoma della vescica non muscolo-invasivo e un precedente tasso di recidiva basso ( $\leq 1$ recidiva all'anno) ed in quelli con un punteggio di recidiva EORTC $<5$ , una singola instillazione di chemioterapico (SI) riduce significativamente il tasso di recidiva rispetto alla sola resezione transuretrale	1a
La singola instillazione può avere un effetto sulla recidiva anche quando vengono somministrate ulteriori instillazioni di chemioterapia adiuvante.	3
Il proseguo delle instillazioni di chemioterapico (con o senza precedente SI) migliora la sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti a rischio intermedio.	2a

## 7.2.2 – Immunoterapia con bacillo Calmette-Guérin (BCG)

### 7.2.2.1 – Efficacia del BCG

Cinque meta-analisi hanno confermato che il trattamento con BCG dopo TURB è superiore alla sola TURB o alla TURB + chemioterapia per prevenire la recidiva del NMIBC [189, 202-205] (LE: 1a). Tre recenti RCT di tumori a rischio intermedio ed elevato hanno confrontato il trattamento con BCG con il trattamento con epirubicina + interferone [206] e con quello con sola MMC [207] o epirubicina [190] confermando la superiorità del BCG per la prevenzione della recidiva del tumore (LE: 1a). L'effetto è duraturo [190, 207] ed è stato anche osservato in un'analisi separata di pazienti con tumori a rischio intermedio [190].

Una meta-analisi [189] ha valutato i singoli dati provenienti da 2.820 pazienti arruolati in nove studi randomizzati che hanno confrontato il trattamento con MMC vs quello con BCG. Negli studi con BCG mantenimento, c'era una riduzione del 32% nel rischio di recidiva rispetto al trattamento con MMC, ma allo stesso tempo un aumento del 28% nel rischio di recidiva per i pazienti trattati con BCG negli studi senza il ciclo di mantenimento con BCG.

Due meta-analisi hanno dimostrato che la terapia con BCG riduce potenzialmente il rischio di progressione del tumore [187, 188] (LE: 1a). Una meta-analisi condotta dall'EORTC-Genito Urinary Cancers Group ha valutato i dati di 4.863 pazienti arruolati in 24 RCT. Sono stati utilizzati cinque diversi ceppi di BCG e in 20 dei trial è stata eseguito il ciclo di mantenimento con BCG. Sulla base di un follow-up mediano di 2,5 anni, in 260 su 2.658 pazienti (9,8%) trattati con BCG, i tumori sono progrediti, rispetto ai 304 su 2.205 (13,8%) nei gruppi di controllo (solo TURB, TURB + chemioterapia intravesicale o TURB + altra immunoterapia). Questo mostra una riduzione del 27% nelle probabilità di progressione con il ciclo di mantenimento con BCG. L'entità della riduzione era simile sia nei pazienti con tumori papillari TaT1 che in quelli con CIS [188]. Un recente studio randomizzato con follow-up a lungo termine ha dimostrato un numero significativamente inferiore di metastasi a distanza e una maggiore sopravvivenza globale e malattia-specifica nei pazienti trattati con BCG rispetto a quelli trattati con epirubicina [190] (LE: 1b). Al contrario, un'altra meta-analisi non è stata in grado di confermare alcuna differenza statisticamente significativa tra il trattamento con MMC e quello con BCG per quanto riguarda progressione, sopravvivenza e causa di morte [189].

I risultati contrastanti di questi studi possono essere spiegati sia dalle diverse caratteristiche del paziente, che dalla durata del follow-up, dalla metodologia e dal potere statistico. Tuttavia, la maggior parte degli studi ha dimostrato una riduzione del rischio di progressione nei tumori ad alto rischio e a rischio intermedio, se è stato adottato il trattamento con BCG secondo uno schema di mantenimento.

Altre due meta-analisi hanno suggerito un possibile bias di selezione a favore del trattamento con BCG derivante dall'inclusione di pazienti precedentemente trattati con chemioterapia intravesicale [208]. Nella più recente meta-analisi, tuttavia, il trattamento di mantenimento con BCG è risultato più efficace rispetto a quello con MMC, sia in pazienti precedentemente trattati che non precedentemente trattati con chemioterapia [189] (LE: 1a). È stato dimostrato, inoltre, che il trattamento con BCG era meno efficace nei pazienti di età > 70 anni, ma comunque più efficace rispetto a quello con epirubicina in una coorte di pazienti anziani [209] (LE: 1a).

### 7.2.2.2 – Ceppi di BCG

La meta-analisi EORTC non ha suggerito grandi differenze di efficacia tra i vari ceppi di BCG [188]. Alcuni studi minori senza l'utilizzo del regime di mantenimento, recentemente pubblicati, hanno dimostrato alcune differenze tra i ceppi. Ciò richiede chiaramente un'ulteriore valutazione in studi prospettici [210, 211] (LE: 2a).

### 7.2.2.3 – Tossicità del BCG

Il trattamento intravesicale con il Bacillo di Calmette-Guérin è associato a maggiori effetti collaterali rispetto alla chemioterapia intravesicale [188] (LE: 1a). Tuttavia, gravi effetti indesiderati si riscontrano in meno del 5% dei pazienti e possono essere trattati efficacemente in quasi tutti i casi [212] (LE: 1b). È stato dimostrato che un programma con cicli di mantenimento non è associato ad un aumentato rischio di effetti collaterali rispetto al ciclo di induzione [212]. Gli effetti collaterali che richiedevano l'interruzione del trattamento sono stati osservati più spesso nel primo anno di terapia [213]. I pazienti anziani non sembrano avere una maggiore quantità di effetti indesiderati tali da portare all'interruzione del trattamento [214] (LE: 2a).

Le principali complicanze possono comparire dopo l'assorbimento sistemico del farmaco. Pertanto, le controindicazioni all'instillazione intravesicale con BCG devono essere rispettate (vedere la Sezione 7.5). La presenza di leucocituria, ematuria non visibile o batteriuria asintomatica non è una controindicazione per l'utilizzo di BCG e la profilassi antibiotica non è necessaria in questi casi [215, 216] (LE: 3).

Il BCG deve essere usato con cautela nei pazienti immunocompromessi. L'immunosoppressione e l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana [HIV] sono controindicazioni relative [217], anche se alcuni piccoli studi hanno dimostrato un'efficacia simile senza aumento delle complicanze rispetto ai pazienti non immu-

nocompromessi. Il ruolo della terapia profilattica contro la tubercolosi in questi pazienti rimane poco chiaro [218-220] (LE: 3). La gestione degli effetti collaterali dopo l'instillazione di BCG dovrebbe riflettere il loro tipo e grado in base alle raccomandazioni fornite dall'International Bladder Cancer Group (IBCG) e da un gruppo spagnolo [221, 222] (Tabella 7.1).

**Tabella 7.1: Opzioni di gestione degli effetti collaterali associati al trattamento intravesicale con Bacillo di Calmette-Guérin (BCG) [222-225]**

<b>Gestione degli effetti collaterali locali (modificati da International Bladder Cancer Group)</b>	
Sintomi di cistite	Fenazopiridina, propantelina bromuro o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
	Se i sintomi migliorano entro pochi giorni: proseguire con le instillazioni
	Se i sintomi persistono o peggiorano: a. soprassedere all'instillazione b. eseguire un'urinocoltura c. avviare un trattamento antibiotico empirico
	Se i sintomi persistono anche con il trattamento antibiotico: a. Con urinocoltura positiva: correggere il trattamento antibiotico secondo antibiogramma b. Con cultura negativa: chinoloni ed instillazioni di antinfiammatori/analgesici una volta al giorno per 5 giorni (ripetere il ciclo se necessario) [223].
	Se i sintomi persistono: farmaci anti-tubercolari + corticosteroidi.
	Se nessuna risposta al trattamento e/o vescica retratta: cistectomia radicale.
Ematuria	Se sono presenti anche altri sintomi irritativi, eseguire un'urinocoltura per escludere la cistite emorragica.
	Se l'ematuria persiste, eseguire la cistoscopia per valutare la presenza di eventuale tumore della vescica.
Prostatite granulomatosa sintomatica	Sintomi raramente presenti: eseguire un'urinocoltura.
	Chinoloni.
	Se i chinoloni non sono efficaci: isoniazide (300 mg / die) e rifampicina (600 mg / die) per tre mesi.
	Cessazione della terapia intravesicale.
Orchiepididimite [224]	Eseguire un'urinocoltura e somministrare i chinoloni.
	Cessazione della terapia intravesicale.
	In caso di ascesso o nessuna risposta al trattamento eseguire l'orchiectomia.
<b>Gestione degli effetti collaterali sistemici</b>	
Malessere generale, febbre	Generalmente risolvibili entro 48 ore, con o senza antipiretici.

Artralgia e/o artrite	Rara complicanza e considerata come una reazione autoimmune.
	Artralgia: trattamento con FANS.
	Artrite: FANS.
	In caso di risposta nulla/parziale, procedere con corticosteroidi, chinoloni ad alte dosi o farmaci antitubercolari [225].
Febbre elevata persistente (> 38,5 ° C per > 48 ore)	Interruzione permanente delle instillazioni BCG.
	Valutazione immediata: urinocoltura, analisi del sangue e radiografia del torace.
	Trattamento immediato con più di due agenti antimicrobici durante la valutazione diagnostica.
	Consultare lo specialista in malattie infettive.
Sepsi da BCG	Prevenzione: iniziare BCG almeno 2 settimane dopo la resezione post-transuretrale della vescica (se non ci sono segni e sintomi di ematuria).
	Cessazione di BCG.
	Per le infezioni gravi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chinoloni ad alte dosi o isoniazide, rifampicina ed etambutolo 1,2 g al giorno per 6 mesi.</li> <li>• Corticosteroidi precoci e ad alte dosi fino a quando i sintomi persistono.</li> <li>• Considerare un antibiotico empirico non specifico per coprire i batteri Gram-negativi e/o l'Enterococco.</li> </ul>
Reazioni allergiche	Antistaminici e agenti anti-infiammatori.
	Considerare i chinoloni ad alte dosi o isoniazide e rifampicina per i sintomi persistenti.
	Ritardare la terapia fino alla risoluzione delle reazioni.

#### 7.2.2.4 – Pianificazione ottimale del trattamento con BCG

Le instillazioni del ciclo di induzione con BCG sono somministrate secondo il calendario empirico di sei settimane introdotto da Morales [226]. Per un'efficacia ottimale, il BCG deve essere somministrato in un programma di mantenimento [187-189, 205] (LE: 1a). Sono stati utilizzati diversi programmi di mantenimento, da un totale di dieci instillazioni somministrate in 18 settimane a 27 in tre anni [227]. La meta-analisi dell'EORTC non è stata in grado di determinare quale schema di mantenimento con BCG fosse il più efficace [188]. Dalla meta-analisi di Böhle et al. risulta che per dimostrare la superiorità del BCG rispetto alla MMC in termini di prevenzione della recidiva o di progressione è necessario almeno un anno di mantenimento con BCG [187] (LE: 1a).

Il numero e la frequenza ottimale delle instillazioni del ciclo di induzione e la durata delle instillazioni del ciclo di mantenimento non sono completamente note. Inoltre, il tutto può essere diverso in ogni singolo paziente [228]. In un RCT di 1.355 pazienti, l'EORTC ha dimostrato che quando il BCG viene somministrato a dose piena, il ciclo di mantenimento triennale (tre instillazioni settimanali a 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi) riduce il tasso di recidiva rispetto al ciclo di mantenimento di un anno nei pazienti ad alto rischio, ma non in quelli a rischio intermedio. Non ci sono state differenze nella progressione o nella sopravvivenza globale. Nel braccio triennale, tuttavia, il 36,1% dei pazienti non ha completato il ciclo di mantenimento [229] (LE: 1b). In un RCT di



397 pazienti CUETO ha suggerito che nei tumori ad alto rischio, il programma di mantenimento con una sola instillazione ogni tre mesi per tre anni può essere subottimale [230] (LE: 1b).

#### 7.2.2.5 – Dose ottimali di BCG

Per ridurre la tossicità del BCG, è stata proposta l'instillazione di una dose ridotta. Tuttavia, è stato dimostrato che l'instillazione di una dose completa di BCG risulta più efficace nei tumori multifocali [231, 232] (LE: 1b). Lo studio CUETO ha confrontato la terapia con BCG a dose piena con quella a dosaggio ridotto (un terzo della dose) senza rilevare alcuna differenza nell'efficacia. Un terzo della dose standard di BCG potrebbe essere la dose minima efficace per i tumori a rischio intermedio. Un'ulteriore riduzione ad un sesto della dose standard ha determinato una riduzione dell'efficacia senza diminuirne la tossicità [233] (LE: 1b).

L'EORTC non ha riscontrato alcuna differenza in termini di tossicità tra la dose piena di BCG e la dose ridotta (1/3 del dosaggio standard), riscontrando però un più alto tasso di recidiva con quest'ultima, specialmente quando veniva somministrata solo per un anno [213, 229] (LE: 1b). L'uso routinario della dose ridotta di BCG risulta difficoltoso a causa di potenziali difficoltà tecniche nella preparazione della dose in modo affidabile, data l'irregolare distribuzione delle unità formanti colonie nella formulazione del prodotto secco.

#### 7.2.2.6 – Indicazioni per il trattamento con BCG

Sebbene il trattamento con il BCG sia molto efficace, vi è consenso sul fatto che non tutti i pazienti con NMIBC dovrebbero essere trattati con il BCG a causa del rischio di tossicità. In definitiva, la scelta del trattamento dipende dal rischio del paziente (Tabella 6.2). La raccomandazione per i singoli gruppi di rischio è fornita nella sezione 7.5.

Una dichiarazione del gruppo sulla carenza di BCG può essere consultata online: <https://uroweb.org/guideline/non-muscleinvasive-bladder-cancer/?Type=appendici-pubblicazioni>.

#### 7.2.2.7 – Riassunto delle evidenze - trattamento BCG

Riassunto delle evidenze	LE
Nei pazienti con tumori a rischio intermedio e ad alto rischio, il BCG dopo la TURB riduce il rischio di recidiva; è più efficace della sola TURB o della TURB + chemioterapia intravesicale.	1a
Per un'efficacia ottimale, il BCG deve essere somministrato con un ciclo di mantenimento.	1a
Il mantenimento della durata di tre anni è più efficace rispetto quello di un anno per prevenire la recidiva nei pazienti con tumori ad alto rischio, ma non nei pazienti con tumori a rischio intermedio.	1a

#### 7.2.3 – Terapia di associazione

In un RCT, la combinazione di MMC e BCG si è dimostrata più efficace nel ridurre le recidive ma allo stesso tempo più tossica rispetto alla monoterapia con il solo BCG (LE: 1b). Usando programmi terapeutici secondo il tradizionale schema con BCG in entrambi i gruppi, nel gruppo sottoposto a terapia di associazione ogni instillazione con BCG era preceduta da un'instillazione MMC eseguita il giorno precedente [234]. In una meta-analisi Cochrane di 4 RCT che includeva pazienti con NMIBC ad alto rischio di recidiva e di progressione, una terapia di associazione con il BCG + IFN 2 $\alpha$  non ha mostrato una chiara differenza nel tasso di recidiva e di progressione rispetto al trattamento con il singolo BCG. In un altro studio, l'instillazione settimanale di MMC seguita dall'instillazione mensile con BCG alternato con l'IFN-2 $\alpha$  ha dimostrato una maggiore probabilità di recidiva

rispetto all'instillazione di MMC seguita dal singolo BCG [235]. Inoltre, un recente RCT in una popolazione simile di pazienti con NMIBC ha confrontato il BCG in monoterapia con una terapia di associazione (epirubicina + interferone) dimostrando che quest'ultima era significativamente inferiore alla monoterapia con il BCG nel prevenire la recidiva [236] (LE: 1b). In un RCT che utilizzava MMC con EMDA, una combinazione di BCG e MMC con EMDA ha mostrato un miglioramento dell'intervallo libero da recidive e un tasso di progressione ridotto rispetto alla monoterapia con BCG [201, 237] (LE: 2).

## 7.2.4 – Aspetti specifici del trattamento del carcinoma in situ

### 7.2.4.1 – Strategie di trattamento

L'individuazione di CIS concomitante aumenta il rischio di recidiva e progressione dei tumori TaT1 [151, 153]. In questo caso è obbligatorio un ulteriore trattamento in base ai criteri riassunti nelle sezioni 7.2.1, 7.2.2, 7.3 e 7.4. Il carcinoma in situ non può essere curato solo con una procedura endoscopica. La diagnosi istologica di CIS deve essere seguita da un ulteriore trattamento, sia mediante instillazioni intravesicali di BCG o cistectomia radicale (RC) (LE: 4). Il tasso di sopravvivenza specifica per tumore dopo RC immediata per il CIS sono eccellenti, ma fino al 40-50% dei pazienti potrebbe essere sovratrattato [161] (LE: 3).

### 7.2.4.2 – Studi di coorte sul trattamento intravesicale con BCG o chemioterapia

In studi retrospettivi di pazienti con CIS, è stato raggiunto un tasso di risposta completo del 48% con chemioterapia intravesicale e del 72-93% con il BCG [161-164, 238] (LE: 2a). Fino al 50% dei responder completi potrebbero manifestare una recidiva con rischio di progressione e/o recidiva extravescicale [164, 227, 238, 239] (LE: 3).

### 7.2.4.3 – Studi prospettici randomizzati sul trattamento intravesicale con BCG o chemioterapia

Sfortunatamente, esistono pochi studi randomizzati in pazienti con CIS isolato. Una meta-analisi di studi clinici che hanno confrontato il trattamento intravesicale con BCG con quello con chemioterapia nei pazienti con CIS ha dimostrato un tasso di risposta significativamente aumentato dopo il trattamento con BCG e una riduzione del 59% nelle probabilità di fallimento del trattamento con il BCG [240] (LE: 1a).

In una meta-analisi EORTC-GUCG relativa alla progressione tumorale, in un sottogruppo di 403 pazienti con CIS, il trattamento con BCG intravesicale ha ridotto il rischio di progressione del 35% rispetto a quello con chemioterapia intravesicale o altra immunoterapia [188] (LE: 1b). La combinazione di BCG e MMC non si è dimostrata superiore al trattamento con il singolo BCG [241]. In sintesi, rispetto alla chemioterapia, il trattamento del CIS con il BCG aumenta il tasso di risposta completa, la percentuale complessiva di pazienti che rimangono liberi da malattia e riduce il rischio di progressione tumorale (LE: 1b).

### 7.2.4.4 – Trattamento del CIS in uretra prostatica e nel tratto urinario superiore

I pazienti con CIS sono ad alto rischio di coinvolgimento extravescicale nel tratto urinario superiore e nell'uretra prostatica. Solsona et al. ha rilevato che il 63% dei 138 pazienti con CIS presi in esame ha manifestato un coinvolgimento extravescicale alla diagnosi o durante il follow-up [242]. I pazienti con coinvolgimento extravescicale hanno avuto una sopravvivenza peggiore rispetto a quelli con CIS isolato della vescica [242] (LE: 3). Nella prostata, il CIS potrebbe essere presente solo nel rivestimento epiteliale dell'uretra prostatica o nei dotti prostatici [37]. Queste situazioni dovrebbero essere ben distinte dall'invasione del tumore nello stroma prostatico (stadio T4a dei tumori della vescica) e per le quali è necessaria la cistoprostatectomia radicale immediata. I pazienti con CIS a livello dell'uretra prostatica possono essere trattati mediante instillazione intravesicale di BCG. La resezione transuretrale della prostata può migliorare il contatto del BCG con l'uretra prostatica

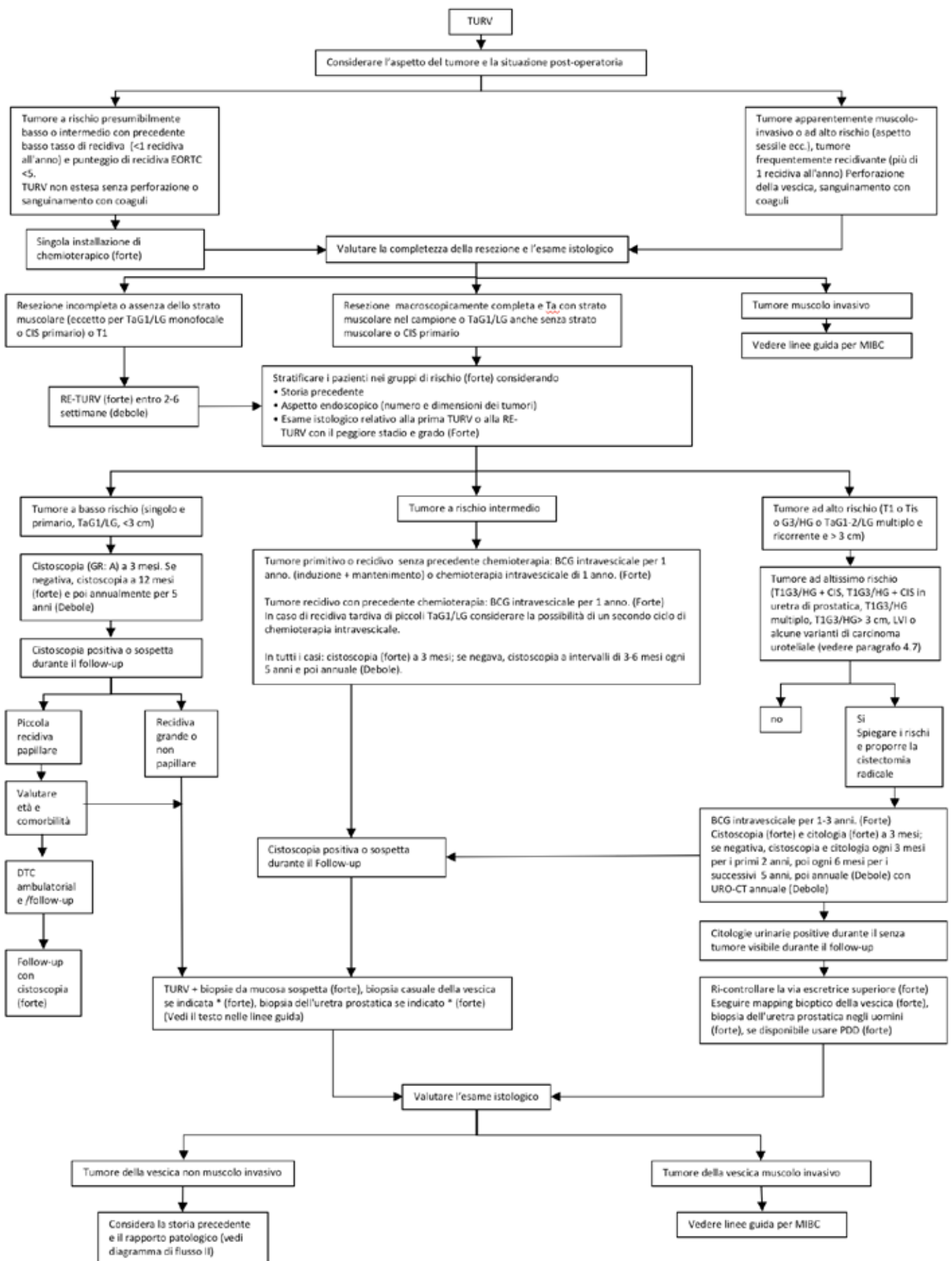
[100, 243] (LE: 3). Tuttavia, la potenziale diffusione del CIS deve essere tenuta in considerazione; non dovrebbe essere usato un catetere cistostomico sovrapubico.

Nei pazienti con coinvolgimento dei dotti prostatici, ci sono risultati promettenti con l'utilizzo del BCG, ma questi provengono solo da piccole serie. I dati sono insufficienti per fornire raccomandazioni di trattamento chiare e la chirurgia radicale dovrebbe essere presa in considerazione [243, 244] (LE: 3). Il trattamento del CIS che coinvolge la via urinaria superiore viene discusso nelle linee guida sui tumori uroteliali del tratto urinario superiore [1].

#### 7.2.4.5 – Riassunto delle evidenze - trattamento del carcinoma in situ

Riassunto delle evidenze	LE
Il carcinoma in situ (CIS) non può essere curato solo con le procedure endoscopiche.	4
Rispetto alla chemioterapia intravesicale, il trattamento del CIS con BCG aumenta il tasso di risposta completa, la percentuale complessiva di pazienti che rimangono senza malattia e riduce il rischio di progressione del tumore.	1b

**Diagramma di flusso 7.1: Strategia di trattamento in tumori primari o ricorrenti senza precedente BCG**



## 7.3 – Trattamento del fallimento della terapia intravesicale

### 7.3.1 – Fallimento della chemioterapia intravesicale

I pazienti con recidiva di NMIBC dopo un regime chemioterapico possono beneficiare di instillazioni intravesicali con BCG. La chemioterapia intravesicale pregressa non ha alcun impatto sull'effetto dell'instillazione con BCG [189] (LE: 1a).

### 7.3.2 – Recidiva e fallimento dopo immunoterapia con bacillo di Calmette-Guérin (BCG)

Le tipologie di trattamento infruttuoso con BCG intravesicale sono rappresentate nella Tabella 7.2.

**Tabella 7.2: Tipologie di trattamento infruttuoso con BCG intravesicale**

Fallimento del BCG
Ogni volta che viene diagnosticato un MIBC durante il follow-up.
Tumore refrattario al BCG: 1. Persistenza dopo 3 mesi di NMIBC di alto grado [245]. Un ulteriore trattamento conservativo con BCG si associa ad un aumentato rischio di progressione [165, 246] (LE: 3). 2. Persistenza del CIS (senza tumore papillare concomitante) sia dopo tre che dopo sei mesi. In caso di persistenza del CIS dopo tre mesi, un ulteriore ciclo di BCG può determinare risposta completa nel 50% dei casi [37] (LE: 3). 3. Comparsa di un tumore di alto grado durante la terapia con BCG *.
Recidiva di alto grado dopo BCG. Recidiva di tumore di alto grado/grado 3 (WHO 2004/1973) al termine del ciclo di mantenimento con BCG, nonostante un'iniziale risposta [247] (LE: 3).
Intolleranza al BCG
Gravi effetti collaterali che impediscono l'ulteriore instillazione BCG prima del completamento del trattamento [222].

\* la recidiva di basso grado durante o dopo il trattamento con BCG non è considerata un fallimento del BCG

### 7.3.3 – Trattamento del fallimento terapeutico con BCG e delle recidive dopo BCG

Le raccomandazioni e le opzioni terapeutiche sono fornite nelle sezioni 7.5 e 7.7. riflettono le tipologie menzionate nella Tabella 7.2 e le caratteristiche del tumore al momento della recidiva.

È improbabile che i pazienti con fallimento del BCG rispondano ad un'ulteriore terapia con BCG. La cistectomia radicale è quindi l'opzione da preferire in questi casi. Vari studi suggeriscono che la ripetizione della terapia intravesicale con BCG sia appropriata per i pazienti con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva non-di-alto grado e per alcuni tumori di alto grado recidivanti [248, 249] (LE: 3). Inoltre, sono disponibili diverse strategie terapeutiche finalizzate alla conservazione della vescica che possono essere classificate come immunoterapia intravesicale [250], chemioterapia intravesicale, terapia assistita da dispositivo (vedere la Sezione 7.2.1.3.2) e terapia combinata (vedere la Sezione 7.2.3) [251]. Il passaggio dalla terapia con BCG a queste opzioni terapeutiche può produrre risposte in casi selezionati di "BCG failure" [248, 250-258] (LE: 3).

Attualmente, trattamenti diversi dalla cistectomia radicale devono essere considerati oncologicamente inferiori nei pazienti con "BCG failure" [165, 245, 246] (LE: 3).

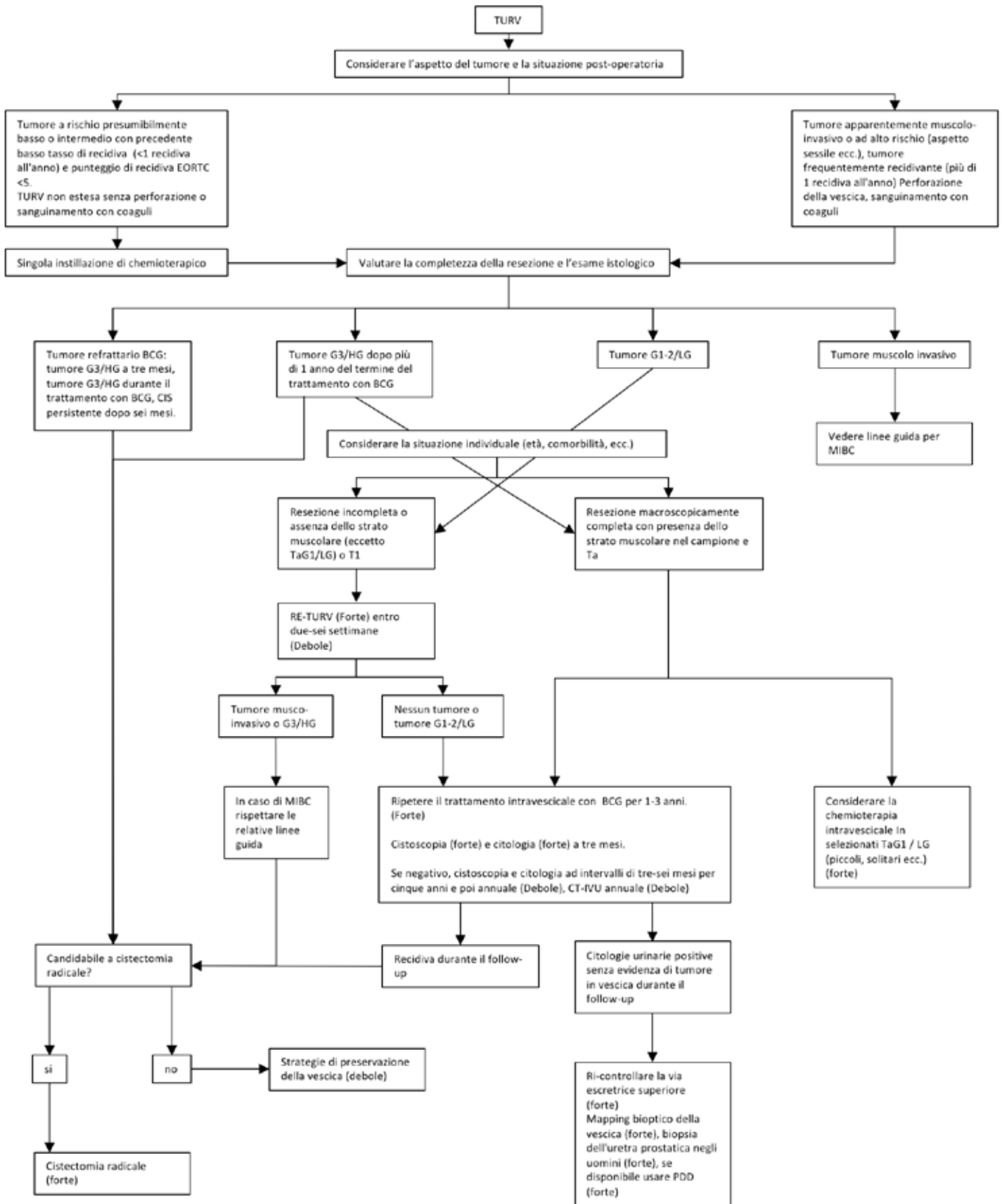
Poco si sa del trattamento ottimale nei pazienti con tumori ad alto rischio che non potevano completare le instillazioni a causa del “BCG intolerance”.

La recidiva non di alto grado dopo BCG non è considerata come “BCG failure”. La decisione sul trattamento deve essere scelta in base alle caratteristiche del tumore. Potrebbe includere la chemioterapia o ripetere instillazioni con BCG, ma le evidenze pubblicate sono molto scarse.

#### 7.3.4 – Riassunto delle evidenze - fallimento terapeutico della terapia intravesicale

Riassunto delle evidenze	LE
La pregressa chemioterapia intravesicale non ha alcuna influenza sull'effetto dell'istillazione del bacillo Calmette-Guérin (BCG).	1a
Trattamenti diversi dalla cistectomia radicale devono considerarsi oncologicamente inferiori nei pazienti con “BCG failure”.	3

**Flowchart 7.2: strategia di trattamento in caso di recidiva durante o dopo trattamento intravesicale con BCG**



## 7.4 – Cistectomia radicale per NMIBC

Ci sono diversi motivi per considerare la cistectomia radicale immediata in pazienti selezionati con NMIBC:

- L'accuratezza della stadiazione per la TURB è bassa: circa il 27-51% dei tumori T1 diagnosticati alla TURB, risultano in realtà essere tumori invasivi la muscolatura una volta eseguita la cistectomia radicale [122, 142, 259-262] (LE: 3).
- Alcuni pazienti con NMIBC manifestano la progressione della malattia alla malattia muscolo-invasiva (Tabella 6.2).
- I pazienti che presentano una progressione della malattia allo stadio muscolo-invasivo hanno una prognosi peggiore di coloro che presentano una malattia muscolo-invasiva già alla diagnosi [263, 264].

Il potenziale beneficio della cistectomia radicale deve essere valutato in base ai suoi rischi, alla morbilità e all'impatto sulla qualità della vita. È ragionevole proporre una cistectomia immediata nei pazienti con NMIBC che presentano il più alto rischio di progressione della malattia (vedere la Sezione 7.6) [56, 120, 151, 153, 265] (LE: 3).

I benefici e i rischi della cistectomia radicale immediata e dilazionata dovrebbero essere discussi con i pazienti, in un processo decisionale condiviso. Nei tumori T1 devono essere considerati i fattori prognostici addizionali individuali menzionati nelle sezioni 4.7 e 6.4. La cistectomia radicale è fortemente raccomandata nei pazienti con tumori refrattari al BCG, come menzionato sopra. Un ritardo nella cistectomia radicale può portare a una riduzione della sopravvivenza specifica per la malattia [266] (LE: 3).

Nei pazienti in cui la cistectomia radicale viene eseguita prima della progressione al MIBC, il tasso di sopravvivenza libera da malattia a cinque anni supera l'80% [267-269] (LE: 3).

## 7.5 – Linee guida per la terapia adiuvante nei tumori TaT1 e per la terapia del carcinoma in situ

Raccomandazioni generali	Forza della raccomandazione
Consigliare l'astensione definitiva dal fumo ai pazienti fumatori con carcinoma della vescica non invasivo-muscolare (NMIBC).	Forte
La tipologia di terapia dopo la resezione transuretrale della vescica (TURB) deve essere adattata sui gruppi di rischio illustrati nella Tabella 6.3 e nella Sezione 7.6.	Forte
Nei pazienti con tumori che si presume siano a basso rischio e in quelli che si presume siano a rischio intermedio con precedente basso tasso di recidiva ( $\leq$ una recidiva all'anno) e con punteggio di recidiva EORTC atteso $<5$ , si raccomanda una instillazione intravesicale immediata di chemioterapico.	Forte
In pazienti con tumori a rischio intermedio (con o senza instillazione immediata), è raccomandato il trattamento di un anno con BCG a dose piena (induzione più instillazioni trisettimanali a 3, 6 e 12 mesi) o instillazioni di chemioterapico (il programma ottimale non è noto) per un massimo di un anno. La scelta finale dovrebbe basarsi sul rischio di recidiva e di progressione del singolo paziente, nonché sull'efficacia e sugli effetti collaterali di ciascuna modalità di trattamento.	Forte



Nei pazienti con tumori ad alto rischio, è indicato il trattamento con BCG intravesicale a dose intera per la durata da uno a tre anni (induzione più instillazioni trisettimanali a 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi). L'effetto benefico aggiuntivo del secondo e del terzo anno di mantenimento dovrebbe essere valutato rispetto ai costi aggiuntivi e ai disagi.	Forte
Proporre la resezione transuretrale della prostata, seguita da instillazione intravesicale di BCG in pazienti con CIS in uretra prostatica.	Debole
Discutere la cistectomia radicale immediata con i pazienti a più alto rischio di progressione tumorale (vedere paragrafo 7.6).	Forte
Eseguire la cistectomia radicale (RC) in pazienti con "BCG failure" (vedere paragrafo 7.7).	Forte
Nei pazienti con tumori refrattari al BCG, che non sono candidati a cistectomia radicale a causa di comorbidità, usare strategie di conservazione della vescica (chemioterapia intravesicale, chemioterapia e ipertermia indotta da microonde).	Debole
<b>Raccomandazioni - aspetti tecnici per il trattamento</b>	
<b>Chemioterapia intravesicale</b>	
Se indicata, somministrare una singola instillazione immediata di chemioterapia entro 24 ore dopo la TURB.	Debole
Sopassedere sulla singola instillazione immediata di chemioterapia in tutti i casi di perforazione o sanguinamento della vescica (palese o sospetto).	Forte
Fornire istruzioni chiare allo staff infermieristico per controllare il flusso del catetere vescicale alla fine dell'instillazione immediata.	Forte
Il programma e la durata ottimali di ulteriori instillazioni intravesicali di chemioterapia non sono definiti; tuttavia, non si dovrebbe superare un anno.	Debole
Se viene somministrata la chemioterapia intravesicale, si consiglia di utilizzare il farmaco al suo pH ottimale e di mantenere la concentrazione del farmaco riducendo l'assunzione di liquidi prima e durante l'instillazione.	Forte
La durata della singola instillazione dovrebbe essere di una o due ore.	Debole
<b>Immunoterapia intravesicale con BCG</b>	
Le controindicazioni assolute all'instillazione intravesicale con BCG sono: <ul style="list-style-type: none"> <li>• durante le prime due settimane dopo la TURB;</li> <li>• in pazienti con macroematuria franca;</li> <li>• dopo cateterizzazione traumatica;</li> <li>• in pazienti con infezione sintomatica del tratto urinario.</li> </ul>	Forte

## 7.6 – Raccomandazioni terapeutiche nei tumori TaT1 e nel carcinoma in situ secondo la stratificazione del rischio

Categoria di rischio	Definizione	Raccomandazione terapeutica
Tumori a basso rischio	Primario, solitario, TaG1 (PUNLMP, LG), <3 cm, senza CIS	Un'instillazione immediata di chemioterapia intravesicale dopo TURB.
Tumori a rischio intermedio	Tutti i tumori non definiti nelle altre due categorie (tra la categoria di rischio basso e alto).	Nei pazienti con precedente basso tasso di recidiva (minore o uguale a una recidiva all'anno) e punteggio di recidiva EORTC atteso <5, un instillazione immediata di chemioterapia intravesicale dopo TURB. In tutti i pazienti, un trattamento di un anno con BCG a piena dose (induzione più instillazioni trisettimanali a tre, sei e dodici mesi) o instillazioni di chemioterapia (il programma ottimale non è noto) per un massimo di un anno.
Tumori ad alto rischio	Uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tumori T1;</li> <li>• Tumore G3 (HG);</li> <li>• CIS;</li> <li>• Tumori multipli, ricorrenti e di grandi dimensioni (&gt; 3 cm) TaG1G2 / LG (tutte le caratteristiche devono essere presenti).</li> </ul>	Instillazione di BCG a dose piena per 1-3 anni o cistectomia radicale (nei tumori più a rischio - vedi sotto).
	Sottogruppo di tumori ad alto rischio	
	T1G3/HG associato a CIS della vescica concomitante, T1G3/HG e/o recidivo T1G3/HG, T1G3/HG recidivo con CIS nell'uretra prostatica, alcune varianti istologiche del carcinoma uroteliale, LVI (vedere sezioni 4.7 e 6.4).	La cistectomia radicale dovrebbe essere considerata. In coloro che rifiutano o non sono idonei all'intervento radicale sono indicate le instillazioni con BCG a dose piena per 3 anni
	Tumori refrattari al BCG.	Si consiglia la cistectomia radicale.

## 7.7 – Opzioni di trattamento per il “BCG failure” e la recidiva dopo BCG

Categoria	Opzioni di trattamento
Tumore refrattario BCG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cistectomia radicale</li> <li>2. Strategie di preservazione della vescica in pazienti non candidabili a cistectomia radicale</li> </ol>
Recidiva di alto grado (HG) dopo BCG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cistectomia radicale</li> <li>2. Strategie per preservare la vescica</li> <li>3. Ripetere il ciclo terapeutico con BCG</li> </ol>
Ricorrenza non-HG dopo BCG per tumore primario a rischio intermedio	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ripetere ciclo terapeutico con BCG o chemioterapia intravesicale</li> <li>2. Cistectomia radicale</li> </ol>

## 8. FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON NMIBC

A causa del rischio di recidiva e di progressione, i pazienti con NMIBC necessitano di una sorveglianza dopo la terapia. Tuttavia, la frequenza e la durata dei controlli con cistoscopia e imaging dovrebbero essere adeguate al grado di rischio del singolo paziente. Utilizzando le tabelle di rischio (vedi Tabelle 6.1 e 6.2), si possono prevedere i rischi di recidiva e progressione a breve e lungo termine nei singoli pazienti, adattando quindi il programma di follow-up in modo adeguato [151, 153].

Quando si pianificano il programma e le modalità del follow-up, è necessario considerare i seguenti aspetti:

- Il rilevamento tempestivo di una recidiva muscolo-invasiva e di un NMIBC HG / G3 è cruciale in quanto un ritardo nella diagnosi e nella terapia può rivelarsi pericoloso per la vita.
- La recidiva tumorale nel gruppo a basso rischio è quasi sempre di basso stadio e LG / G1. La piccola recidiva papillare TaLG / G1 non rappresenta un pericolo immediato per il paziente e la diagnosi precoce non è essenziale per il successo terapeutico [270, 271] (LE: 2b). La diatermocoagulazione ambulatoriale di piccole recidive papillari potrebbe essere un'opzione sicura che riduce il carico terapeutico [114] (LE: 3). Diversi autori hanno addirittura suggerito la sorveglianza temporanea in casi selezionati [272-274] (LE: 3 / 2a).
- La prima cistoscopia a 3 mesi dopo la TURB è un importante fattore prognostico di recidiva e progressione [159, 165, 275-277] (LE: 1a). Pertanto, la prima cistoscopia dovrebbe essere eseguita sempre tre mesi dopo la TURB in tutti i pazienti con tumore TaT1 e CIS.
- Nei tumori a basso rischio, il rischio di recidiva dopo cinque anni senza recidive è basso [276] (LE: 3).
- Può essere presa in considerazione la sospensione della cistoscopia o la sua sostituzione con metodi meno invasivi [277].
- Nei tumori originariamente a rischio intermedio o alto, le recidive dopo dieci anni di assenza di tumore non sono inusuali [278] (LE: 3). Pertanto, si raccomanda un follow-up permanente [277].
- La strategia di follow-up deve essere adeguata al rischio di recidiva extravescicale (uretra prostatica negli uomini e via urinaria superiore in entrambi i sessi).
- Il rischio di recidiva nella via urinaria superiore aumenta nei pazienti con tumori multipli e ad alto rischio [68] (LE: 3).
- La positività dell'esame citologico sulle urine spontanee ha un impatto positivo sulla qualità della cistoscopia di follow-up [97] (LE: 1b). Si deve sostenere il ruolo aggiuntivo dell'esame citologico sulle urine spontanee durante il follow-up.
- Nei pazienti inizialmente diagnosticati come TaLG / G1-2, l'ecografia della vescica potrebbe essere una modalità di sorveglianza nel caso la cistoscopia non possa essere eseguita o sia rifiutata dal paziente [279]. Nessun metodo non invasivo può sostituire l'endoscopia. Il follow-up è quindi basato su una normale cistoscopia (vedi Sezione 5.7). Vi è una mancanza di studi randomizzati che valutino la possibilità di ridurre in modo sicuro la frequenza della cistoscopia di follow-up.

Poiché il CIS spesso non è visibile alla cistoscopia, in determinati casi possono essere necessarie biopsie multiple per confermare l'efficacia del trattamento endovescicale nei pazienti trattati per CIS [98]. Le raccomandazioni per il follow-up si basano principalmente su dati retrospettivi (vedere la Sezione 8.1).

## 8.1 – Riepilogo delle evidenze e linee guida per il follow-up dei pazienti dopo resezione transuretrale della vescica per carcinoma della vescica non invasivo

Riassunto delle evidenze	Livello di evidenza
La prima cistoscopia dopo la resezione transuretrale della vescica a 3 mesi è un importante fattore prognostico di recidiva e progressione.	1a
Il rischio di recidiva nel tratto urinario superiore aumenta nei pazienti con tumori multipli e ad alto rischio.	3

Raccomandazioni	Forza della raccomandazione
Eseguire il follow-up dei tumori TaT1 e carcinoma in situ (CIS) con regolare cistoscopia.	Forte
I pazienti con tumori Ta a basso rischio dovrebbero essere sottoposti a cistoscopia dopo tre mesi. Se negativi, la successiva cistoscopia viene consigliata dopo nove mesi, e poi annualmente per i successivi cinque anni.	Debole
I pazienti con tumori ad alto rischio devono essere sottoposti a cistoscopia e citologia urinaria dopo tre mesi. Se negativi, la successiva cistoscopia e citologia urinaria deve essere ripetuta ogni tre mesi per un periodo di due anni, e successivamente ogni sei mesi fino a cinque anni, proseguire poi annualmente.	Debole
I pazienti con tumori Ta a rischio intermedio dovrebbero avere uno schema di follow-up intermedio mediante cistoscopia.	Debole
Il regolare imaging (annuale) del tratto superiore (URO-TC) è raccomandato per i tumori ad alto rischio.	Debole
Il controllo endoscopico in anestesia con biopsie della vescica deve essere eseguito quando la cistoscopia ambulatoriale evidenzia elementi di sospetto o se le citologie urinarie risultano positive.	Forte
Nei pazienti con CIS considerare il mapping vescicale o la diagnosi fotodinamica (PDD) dopo il trattamento endovesicale (a tre o sei mesi).	Debole
Durante il follow-up in pazienti con citologie urinarie positive e senza tumore visibile in vescica, sono raccomandate biopsie random o biopsie guidate con PDD (se l'attrezzatura è disponibile) e indagini sui distretti extravesicali (URO-TC e biopsia dell'uretra prostatica).	Forte
Nei pazienti inizialmente diagnosticati con carcinoma della vescica TaLG / G1-2, utilizzare l'ecografia della vescica durante la sorveglianza nel caso in cui non si possa eseguire la cistoscopia o il paziente la rifiuti.	Debole



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Rouprêt, M., et al., EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. EAU Guidelines 2018, Edn. presented at the 33rd EAU Annual Congress. European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands.
2. Witjes, J., et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. EAU Guidelines 2018, Edn. presented at the 33rd EAU Annual Congress. European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands.
3. Gakis, G., et al., EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma, EAU Guidelines 2018, Edn. presented at the 33rd EAU Annual Congress. European Association of Urology, Arnhem, The Netherlands.
4. Babjuk, M., et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*, 2017. 71: 447.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27324428>
5. Phillips, B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.  
<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
6. 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>
7. 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>
8. Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 801.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457661>
9. Ferlay J., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015.  
<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
10. 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>
11. 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>

- 12.** 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>
- 13.** 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>
- 14.** van Osch, F.H., et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 2016. 45: 857.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097748>
- 15.** Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201311>
- 16.** Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129706>
- 17.** Egbers, L., et al. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer*, 2015. 136: 1117.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978702>
- 18.** Corral, R., et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*, 2014. 135: 335.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382701>
- 19.** Figueroa, J.D., et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*, 2016. 25: 1203.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26732427>
- 20.** Wu, J., et al. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. *PLoS One*, 2016. 11: e0159115.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27438131>
- 21.** Zhong, J.H., et al. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. *Onco Targets Ther*, 2016. 9: 1499.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27042118>
- 22.** Al-Zalabani, A.H., et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2016. 31: 811.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000312>
- 23.** 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>



- 24.** Buckland, G., et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 2014. 134: 2504.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226765>
- 25.** Liu, H., et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*, 2015. 24: 508.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642791>
- 26.** Vieira, A.R., et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*, 2015. 4: 136.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461441>
- 27.** Zhao, L., et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 2017. 8: 33990.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28389625>
- 28.** Tuccori, M., et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*, 2016. 352: i1541.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029385>
- 29.** Sobin LH, G.M., Wittekind C., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. 2009, Wiley-Blackwell.  
<http://www.uicc.org/tnm/>
- 30.** Otto, W., et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol*, 2017. 49: 431.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28035618>
- 31.** van Rhijn, B.W., et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*, 2012. 61: 378.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036775>
- 32.** Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. ed, ed. O. H. 2016, Lyon, France  
<http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008>
- 33.** Colombo, R., et al. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First and Second Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*, 2016 [prior to print].  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753746>
- 34.** Sauter G, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs., Sauter G, Amin M, et al., Eds. 2004, IARCC Press: Lyon.  
<http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>

- 35.** Epstein, J.I., et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22: 1435.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850170>
- 36.** MacLennan, G.T., et al. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol*, 2007. 51: 889.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095142>
- 37.** Sylvester, R.J., et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 2005. 66: 90.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399418>
- 38.** Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*, 1998. 4: 130.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227218>
- 39.** Witjes, J.A., et al. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urology*, 2006. 67: 751.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566990>
- 40.** May, M., et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*, 2010. 57: 850.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346063>
- 41.** van Rhijn, B.W., et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int*, 2010. 106: 206.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002439>
- 42.** Comperat, E., et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology*, 2013. 63: 756.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24102813>
- 43.** Mangrud, O.M., et al. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 grading systems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *PLoS One*, 2014. 9: e83192.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 44.** van Rhijn, B.W., et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol*, 2010. 57: 1052.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24409280>
- 45.** Luchey, A.M., et al. Change in Management Based on Pathologic Second Opinion Among Bladder Cancer Patients Presenting to a Comprehensive Cancer Center: Implications for Clinical Practice. *Urology*, 2016. 93: 130.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27041469>

- 46.** Kim, H.S., et al. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1191.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954108>
- 47.** Tilki, D., et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int*, 2013. 111: 1215.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23181623>
- 48.** Martin-Doyle, W., et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 643.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559810>
- 49.** Comperat, E., et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*, 2010. 42: 650.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080874>
- 50.** Kaimakliotis, H.Z., et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update the treatment paradigm? *Urol Oncol*, 2014. 32: 833.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954925>
- 51.** Willis, D.L., et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. *Urol Oncol*, 2014. 32: 826.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931270>
- 52.** 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>
- 53.** Soave, A., et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? *Urol Oncol*, 2015. 33: 21 e1.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465301>
- 54.** Masson-Lecomte, A., et al. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer with a micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. *World J Urol*, 2015. 33: 1087.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25179011>
- 55.** Seisen, T., et al. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol*, 2014. 24: 524.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25051021>
- 56.** 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>
- 57.** Burger, M., et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol*, 2008. 54: 835.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166262>

- 58.** Fristrup, N., et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Am J Pathol*, 2012. 180: 1824.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449953>
- 59.** Palou, J., et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol*, 2009. 56: 829.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926620>
- 60.** van Rhijn, B.W., et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol*, 2012. 187: 310.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099989>
- 61.** Remy, E., et al. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring Genetic Alterations in Bladder Tumorigenesis. *Cancer Res*, 2015. 75: 4042.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238783>
- 62.** Ramirez, D., et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 783.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435378>
- 63.** Choyke, P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *Am Fam Physician*, 2008. 78: 347.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711950>
- 64.** Nolte-Ernsting, C., et al. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. *Eur Radiol*, 2006. 16: 2670.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953373>
- 65.** Goessl, C., et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 1997. 157: 480.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996338>
- 66.** Palou, J., et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol*, 2005. 174: 859.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093970>
- 67.** Holmang, S., et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol*, 1998. 160: 45.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628602>
- 68.** Millan-Rodriguez, F., et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*, 2000. 164: 1183.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992362>
- 69.** Hilton, S., et al. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014. 23: 863.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25246053>

- 70.** Yafi, F.A., et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015. 33: 66 e25.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037483>
- 71.** Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol*, 2009. 22 Suppl 2: S53.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494853>
- 72.** 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>
- 73.** Rosenthal DL., et al., *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*. 2016, Switzerland.  
<http://www.springer.com/us/book/9783319228631>
- 74.** Burton, J.L., et al. Demand management in urine cytology: a single cytospin slide is sufficient. *J Clin Pathol*, 2000. 53: 718.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041065>
- 75.** Nabi, G., et al. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *J Clin Pathol*, 2004. 57: 365.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047737>
- 76.** 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>
- 77.** Glas, A.S., et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol*, 2003. 169: 1975.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771702>
- 78.** 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>
- 79.** Lotan, Y., et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol*, 2010. 28: 441.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610281>
- 80.** Hajdinjak, T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol*, 2008. 26: 646.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367109>
- 81.** Schlomer, B.J., et al. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol*, 2010. 183: 62.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913822>
- 82.** Kamat, A.M., et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. *BJU Int*, 2011. 108: 1119.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426474>

- 83.** Kavalieris, L., et al. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoring for Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. *J Urol*, 2017. 197: 1419.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986532>
- 84.** Beukers, W., et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. *J Urol*, 2017. 197: 1410.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049011>
- 85.** Ribal, M.J., et al. Gene expression test for the non-invasive diagnosis of bladder cancer: A prospective, blinded, international and multicenter validation study. *Eur J Cancer*, 2016. 54: 131.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761785>
- 86.** Critelli, R., et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. *Oncotarget*, 2016. 7: 67435.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611947>
- 87.** Roperch, J.P., et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BMC Cancer*, 2016. 16: 704.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586786>
- 88.** Ward, D.G., et al. Multiplex PCR and Next Generation Sequencing for the Non-Invasive Detection of Bladder Cancer. *PLoS One*, 2016. 11: e0149756.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26901314>
- 89.** van der Aa, M.N., et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). *Eur Urol*, 2009. 55: 659.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884545>
- 90.** Roupret, M., et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int*, 2008. 101: 1448.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325051>
- 91.** Todenhofer, T., et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer. *BMC Cancer*, 2015. 15: 155.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884545>
- 92.** Grossman, H.B., et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*, 2005. 293: 810.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713770>
- 93.** Kim, P.H., et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int*, 2014. 114: 354.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128299>

- 94.** Starke, N., et al. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. *BJU Int*, 2016. 117: 611.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891519>
- 95.** Roobol, M.J., et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol*, 2010. 28: 686.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062653>
- 96.** Babjuk, M., et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTaT1 bladder urothelial carcinoma. *Urology*, 2008. 71: 718.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387400>
- 97.** van der Aa, M.N., et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol*, 2010. 183: 76.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913254>
- 98.** Kurth, K.H., et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*, 1995. 2 Suppl 2: 8.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553309>
- 99.** Krajewski, W., et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res*, 2017. 26: 625.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050795>
- 100.** Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int*, 2009. 104: 506.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239453>
- 101.** Kramer, M.W., et al. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*, 2017.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753835>
- 102.** Brausi, M., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 2002. 41: 523.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>
- 103.** Richterstetter, M., et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2012. 110: E76.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313727>
- 104.** Kramer, M.W., et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*, 2015. 33: 1937.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910478>
- 105.** Hurle, R., et al. "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology*, 2016. 90: 126.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776561>

- 106.** Migliari, R., et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *J Endourol*, 2015. 29: 1258.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102556>
- 107.** Zhang, X.R., et al. Two Micrometer Continuous-Wave Thulium Laser Treating Primary Non-Muscle- Invasive Bladder Cancer: Is It Feasible? A Randomized Prospective Study. *Photomed Laser Surg*, 2015. 33: 517.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397029>
- 108.** 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>
- 109.** 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>
- 110.** Bolat, D., et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol*, 2016. 69: 225.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27291558>
- 111.** Teoh, J.Y., et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24: 1428.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27882470>
- 112.** Venkatramani, V., et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol*, 2014. 191: 1703.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333244>
- 113.** Sugihara, T., et al. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893311>
- 114.** Herr, H.W., et al. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*, 2007. 178: 1201.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698090>
- 115.** Xu, Y., et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. *Lasers Surg Med*, 2015. 47: 306.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25864416>
- 116.** Picozzi, S.C., et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *Int Urol Nephrol*, 2012. 44: 1325.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710969>



- 117.** Tsivian, A., et al. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatic hyperplasia: hazardous or a safe timesaver? *J Urol*, 2003. 170: 2241.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634388>
- 118.** van der Meijden, A., et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*, 1999. 35: 267.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419345>
- 119.** Hara, T., et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol*, 2009. 16: 293.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207607>
- 120.** 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>
- 121.** 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>
- 122.** Huguet, J., et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*, 2005. 48: 53.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252>
- 123.** Kausch, I., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010. 57: 595.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004052>
- 124.** Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2011. 27: 3.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262078>
- 125.** Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*, 2014. 32: 1135.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023786>
- 126.** Draga, R.O., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*, 2010. 57: 655.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819064>
- 127.** Ray, E.R., et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2010. 105: 789.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832725>

- 128.** Chou, R., et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta- Analysis. *J Urol*, 2017. 197: 548.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780784>
- 129.** Zheng, C., et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2012. 110: E680.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985502>
- 130.** Drejer, D., et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. *Scand J Urol*, 2017. 51: 120.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117749>
- 131.** Ye, Z., et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep*, 2015. 5: 10905.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046790>
- 132.** Naito, S., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*, 2016. 70: 506.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117749>
- 133.** 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>
- 134.** 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: 1 641.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720>
- 135.** Lazica, D.A., et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. *Urol Int*, 2014. 92: 131.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988813>
- 136.** Vasdev, N., et al. The impact of early re-resection in patients with pT1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer. *Ecanermedicalscience*, 2012. 6: 269.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22988482>
- 137.** Angulo, J.C., et al. Second transurethral resection and prognosis of high-grade non-muscle invasive bladder cancer in patients not receiving bacillus Calmette-Guerin. *Actas Urol Esp*, 2014. 38: 164.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613147>
- 138.** Gendy, R., et al. Repeat transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a contemporary series. *BJU Int*, 2016. 117 Suppl 4: 54.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486968>

- 139.** Hashine, K., et al. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann*, 2016. 8: 10.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834394>
- 140.** El-Barky, E., et al. The importance of second-look transurethral resection for superficial bladder cancer. *Journal of Clinical Urology*, 2015. 8: 299.  
<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2051415814560189>
- 141.** 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>
- 142.** Fritsche, H.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*, 2010. 57: 300.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766384>
- 143.** Kulkarni, G.S., et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 57: 60.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740595>
- 144.** Sfakianos, J.P., et al. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette- Guerin. *J Urol*, 2014. 191: 341.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973518>
- 145.** Bishr, M., et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8: E306.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940455>
- 146.** Gontero, P., et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2016. 118: 44.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26469362>
- 147.** Naselli, A., et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2017.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753839>
- 148.** Baltaci, S., et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *BJU Int*, 2015. 116: 721.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715815>
- 149.** Paner, G.P., et al. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv Anat Pathol*, 2017. 24: 113.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28398951>

- 150.** Lopez-Beltran, A., et al. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol*, 2004. 45: 257.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036668>
- 151.** Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006. 49: 466.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208>
- 152.** Lammers, R.J., et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J Urol*, 2016. 34: 173.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025189>
- 153.** 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>
- 154.** van Rhijn, B.W., et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2010. 58: 433.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646825>
- 155.** Fernandez-Gomez, J., et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol*, 2011. 60: 423.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621906>
- 156.** 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*, 2016. 69: 60.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26210894>
- 157.** Gontero, P., et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol*, 2015. 67: 74.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043942>
- 158.** Golijanin, D., et al. Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome. *J Urol*, 2003. 170: 1761.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532771>
- 159.** Palou, J., et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*, 2009. 73: 1313.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362341>
- 160.** Alkhateeb, S.S., et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guerin. *Urol Ann*, 2011. 3: 119.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976923>

- 161.** Lamm, D.L. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am, 1992. 19: 499.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636234>
- 162.** Losa, A., et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. J Urol, 2000. 163: 68.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604316>
- 163.** Griffiths, T.R., et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. J Urol, 2002. 167: 2408.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992047>
- 164.** Takenaka, A., et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. Int J Urol, 2008. 15: 309.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380817>
- 165.** Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2000. 164: 685.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125>
- 166.** van Gils-Gielen, R.J., et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. Urology, 1995. 45: 581.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7716838>
- 167.** Lammers, R.J., et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2011. 60: 713.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794974>
- 168.** Rink, M., et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1204.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980442>
- 169.** Rink, M., et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2012. 188: 2120.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083868>
- 170.** Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2014. 65: 742.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810104>
- 171.** Grotenhuis, A.J., et al. The effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2015. 33: 65 e9.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810104>
- 172.** Muller, J., et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. BJU Int, 2016. 118: 53.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26469096>
- 173.** Soloway, M.S., et al. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. Cancer, 1980. 46: 1158.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7214299>

- 174.** Pan, J.S., et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*, 1989. 142: 1589.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2511340>
- 175.** Brocks, C.P., et al. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*, 2005. 174: 1115.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094076>
- 176.** Oosterlinck, W., et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1993. 149: 749.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236>
- 177.** Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091833>
- 178.** Sylvester, R.J., et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2004. 171: 2186.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782>
- 179.** Abern, M.R., et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11: 477.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584348>
- 180.** Perlis, N., et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*, 2013. 64: 421.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830475>
- 181.** Pode, D., et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol*, 1986. 136: 482.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3525861>
- 182.** Bohle, A., et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol*, 2002. 167: 357.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743356>
- 183.** Oddens, J.R., et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, 2004. 46: 336.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306104>
- 184.** Elmamoun, M.H., et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int*, 2014. 113: E34.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053461>

- 185.** Tolley, D.A., et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996. 155: 1233.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632538>
- 186.** Huncharek, M., et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 2001. 21: 765.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841>
- 187.** 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>
- 188.** 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>
- 189.** 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>
- 190.** 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>
- 191.** Shang, P.F., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD006885.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563157>
- 192.** Bosschieter, J., et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol*, 2017.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705539>
- 193.** Bouffiu, C., et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol*, 1995. 153: 934.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853578>
- 194.** Kaasinen, E., et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*, 2002. 42: 167.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160589>

- 195.** Sylvester, R.J., et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non- muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*, 2008. 53: 709.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207317>
- 196.** Au, J.L., et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93: 597.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309436>
- 197.** Giesbers, A.A., et al. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation of mitomycin-C. Comparison of exposure times. *Br J Urol*, 1989. 63: 176.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495144>
- 198.** Kuroda, M., et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol*, 2004. 45: 600.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082202>
- 199.** Arends, T.J., et al. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2014. 192: 708.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704017>
- 200.** Arends, T.J., et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 2016. 69: 1046.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26803476>
- 201.** Di Stasi, S.M., et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 43.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389183>
- 202.** Shelley, M.D., et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*, 2001. 88: 209.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731>
- 203.** Han, R.F., et al. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*, 2006. 67: 1216.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182>
- 204.** Shelley, M.D., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*, 2004. 93: 485.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714>
- 205.** Bohle, A., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*, 2003. 169: 90.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111>



- 206.** Duchek, M., et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol*, 2010. 57: 25.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617>
- 207.** Jarvinen, R., et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol*, 2009. 56: 260.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154>
- 208.** Huncharek, M., et al. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette- Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol*, 2004. 27: 522.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596924>
- 209.** Oddens, J.R., et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette-guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito-urinary group study 30911. *Eur Urol*, 2014. 66: 694.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948466>
- 210.** Rentsch, C.A., et al. Bacillus calmette-guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol*, 2014. 66: 677.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674149>
- 211.** Sengiku, A., et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 190: 50.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376145>
- 212.** van der Meijden, A.P., et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*, 2003. 44: 429.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676>
- 213.** Brausi, M., et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*, 2014. 65: 69.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910233>
- 214.** Oddens, J.R., et al. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guerin: results from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. *BJU Int*, 2016. 118: 423.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26945890>
- 215.** Herr, H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol*, 2012. 187: 435.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177154>

- 216.** Herr, H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int*, 2012. 110: E658.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883017>
- 217.** Lamm, D.L., et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 1992. 147: 596.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538436>
- 218.** Palou, J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*, 2003. 76: 1514.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657696>
- 219.** Yossepowitch, O., et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol*, 2006. 176: 482.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813873>
- 220.** Roumequere, T., et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. *Transpl Int*, 2015. 28: 199.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25377421>
- 221.** Rodriguez, F., et al. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations]. *Arch Esp Urol*, 2008. 61: 591.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709813>
- 222.** Witjes, J.A., et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 667.  
[http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(08\)00110-3/abstract](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)00110-3/abstract)
- 223.** Palou, J., et al. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. *Int Urol Nephrol*, 2001. 33: 485.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230277>
- 224.** Falkensammer, C., et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology*, 2005. 65: 175.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667898>
- 225.** Tinazzi, E., et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int*, 2006. 26: 481.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220289>
- 226.** Morales, A., et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976. 116: 180.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877>
- 227.** Lamm, D.L., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*, 2000. 163: 1124.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480>

- 228.** Zlotta, A.R., et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol*, 2000. 37: 470.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765079>
- 229.** Oddens, J., et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*, 2013. 63: 462.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>
- 230.** Martinez-Pineiro, L., et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol*, 2015. 68: 256.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794457>
- 231.** Martinez-Pineiro, J.A., et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*, 2002. 89: 671.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966623>
- 232.** Martinez-Pineiro, J.A., et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 2005. 174: 1242.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378>
- 233.** Ojea, A., et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*, 2007. 52: 1398.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485161>
- 234.** Solsona, E., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 508.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301758>
- 235.** Shepherd, A.R., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 3: CD012112.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28268259>
- 236.** Marttila, T., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Versus Combination of Epirubicin and Interferon-alpha2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. *Eur Urol*, 2016. 70: 341.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085624>
- 237.** Cui, J., et al. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette-Guerin Versus Bacillus Calmette-Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95: e2572.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817914>

- 238.** Jakse, G., et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*, 2001. 40: 144.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191>
- 239.** Gofrit, O.N., et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol*, 2009. 27: 258.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440839>
- 240.** Sylvester, R.J., et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2005. 174: 86.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 241.** Kaasinen, E., et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCG monotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol*, 2016. 50: 360.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603424>
- 242.** Solsona, E., et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. *J Urol*, 1996. 155: 895.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583601>
- 243.** Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*, 2007. 69: 50.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908>
- 244.** Palou Redorta, J., et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol*, 2006. 49: 834.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426729>
- 245.** Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol*, 2003. 169: 1706.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813>
- 246.** Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117>
- 247.** 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>
- 248.** Gallagher, B.L., et al. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. *Urology*, 2008. 71: 297.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308107>
- 249.** Rosevear, H.M., et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. *J Urol*, 2011. 186: 817.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788050>

- 250.** Morales, A., et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2015. 193: 1135.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286009>
- 251.** Cockerill, P.A., et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 456.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682834>
- 252.** Dalbagni, G., et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol*, 2006. 24: 2729.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782913>
- 253.** Barlow, L., et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guerin therapy. *BJU Int*, 2009. 104: 1098.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389012>
- 254.** Steinberg, G., et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol*, 2000. 163: 761.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687972>
- 255.** Nativ, O., et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol*, 2009. 182: 1313.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683278>
- 256.** Joudi, F.N., et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol*, 2006. 24: 344.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818189>
- 257.** Di Lorenzo, G., et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer*, 2010. 116: 1893.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706>
- 258.** Jones, G., et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1: CD009294.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259002>
- 259.** Turker, P., et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*, 2012. 110: 804.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321341>
- 260.** May, M., et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 251.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388337>

- 261.** Svatek, R.S., et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of the impact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. *BJU Int*, 2011. 107: 898.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244604>
- 262.** Shariat, S.F., et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol*, 2007. 51: 137.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793197>
- 263.** Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 117: 604.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851271>
- 264.** Schrier, B.P., et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*, 2004. 45: 292.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036673>
- 265.** 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>
- 266.** 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>
- 267.** 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/11157016>
- 268.** 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>
- 269.** 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>
- 270.** Holmang, S., et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol*, 2001. 165: 1124.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257652>
- 271.** Gofrit, O.N., et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. *Eur Urol*, 2006. 49: 303.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413659>
- 272.** Pruthi, R.S., et al. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. *J Urol*, 2008. 179: 87.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997444>

- 273.** Hernandez, V., et al. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol*, 2016. 34: 165 e19.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687318>
- 274.** Hurle, R., et al. Active surveillance for low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: mid-term results from the Bladder cancer Italian Active Surveillance (BIAS) project. *BJU Int*, 2016. 118: 935.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207387>
- 275.** Holmang, S., et al. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*, 2002. 167: 1634.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912378>
- 276.** Mariappan, P., et al. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of check cystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. *J Urol*, 2005. 173: 1108.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758711>
- 277.** 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>
- 278.** Holmang, S., et al. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*, 2012. 61: 503.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119022>
- 279.** Niwa, N., et al. Comparison of outcomes between ultrasonography and cystoscopy in the surveillance of patients with initially diagnosed TaG1-2 bladder cancers: A matched-pair analysis. *Urol Oncol*, 2015. 33: 386 e15.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027764>

## 10. CONFLITTO DI INTERESSI

Tutti i membri del gruppo di lavoro sulle linee guida relative al tumore della vescica non muscolo invasivo hanno fornito dichiarazioni informative di tutte le relazioni che potrebbero essere percepite come una potenziale fonte di conflitto di interessi. Queste informazioni sono accessibili pubblicamente attraverso il sito Web dell'Associazione Europea di Urologia: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=panel>.

Questo documento orientativo è stato sviluppato con il sostegno finanziario dell'Associazione europea di urologia. Non sono state coinvolte fonti esterne di finanziamento e supporto. L'EAU è un'organizzazione senza scopo di lucro e i finanziamenti sono limitati all'assistenza amministrativa e alle spese di viaggio e di riunione. Non sono stati forniti onorari o altri rimborsi.

## 11. INFORMAZIONI PER LA CITAZIONE

Il formato in cui citare le linee guida EAU varierà in base allo stile della rivista in cui appare la citazione. Di conseguenza, il numero di autori o se, ad esempio, includere l'editore, l'ubicazione o un numero ISBN può variare.

La compilazione delle Linee guida complete dovrebbe essere referenziata come:

Linee guida EAU. Edn. presentato al EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.

Se è richiesto un editore e/o una sede, includere:

Ufficio Linee Guida EAU, Arnhem, Paesi Bassi. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

I riferimenti alle singole linee guida dovrebbero essere strutturati nel modo seguente:

I nomi degli autori. Titolo della risorsa. Tipo di pubblicazione. ISBN. Publisher e sede del publisher, anno.