

HOT TOPICS IN UROLOGIA



Trattamento conservativo con BCG e sopravvivenza in pazienti affetti da urotelioma vescicale T1G3. Quando proporlo e quando la cistectomia?

Ruggirello Antonina*, Serretta Vincenzo*, Melloni Darvinio*, Aragona Federico**, Allegro Rosalinda***

* Sezione di Urologia, Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefro-Urologiche
Università di Palermo

** Dipartimento di Anatomia Patologica, Università di Palermo

*** GSTU Fondazione Gruppo Studio Tumori Urologici, Sezione di Statistica

Presentato in parte al congresso EAU 2006 e SIU 2007; Casistica parzialmente utilizzata (165 pazienti) nella seguente pubblicazione: Serretta V, Ruggirello A, Dispensa D, Allegro R, Aragona F, Melloni D: Multiplicity and history have a detrimental effect on survival in patients with T1G3 bladder tumors selected for conservative treatment. J. Urol. 180:886-891;2008

Riassunto:

Introduzione: Il ruolo del BCG nel prevenire la progressione e nel migliorare la sopravvivenza in pazienti affetti da carcinoma vescicale transizionale (TCCB) non muscolo invasivo (NMI) di categoria T1G3 non è ancora definito. L'identificazione dei fattori di rischio, rappresenta ancora oggi il momento fondamentale della scelta tra cistectomia immediata ed iniziale approccio conservativo. Rimane anche l'interrogativo sul momento più opportuno per desistere dal tentativo di preservazione vescicale.

Obiettivo: Condurre un'analisi statistica dei fattori prognostici rilevanti sulla sopravvivenza di pazienti affetti da TCCB NMI T1G3 selezionati per un iniziale approccio conservativo.

Metodi: Dal 1976 al 2005, 236 pazienti affetti da uroteliomi vescicali T1G3, sono stati trattati con TUR e terapia endovesicale adiuvante. Sono stati esclusi pazienti con precedente T1G3, Tis, lesioni superiori a 3 cm e/o in numero superiore a 3. L'associazione sequenziale di epirubicina e mitomicina, è stata adottata in 106 pazienti (44.9%), BCG in 85 (36%), altri antiblastici in 38 (16.1%). E' stato adottato uno schema di mantenimento per un anno. Tutti i pazienti hanno eseguito ogni 3 mesi citologia, cistoscopia e biopsia di qualsiasi lesione sospetta. I pazienti sono stati sottoposti a TUR e, in caso di recidiva superficiale (Ta-T1), ulteriore terapia endovesicale. Sono stati invece considerati fuori studio in caso di recidiva T1G3, Tis o progressione (>T1).

Risultati: 116 pazienti (49.2%) hanno recidivato, T1G3 in 33 (28.4%). In 11 pazienti (9.5%) si è manifestato Tis asincrono. Venticinque pazienti (10.6%) hanno progredito, 15 (6.4%) sono stati sottoposti a cistectomia. La sopravvivenza media libera da progressione è risultata 131 mesi, pari all' 87.8% a 5 anni. La sopravvivenza globale mediana è risultata pari a 167 mesi e 195 pazienti (82.6%) mantengono la loro vescica, liberi da recidiva. Il BCG migliora la sopravvivenza dei pazienti con tumori T1G3 rispetto alla chemioterapia ($p=0.0001$). I tumori T1G3, malgrado selezionati, se multipli ($p=0.01$) e/o recidivi ($p=0.002$), sono caratterizzati da più elevata mortalità. La recidiva ($p<0.0001$) dopo approccio conservativo inficia severamente la sopravvivenza.

Conclusioni: Il BCG migliora la sopravvivenza dei pazienti con uroteliomi T1G3 selezionati per un trattamento conservativo. La pregressa recidività e la molteplicità sono fattori che inficiano la sopravvivenza anche in pazienti selezionati. La recidiva dopo iniziale approccio conservativo è un

fattore prognostico fortemente negativo per la sopravvivenza. In tal senso la nostra analisi potrebbe rappresentare la soluzione al dilemma del “too early - too late”. La cistectomia dovrebbe essere indicata alla prima recidiva in corso o dopo trattamento conservativo.

1. Introduzione

Il tumore T1G3 è classificato come tumore ad alto rischio (1). La prognosi di questa categoria di uroteliomi non è però omogenea, con una percentuale di progressione a 5 anni che varia dal 22% al 75%. Il fattore di rischio più importante ad oggi identificato è la coesistenza di carcinoma in situ. La terapia ottimale dell'urotelioma T1G3 rimane ancora oggi oggetto di controversie. Alcuni autori in considerazione dell'elevato rischio che il tumore comporta per la sopravvivenza del paziente, propongono la cistectomia immediata (2-4). D'altra parte numerose esperienze riportano risultati incoraggianti dopo trattamento conservativo con TUR e terapia endovesicale adiuvante (5-8).

Una recente metanalisi condotta su 5456 pazienti a medio-alto rischio ha dimostrato una maggiore efficacia del BCG nel prevenire la recidiva e persino la progressione degli uroteliomi vescicali rispetto alla TUR da sola o associata a chemioterapia malgrado non emerga alcun beneficio sulla sopravvivenza (9). L'efficacia del BCG è evidente soltanto con un regime di mantenimento di almeno un anno. Nel suddetto studio erano però inclusi solo 108 (2%) pazienti

affetti da uroteliomi Ta-T1 G3 e non è possibile pertanto riferire i risultati a questa categoria di tumori. Rimane perciò oggetto di dibattito se l'immunoterapia con BCG, verosimilmente più efficace della chemioterapia, sia capace di influenzare favorevolmente non solo il tempo libero da recidiva e da progressione ma anche la sopravvivenza di questi pazienti. Scopo del presente studio è analizzare l'impatto sulla sopravvivenza dell'immunoterapia con BCG in pazienti affetti da urotelioma T1G3 e candidati ad un iniziale approccio conservativo ed identificare quale sia il momento più opportuno per rinunciare alla preservazione vescicale. I dati rilevati in 236 pazienti osservati in un periodo di 30 anni sono stati sottoposti ad analisi multivariata.

2. Materiali e metodi

Dal gennaio 1976 al dicembre 2005, 236 pazienti affetti da uroteliomi vescicali T1G3, sono stati trattati conservativamente con TUR e terapia endovesicale adiuvante. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella **tabella I**. I tumori erano primitivi in 177 casi (75.0%) e singoli in 144 (61.0%).

Tabella I: Caratteristiche dei 236 pazienti

Età (anni)	Mediana 69	Range: 31-88
<70 anni	128	54.2%
≥ 70 anni	108	45.8%
Tumori	N	%
Primitivi	177	75.0%
Recidivi	59	25.0%
Singoli	144	61.0%
Multipli	92	39.0%
Terapia adiuvante	N	%
MMC/EPI	106	44.9%
BCG	85	36.0%
(Epi, DXR, MMC)	38	16.1%
Nessuna terapia	7	3.0
re-TUR	N	%
Si	51	21.6%
no	185	78.4%

MMC=mitomicina C, EPI = epirubicina, DXR=doxorubicina

Sebbene non sia stata condotta una revisione centralizzata degli esami istologici, l'esame è stato condotto, in tutti i casi, da due esperti anatomopatologi e doveva dimostrare infiltrazione della lamina propria e muscolare indenne. Non è stata invece introdotta alcuna distinzione sul livello di infiltrazione della lamina propria.

Sono stati esclusi da un approccio conservativo pazienti con precedente urotelioma T1G3, precedente o concomitante Tis, positività citologica ottenuta entro un mese dalla TUR, lesioni di dimensioni superiori a 3 cm e/o in numero superiore a 3.

Sono stati pure esclusi pazienti con infezione cronica delle vie urinarie o già sottoposti a radioterapia o chemioterapia sistemica o a precedente terapia endovesicale con BCG o trattati con antiblastici per via endovesicale negli ultimi 12 mesi. I pazienti affetti da tumori multipli sono stati sottoposti a biopsie vescicali multiple comprendenti biopsie dell'uretra prostatica e sono stati esclusi in caso di displasia o Tis. La re-TUR entro 4-6 settimane è diventata di routine presso il nostro reparto dal 2000 e solo gli ultimi 51 pazienti (21.6%) presentavano un esito istologico dopo re-TUR negativo o confermate un urotelioma NMI.

Dopo 14-30 giorni dalla TUR i pazienti sono stati sottoposti a terapia endovesicale adiuvante. L'associazione sequenziale di epirubicina e mitomicina, è stata adottata in 106 pazienti (44.9%), altri antiblastici in 38 (16.1%) ed immunoterapia con BCG in 85 (36%) con uno schema di mantenimento di un anno, a ritmo mensile nella terapia antiblastica e con 3 instillazioni settimanali a 3,6 e 12 mesi nel BCG. Tutti i pazienti hanno eseguito ogni 3 mesi citologia urinaria, cistoscopia e biopsia di ogni lesione vescicale sospetta. In caso di recidiva superficiale (Ta-T1) è stata ripetuta la TUR ed il mapping vescicale seguiti da successiva terapia endovesicale per la durata complessiva di un anno. Sono stati esclusi dallo studio i casi di recidiva T1G3, Tis o progressione (>T1).

2.1 Analisi Statistica

Nell'analisi statistica sono stati considerati l'età del paziente, la storia naturale, la molteplicità del tumore e la terapia adiuvante adottata dopo TUR, l'esito della cistoscopia a 3 e 6 mesi, la recidiva e la progressione dopo l'iniziale approccio conservativo.

Recidiva, progressione e sopravvivenza sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier e le differenze tra i sottogruppi sono state analizzate usando il log rank test. Si è proceduto ad un'analisi della sopravvivenza complessiva (indipendentemente dal motivo del decesso, non

disponendo di dati sufficienti e affidabili sull'esatta causa di morte) censurando all'ultimo follow-up i pazienti non deceduti. Lo stesso metodo è stato utilizzato anche per l'analisi del tempo libero da recidiva e da progressione. Le distribuzioni delle variabili sono state analizzate con l'ausilio del test X^2 di Pearson (Chi-Square test) e del test esatto di Fisher (p-value). Per misurare l'associazione tra le caratteristiche dei pazienti si è calcolato il coefficiente Φ ottenuto dalla statistica X^2 di Pearson.

Sui dati ottenuti è stata condotta un'analisi multivariata del rischio di recidiva, progressione e mortalità considerando la pregressa storia clinica, la molteplicità delle neoplasie e il tipo di terapia adiuvante adottata dopo TUR e sono state stimate, con un intervallo di confidenza del 95%, le odds ratio aggiustate dagli effetti di tutte le variabili considerate (Multivariate Adjusted OR; 95% CI).

3. Risultati

I risultati sono mostrati nella **Tabella II**.

Durante un periodo di osservazione di oltre 30 anni, 25 pazienti (15.2%) sono stati persi al follow-up dopo un periodo medio di 41 mesi. La sopravvivenza libera da recidiva a 1, 3 e 5 anni è stata rispettivamente del 71%, 55.6% e 45%. Trentatré pazienti (28.4%) hanno presentato recidiva T1G3. In altri 11 pazienti (9.5%) si è manifestato un Tis asincrono. L'intervallo medio tra la TUR e la prima recidiva è risultato pari a 11 mesi. Il tasso di recidiva varia dal 34% al 60% in relazione alle caratteristiche neoplastiche con una sopravvivenza mediana libera da recidiva pari a 47 mesi. Il tasso libero da recidiva a 5 anni è risultato pari al 45%, ed ha mostrato una considerevole variazione in relazione alla precedente storia clinica ($p=0.05$) alla molteplicità ($p=0.0007$) del tumore e alla terapia adiuvante eseguita (**Figura 1**). Le **tabelle III e IV** mostrano i risultati dell'analisi statistica. Un significativo beneficio in termini di tasso libero da recidiva è emerso a favore dell'immunoterapia con BCG rispetto alle altre forme di terapia endovesicale adiuvante ($p<0.0001$).

Venticinque pazienti (10.6%) hanno mostrato progressione e 15 (6.4%) sono stati sottoposti a cistectomia. L'intervallo mediano di tempo tra la TUR e la progressione è stato pari a 12 mesi. La sopravvivenza media libera da progressione è risultata 131 mesi, pari all'87.8% a 5 anni. Sei pazienti in progressione sono stati sottoposti a cistectomia, 2 a radioterapia e 6 solo a TUR con finalità palliativa in considerazione delle severe comorbilità in 3 e della presenza di lesioni

metastatiche nei rimanenti 3 pazienti. I numeri non consentono comunque di raggiungere un potere statistico sufficiente per dimostrare una differenza significativa in termini di progressione in relazione alle caratteristiche del tumore o alla terapia adiuvante adottata.

Sono deceduti 32 pazienti (13.6%), dei quali 14 (5.9%) per sicura causa neoplastica vescicale, mentre dei rimanenti 18 la causa specifica di decesso non è nota malgrado 10 di essi avessero una malattia in progressione. La sopravvivenza globale mediana è risultata pari a 167 mesi (**Figura 2**), con una sopravvivenza specifica a 5 anni pari al 85.7%. Dieci pazienti, dopo un intervallo di tempo mediano dalla TUR pari a 22.8 mesi, sono stati

sottoposti a cistectomia, 6 per progressione, 3 per tumore T1G3 recidivante, una per Tis diffuso e l'ultima per vescica cronica retratta secondaria a terapia endovesicale con mitomicina C, manifestatasi 56 mesi dopo la TUR. E' stata preservata la vescica in 195 (82.6%) pazienti con una sopravvivenza media pari a 119 mesi. I tumori multipli (p= 0.009) e/o recidivi (p= 0.002) sono risultati caratterizzati da una più elevata mortalità (**Tabella III, Figura 3**).

Non solo la progressione (p=0.009) ma anche la recidiva (p<0.0001) in corso di approccio conservativo, di qualsiasi grado e stadio, inficia severamente la sopravvivenza dei pazienti con uroteliomi T1G3 (**Tabella 4, Figura 4**).

Tabella II Fato dei 236 pazienti trattati conservativamente

EVENTO	N	%	Intervallo mediano dalla TUR (mesi)	Range (mesi)	Note
Recidiva	116	49.2	11	3 - 240	Ta 38 (32.7%) - T1 47 (40.5%) - T1G3 33 (28.4%) - Tis 11 (9.5%)
Progressione	25	10.6	14	4 - 149	
Cistectomia	15	6.4	19	4 - 102	Progressione: 11 recidiva T1G3: 3 Vescica retratta: 1
Decesso	32	13.6	46	4 - 167	Ca. vescicale, 14 (5.9%)

Tabella III Analisi statistica

Variabile Dipendente	Variabile Indipendente	Analisi bivariata	
		χ^2 -Test (p-value)	Analisi multivariata Adjusted OR (95% CI)
RECIDIVA (N=236)	ETÀ < 70 vs ETÀ' ≥ 70*	0.291	1.00 (0.98-1.03)
	RECIDIVO vs PRIMITIVO	0.473	0.91 (0.47-1.78)
	MULTIPLO vs SINGOLO	0.012	2.20 (1.23-3.94)
PROGRESSIONE (N=116)	ETÀ < 70 vs ETÀ' ≥ 70	0.646	0.99 (0.94-1.04)
	RECIDIVO vs PRIMITIVO	0.090	2.04 (0.75-5.58)
	MULTIPLO vs SINGOLO	0.128	1.76 (0.68-4.56)
MORTALITA' (N=236)	ETÀ < 70 vs ETÀ' ≥ 80	0.047	1.07 (1.01-1.12)
	RECIDIVO vs PRIMITIVO	0.002	3.12 (1.26-7.70)
	MULTIPLO vs SINGOLO	0.009	2.02 (0.84-4.88)

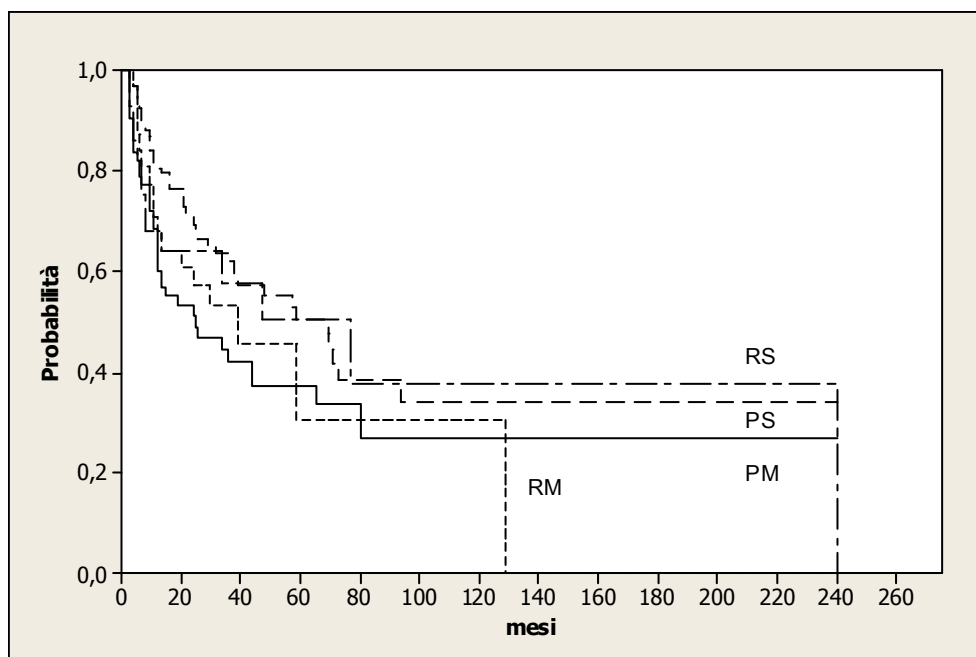
*Nell'analisi multivariata l'età è una variabile continua

Tabella IV Analisi statistica (MMC=mitomicina C, EPI = epirubicina)

Variabile Dipendente	Variabile Indipendente	Analisi bivariata	Analisi multivariata
		χ^2 -Test (p-value)	Adjusted OR (95% CI)
RECIDIVA (N=236)	Chemioterapia vs BCG	0.057	1.67 0.96 2.89
	EPI vs EPI +MMC vs BCG	<0.0001	6.88 (2.65-17.83) 1.08 (0.60-1.96)
PROGRESSIONE (N=116)	Chemioterapia vs BCG	0.393	1.32 (0.45-3.87)
	EPI vs EPI +MMC vs BCG	0.662	1.21 (0.33-4.48) 1.38 (0.43-4.39)
	Cistoscopia positiva a 3 mesi	0.775	0.81 (0.12-5.38)
	Cistoscopia positiva a 6 mesi	0.958	0.67 (0.18-2.46)
MORTALITA' (N=236)	Chemioterapia vs BCG**	0.002	4.70 (1.48-14.89)
	EPI vs EPI +MMC vs BCG	<0.0001	8.69 (2.28-33.09) 3.51 (1.05-11.77)
	Progressione vs non progressione	0.009	1.36 (0.44-4.20)
	Recidiva vs non recidiva	<0.0001	3.52 (1.22-10.16)
	Cistoscopia positiva a 3 mesi	0.174	1.34 (0.26-7.02)
	Cistoscopia positiva a 6 mesi	0.02	2.01 (0.69-5.89)

Mantel-Haenszel-Cochran (MHC) test per l'età del paziente: p-value: **0.003 (cut-off 65 y.rs), **0.004** (cut-off 70 y.rs), **0.003** (cut-off 75 y.rs), **0.003** (cut-off 80 y.rs). Il p-value significativo indica che l'associazione tra il trattamento e la risposta è indipendente dall'età del paziente

Figura 1: Tempo libero da recidiva in relazione alla molteplicità ed alla storia naturale del tumore T1G3



PS:	116	78	34	23	13	9								
PM:	61	30	18	17	5									
RS:	28	18	10	8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1
RM:	31	19	7	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1

P=Primitivo, R= Recidiva, S= Singolo, M= Multiplo

Tasso libero da recidiva a 5 anni:

PS: 50.5%
 PM: 37.1%
 RS: 50.5%
 RM: 30.4%

Tasso libero da recidiva a 1 anno:

PS: 80.3%
 PM: 60.2%
 RS: 67.9%
 RM: 67.7%

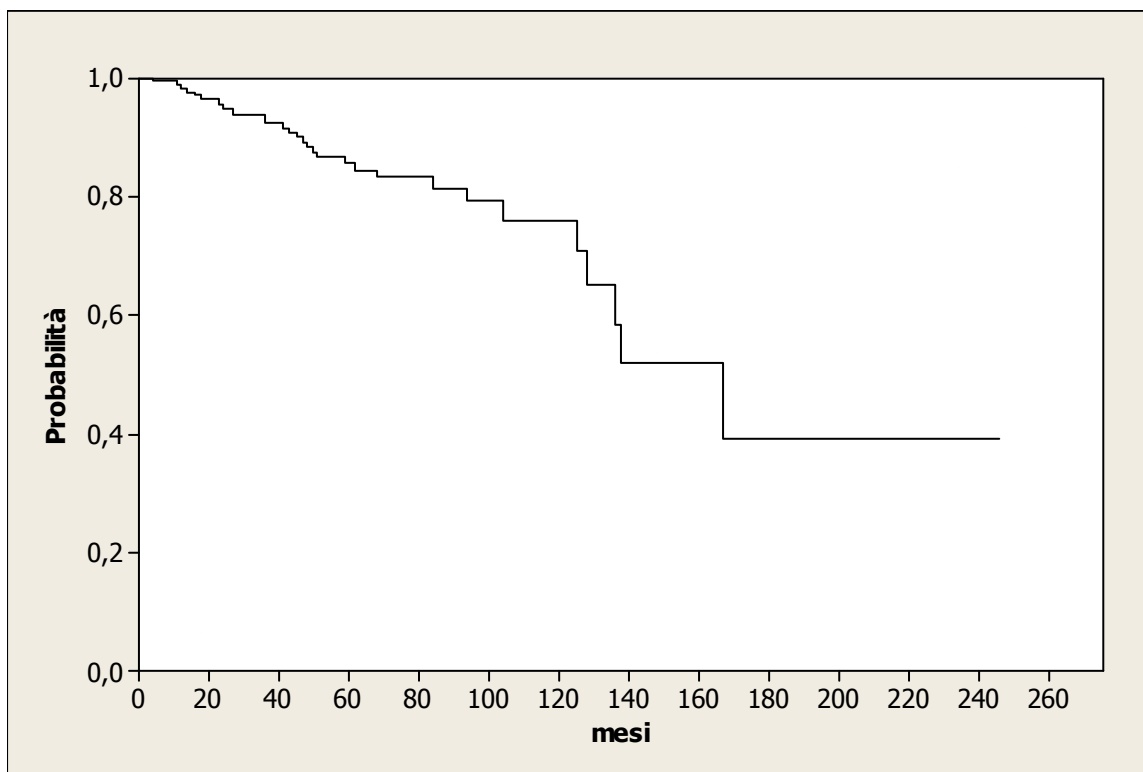
Tasso libero da recidiva a 3 anni:

PS: 62.0%
 PM: 42.0%
 RS: 57.7%
 RM: 53.3%

Tempi Mediani liberi da recidiva:

PS: 69 mesi
 PM: 25 mesi
 RS: 77 mesi
 RM: 39 mesi

Figura 2: Sopravvivenza globale



N:	236	191	137	83	67	36	25	10	9	4
----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

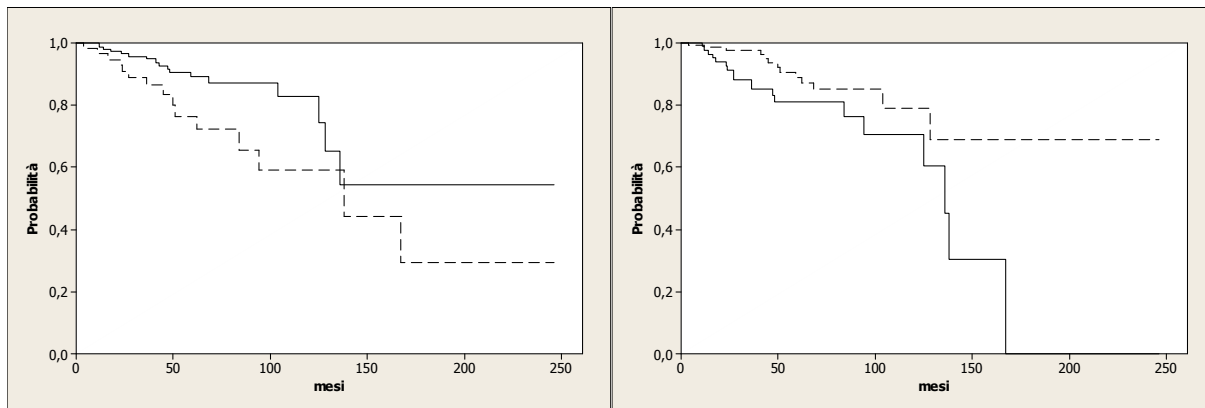
Tasso di sopravvivenza a 5 anni: 85.7%

Tasso di sopravvivenza a 3 anni: 92.4%

Tasso di sopravvivenza a 1 anno: 98.2%

Tempo mediano di sopravvivenza: 167 mesi

Figura 3 Sopravvivenza globale



P: 177 82 50 6
R: 59 24 94 4 3

S: 144 64 42 8
M: 92 44 13 3 1

a

b

Figure 2a

Primitivo _____
Recidivo - - - - -

Log-Rank p=0.023

Tasso di sopravvivenza a 5 anni:

P: 89.1% R: 76.5%

Tasso di sopravvivenza a 3 anni:

P: 94.4% R: 86.4%

Tasso di sopravvivenza a 1 anno:

P: 98.8% R: 96.5%

Tempo mediano di sopravvivenza:

P: NO R: 138 mesi

Figure 2b

Singolo - - - - -
Multiplo _____

Log-Rank p=0.015

Tasso di sopravvivenza a 5 anni:

S: 89.0% M: 81.2%

Tasso di sopravvivenza a 3 anni:

S: 97.6% M: 85.0%

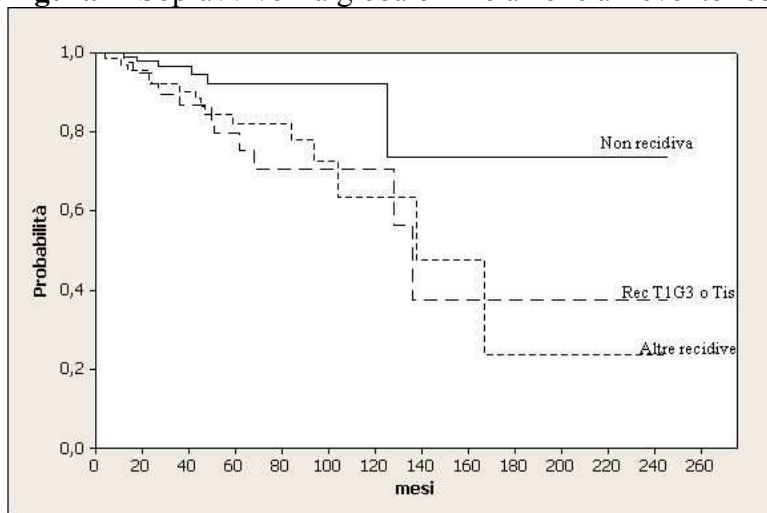
Tasso di sopravvivenza a 1 anno:

S: 98.5% M: 97.6%

Tempo mediano di sopravvivenza:

S: NO M: 136 mesi

Figura 4 Sopravvivenza globale in relazione all'evento recidiva



Recidiva T1G3 o Tis:

44 38 31 23 16 16 16 3

Recidiva altro:

72 63 50 34 21 14 8 4 2

Non recidiva:

120 96 69 41 41 41 41 5

Log-Rank p=0.0040

4. Discussione

Il comportamento biologico dei tumori T1G3 è imprevedibile ed i risultati a lungo termine dipendono dalla scelta del trattamento più appropriato e dalla accurata selezione dei pazienti. La scelta più difficile è tra cistectomia immediata o trattamento conservativo. Il primo fine della terapia dei tumori T1G3 è ridurre la mortalità assicurando nello stesso tempo minima morbilità ed adeguata qualità di vita.

Un iniziale approccio conservativo non è però applicabile a tutti i tumori T1G3.

Alcuni Autori, disponendo di un periodo di osservazione prolungato, riportano come il fato dei pazienti trattati conservativamente sia comunque inficiato in maniera rilevante malgrado la terapia con BCG. La sopravvivenza di questi pazienti dimostra infatti un progressivo declino con una mortalità a dieci anni superiore al 30% (6-8). Cookson et al (6) riportano progressione e decesso rispettivamente nel 54% e nel 34% dei pazienti affetti da tumori T1G3 sottoposti ad immunoterapia con BCG. Quest'ultima sarebbe infatti capace di prevenire a breve termine la recidiva ma non di migliorare la sopravvivenza. In effetti gli studi, quale la metanalisi già menzionata (9), che suggeriscono l'efficacia del BCG nel prevenire la progressione dei tumori a rischio, non includono un numero adeguato di tumori T1G3. In questa categoria di pazienti una seconda TUR si impone per escludere dal trattamento conservativo quei pazienti sottostadiati dalla prima TUR e destinati perciò alla progressione locale e al decesso (11-12). Un limite del nostro studio è senza dubbio il fatto che non tutti i pazienti sono stati sottoposti a re-TUR. Però tutti i pazienti dovevano presentare negatività citologica prima dell'inizio di un trattamento conservativo e tutti i pazienti con citologia o lesioni vescicali sospette a tre mesi sono stati sottoposti a mapping e TUR. La bassa incidenza di recidiva a tre mesi registrata nel presente studio è verosimilmente risultato dei criteri di selezione adottati. Ad oggi, in assenza di markers affidabili, l'identificazione nell'ambito dei tumori T1G3 dei pazienti a maggior rischio di progressione è affidata prevalentemente a criteri clinici (13). Un approccio conservativo è stato proposto solo per pazienti attentamente selezionati (4-10). Se consideriamo la nostra esperienza, l'83% dei pazienti sopravvivono con una vescica indenne ad una mediana di 102 mesi. Questa sopravvivenza è paragonabile a quella ottenuta dalla cistectomia in pazienti non selezionati. Malgrado la nostra casistica comprendesse anche pazienti con tumore multiplo o recidivante è emersa comunque l'efficacia del BCG non solo nel

prevenire la recidiva ma anche nel migliorare la sopravvivenza. Occorre sottolineare che in tutti i pazienti è stato adottato un regime di mantenimento di un anno. L'analisi statistica ha dimostrato come fattori prognostici negativi per la sopravvivenza del paziente, seppur selezionato, siano la molteplicità e la pregressa storia clinica. Il tipo di terapia endovescicale adiuvante adottata è emersa quale variabile indipendente e statisticamente rilevante con un netto beneficio a favore del BCG.

Altro aspetto rilevante del presente studio è che non solo la progressione ma anche la recidiva, di qualsiasi grado e categoria T, in corso di terapia conservativa con BCG rappresenta un fattore inficiante la sopravvivenza. La cistectomia immediata sembra pertanto imporsi nei pazienti che recidivano dopo BCG. I nostri dati concordano con Raj et al (15) che in uno studio retrospettivo ha rilevato una prognosi migliore nei pazienti sottoposti a cistectomia al momento della recidiva e prima che si manifesti progressione locale. In tal senso la nostra analisi potrebbe rappresentare la soluzione al dilemma del "too early - too late". La cistectomia dovrebbe essere indicata alla prima recidiva in corso o dopo trattamento conservativo con BCG (3,14-17).

5. Conclusioni

L'iniziale approccio conservativo rappresenta, in pazienti selezionati affetti da urotelioma vescicale T1G3, una scelta terapeutica appropriata, considerando la sopravvivenza e la qualità di vita come fine principale della terapia. In questi pazienti l'immunoterapia con il BCG è capace di apportare un beneficio in termini di sopravvivenza. La pregressa recidività e la molteplicità sono fattori che inficiano sensibilmente la sopravvivenza anche in pazienti selezionati che, perciò, devono essere adeguatamente informati sul rischio del trattamento conservativo. La recidiva dopo un iniziale approccio conservativo con BCG, di qualsiasi grado e categoria, rappresenta un dato prognostico fortemente negativo che impone il ricorso alla cistectomia senza ulteriore indugio.

Bibliografia

- [1] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis Let 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.* 49:466;2006.
- [2] Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 151:31;1994
- [3] Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC et al: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 76: 833,1995
- [4] Malavaud B: T1G3 Bladder Tumours: The Case for Radical Cystectomy. *Eur Urol* 45:406;2004
- [5] Davis JW; Sheth SI; Doviak MJ; Schellhammer PF: Superficial bladder carcinoma treated with bacillus calmette-guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year followup *J Urol.* 167:494;2002
- [6] Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 158:62;1997
- [7] Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, Daricello G, Allegro R, Pavone-Macaluso M: TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 bladder tumors: Recurrence, progression and survival in 137 selected patients followed up to 20 years. *Eur. Urol.* 45:730;2004
- [8] Shanin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE: A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary Stage T1 Grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J. Urol.* 169:96;2003
- [9] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL: 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.* 168:1964;2002
- [10] Gattegno B: T1G3 bladder cancer: Conservative Management or Cystectomy? *Eur Urol* 45:399;2004
- [11] Herr HW, Donat SM; Dalbagni G: Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 177:75;2007
- [12] Herr HW: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus calmette-guerin therapy *J. Urol.* 174, 2134, 2005
- [13] Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H et al: Management of stage T1 tumors of the bladder: international consensus panel. *Urol.* 66: 108;2005 Denzinger S, Fritsche HS, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M: Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 53 :146; 2008
- [15] Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM; Bocher BH, Vickers AJ et al: Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer *J. Urol.* 177:1283;2007
- [16] Nieder AM, Simon MA, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS: Radical cystectomy after Bacillus Calmette-Guerin for High risk Ta, T1 and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation. *Urol.* 67:737;2006
- [17] Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol* 2004;172:70–5.