

TUMORE VESCICALE SUPERFICIALE

1. Introduzione

1a. epidemiologia e fattori di rischio

1b. anatomia patologica

1c. diagnosi e follow-up

2. Classificazione

2a. classificazione TNM

2b. grading (WHO 1973-ISUP 1998)

2c. classi di rischio per recidiva e progressione

3. Approcci terapeutici

3a. trattamento endocavitario

3b. Linee Guida Europee 2008

1. Introduzione

Il carcinoma della vescica, in costante aumento nei Paesi industrializzati, rappresenta la più comune neoplasia del tratto urinario ed è la quinta causa di neoplasia nel mondo. Rappresenta il 6.6% dei tumori nell'uomo (4.1% delle morti per cancro) e il 2.1% nella donna (1.8%), con un rapporto M:F = 3.8:1. L'età media alla diagnosi è di 65 anni; approssimativamente il 70-80% si presenta come malattia confinata alla mucosa (Ta, CIS) o alla sottomucosa (T1). [1] Solo il 15-20% è muscolo-invasivo, il 10% metastatico.

1a .Epidemiologia e fattori di rischio

Globalmente, l'incidenza del carcinoma di vescica varia notevolmente in base all'area geografica considerata. Il maggior tasso di incidenza lo si osserva in Europa, Nord America ed Egitto, mentre nei Paesi Asiatici l'incidenza più bassa. [2] In Europa i Paesi Occidentali e Meridionali sono quelli maggiormente interessati da tale neoplasia, seguiti dal Nord Europa. I Paesi Europei a minor incidenza sono invece quelli dell'Est (14.7 negli uomini e 2.2 nelle donne). [3]

In Italia, la stima della incidenza del carcinoma vescicale è di 14000 nuovi casi negli uomini e 3000 nelle donne.[4,5] L'incidenza di circa quattro volte più elevate negli uomini rispetto alle donne può essere in parte spiegata con la maggiore diffusione del fumo di sigaretta nel sesso maschile e con la più frequente esposizione professionale[6]

Tra i fattori di rischio troviamo sia agenti chimici professionali sia agenti extra-professionali; fra tutti, fumo di sigaretta ed esposizione lavorativa rappresentano i fattori maggiormente coinvolti. [8,9] Le amine aromatiche, per esempio la benzidina, la 2-naftilamina e il 4-aminobifenile, usate nell'industria chimica, della gomma e delle vernici, sono ben note per il ruolo che rivestono nella cancerogenesi vescicale in soggetti professionalmente esposti. [10] In particolare la 2-naftilamina ha dimostrato di aumentare l'incidenza del cancro della vescica di 20-100 volte. Anche gli idrocarburi policiclici aromatici, usati nelle industrie dell'alluminio, del carbone e dai lattonieri sono associati allo sviluppo della neoplasia vescicale. [11]. Le amine aromatiche vengono attivate a livello epatico tramite le reazioni di N-idrossilazione e di coniugazione, attraverso il circolo ematico giungono alla vescica ove sono liberati gli N-idrossiderivati che possono generare specie reattive elettrofile responsabili della formazione di addotti del DNA. La deattivazione degli N-idrossiderivati avviene mediante N-acetilazione: esistono due forme dell'isoenzima che catalizzano questa reazione (NAT1 e NAT2) differenti tra loro per la velocità di acetilazione e per la localizzazione prevalente. E' stato dimostrato che la presenza del fenotipo NAT1 (acetilatore lento) a livello dell'urotelio è strettamente correlata con il livello di addotti del DNA e che il rischio di sviluppare neoplasia vescicale è molto più elevato negli individui con l'isoenzima lento.

Tra i fattori di rischio extra lavorativi, un ruolo di primaria importanza è svolto dal fumo di tabacco; i fumatori hanno un rischio di sviluppare carcinoma della vescica da 2 a 4 volte maggiore

rispetto alla popolazione normale.[12] L'associazione fra fumo di tabacco e neoplasia vescicale aumenta proporzionalmente con numero di sigarette fumate e profondità d'inalazione del fumo. [13] Numerose ricerche hanno evidenziato che le amine aromatiche contenute nel fumo di tabacco, in particolar modo il 4-aminobifenile, sono responsabili dell'azione cancerogena.

Altri fattori di rischio extralavorativi sono l'impiego eccessivo di analgesici contenenti fenacetina, l'utilizzo di ciclofosfamide [14], l'esposizione a trattamento radiante. [15] Va inoltre ricordato il ruolo svolto dalle infezioni parassitarie da Schistosoma Aematobium, frequenti in Medio Oriente e in Egitto, che incrementano l'incidenza di carcinoma squamo-cellulare in questi paesi.

Esiste una correlazione fra neoplasia vescicale e dieta. In particolare, un ridotto consumo di frutta e verdure può associarsi all'insorgenza della neoplasia.[16] E' stato inoltre dimostrato che aglio[17] e vitamina A [18] esercitano un effetto protettivo.

La forma famigliare di carcinoma vescicale è un'entità decisamente rara [2]. Tuttavia si osserva un aumentato rischio di sviluppare la neoplasia nei soggetti con storia famigliare positiva, in particolare nei soggetti con parenti di primo grado affetti che hanno sviluppato la malattia all'età di 60 anni o prima [19]

1b. Anatomia Patologica

Il 90-95% dei tumori vescicali ha origine dall'epitelio di transizione; i tumori a cellule squamose (cheratinizzate) rappresentano il 3%, gli adenocarcinomi il 2%, i tumori a piccole cellule (con sindromi paraneoplastiche) meno dell'1%. Vi sono poi alcuni tumori che presentano un aspetto istologico a cellule ad anello con castone.

Nelle neoplasie vescicali è fondamentale differenziare due gruppi: quelle superficiali (Carcinomi Superficiali Non-Muscolo Invasivi o NMIBC) e quelle infiltranti la tonaca muscolare. Il 75% dei tumori ha un'estensione superficiale (mucosa e sottomucosa), il 20% ha invaso la muscolare, il 5% ha dato luogo a metastasi. Nell'ambito delle lesioni superficiali, il più frequente aspetto istologico dei tumori a cellule di transizione è quello del tumore papillare a basso grado di malignità, che si sviluppa da un peduncolo centrale. Esistono poi delle forme rare, sia epiteliali che non. Fra le prime vi sono adenomi villosi, tumori carcinoidi, carcinosarcomi, melanomi; le seconde comprendono feocromocitomi, linfomi, coriocarcinomi e vari tumori mesenchimali.

La vescica può anche essere coinvolta, come estensione diretta, dai carcinomi di prostata, cervice uterina e retto. Le più comuni metastasi a distanza, in ordine di frequenza sono: melanoma, linfoma, stomaco, mammella, rene polmone, fegato.

1c. Diagnosi e follow up

Una diagnosi precoce, associata ad una corretta stadi azione, sono essenziali per determinare la strategia di trattamento più appropriata, basata sul rischio di recidiva e di progressione[2]

L'ematuria, capricciosa e monosintomatica, è il più comune sintomo d'esordio nei pazienti con neoplasia vescicale. Irritazione, disuria o urgenza minzionale possono essere associati alla presenza di CIS.[1] Dolore pelvico, al fianco, o sintomi da ostruzione ureterale possono essere presenti nei casi di malattia avanzata.

L'algoritmo diagnostico di fronte ad un paziente con ematuria prevede come primo passo l'esecuzione di un'ecografia dell'apparato urinario. L'ecografia consente di caratterizzare masse renali, evidenziare eventuale idronefrosi e neoformazioni aggettanti nel lume vescicale[1]. All'ecografia fanno seguito citologia urinaria e uretrocistoscopia con biopsia o resezione della lesione. L'esame citologico delle urine ha elevata specificità e sensibilità per le lesioni ad alto grado, mentre la sensibilità per le lesioni di basso grado è decisamente ridotta [1]. In virtù di questa considerazione, qualora la cistoscopia risulti negativa, non si può escludere la presenza di carcinomi di basso grado[1], mentre un risultato positivo è indicativo di un tumore di alto grado, con una specificità prossima al 90%.

Il gold standard nella diagnostica delle neoplasie superficiali è l'uretrocistoscopia, accompagnata da resezione trans-uretrale della lesione ed esame istologico del materiale prelevato. L'obiettivo

della TUR nei carcinomi TaT1 è fare una diagnosi corretta e rimuovere tutte le lesioni visibili.[1] Una TUR completa è fondamentale per la prognosi del paziente.[20]. Il rischio post TUR è di lasciare in sede tumore residuo[20,21] e di sottostadiare la lesione. Per tali ragioni, la maggior parte degli autori raccomanda una seconda resezione da due a sei settimane dopo la prima TUR[1,21]

Qualora si renda necessaria la stadiazione della neoplasia, le indagini più appropriate sono ecografia addominale e TC con mezzo di contrasto.

In virtù del rischio di recidiva e progressione questi pazienti necessitano di un attento follow-up mediante cistoscopia, la cui durata varia in base al grado di rischio [22]. La seguente tabella riporta le raccomandazioni ad eseguire le cistoscopie di controllo in base alla classe di rischio del paziente[1]:

LOW RISK

Cistoscopia al 3° mese. Se negativa, una successiva al 9° mese. Proseguire con controllo annuale per 5 anni

HIGH RISK

Cistoscopia e citologia urinaria al 3° mese. Se negative, ripeterle ogni tre mesi per i successivi 2 anni, ogni quattro mesi il 3° anno, ogni sei mesi il 4° e 5° anno. Dopo il 5° anno procedere con controlli annuali

INTERMEDIATE RISK

Schema di follow up con citologie e cistoscopie da adattare in base alle caratteristiche individuali del paziente e della lesione

2. Classificazione

2a. Classificazione TNM

Ta: confinato all'urotelio, con configurazione papillare, senza penetrare nella lamina propria.

T1: genera dall'urotelio ma penetra la membrana basale invadendo la lamina propria.

Tis: è un carcinoma high-grade (anaplastico) confinato all'urotelio, con una configurazione piatta non-papillare. Può essere locale o diffuso; può essere non visibile oppure apparire come mucosa arrossata e vellutata, a volte leggermente rilevata.

- STADIO 0a: Ta N0 M0

- STADIO 0b: Tis N0 M0

- STADIO I: T1 N0 M0

- STADIO II: T2a N0 M0, T2b N0 M0

- STADIO III: T3a N0 M0, T3b N0 M0, T4a N0 M0

- STADIO IV: T4b N0 M0, ogni T N1 M0, ogni T N2 M0, ogni T, N3 M0, ogni T ogni N, M1

2b. WHO 2004

Fino al 2004, la classificazione utilizzata per le neoplasie vescicali non muscolo-invasive era la WHO 1973, che prevede quattro categorie: papilloma, grado 1, grado 2, grado 3. La principale ragione che ha spinto all'elaborazione di una nuova classificazione è stata la necessità avere una definizione chiara dei tre gradi proposti dalla WHO 1973, in particolare G2.[23]

La nuova classificazione WHO/ISUP 2004 suddivide le neoplasie papillari uroteliali in 4 tipi: papilloma, neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità (PUNLMP), carcinoma a basso grado e carcinoma ad alto grado, con una descrizione dettagliata dei criteri architetturali e

citologici su cui tale classificazione si basa. Quando le lesioni presentano eterogeneità di grado, vengono classificate in base al grado più alto presente. [24]

WHO 1973

WHO 2004

Grade 1: well differentiated

Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)

Low-grade papillary urothelial carcinoma

Grade 2: moderately differentiated

High-grade papillary urothelial carcinoma

Grade 3: poorly differentiated

La sola definizione di papilloma è rimasta immutata nelle due classificazioni, per le altre categorie non vi è corrispondenza diretta. La WHO 2004 introduce inoltre il nuovo termine neoplasie papillari uroteliali a basso potenziale di malignità (PUNLMP), indicando lesioni neoplastiche caratterizzate da bassa atipia.

2c. Classi di rischio

I pazienti con NMIBC (carcinoma di vescica non muscolo invasivo) possono essere suddivisi in tre gruppi per quanto riguarda il rischio di sviluppare recidiva e progressione:

. LOW RISK: TaG1 monofocale, <3 cm, prima diagnosi.

. INTERMEDIATE RISK: TaG1 plurifocale, TaG2, T1G1, T1G2 monofocale, TaG3 monofocale.

. HIGH RISK: T1G2 plurifocale, TaG3 plurifocale, T1G3, CIS.

Tabella. EORTC risk table

La tabella [22] mostra le variabili utilizzate per calcolare la probabilità di recidiva e progressione

TABELLE DI RISCHIO DI SYLVESTER

Richard Sylvester e i suoi collaboratori hanno studiato 2596 pazienti presi da 7 EORTC trials con carcinoma vescicale superficiale in stadio TaT1, seguiti dal 1979 al 1989, ponendosi i seguenti endpoints: studio del tempo della prima recidiva e del tempo di una eventuale progressione a uno stadio T2 o uno maggiore. Questa tabella espone le percentuali di recidiva e progressione in base al punteggio ottenuto considerando le sei variabili elencate nella EORTC risk table (tabella precedente): Tabella [1,22] Questo sistema di calcolo è stato adottato dall'EAU nella stesura delle linee guida sul trattamento del NMIBC

3. Approcci terapeutici

Il trattamento del carcinoma di vescica dipende dallo stadio della lesione e dal reperto anatomopatologico. Le forme muscolo-invasive richiedono terapia chirurgica (cistectomia radicale), le lesioni ad interessamento sistemico possono trarre giovamento da cure palliative volte a migliorare la qualità di vita del paziente.

Il trattamento dei pazienti con NMIBC si avvale invece di resezione endoscopica (TUR) e trattamento medico endocavitario. Numerosi trial clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia di una singola instillazione di chemioterapico entro 24 ore dalla TUR nel ridurre la percentuale di recidive [25,26] Tale approccio è quindi da preferire rispetto alla sola TUR in mono-terapia.

3a. Trattamento endocavitario

Il trattamento endocavitario può essere di tipo:

. CHEMIOTERAPICO_ gli agenti più comunemente utilizzati sono Mitomicina, Epirubicina, Doxorubicina e Gemcitabina.

. IMMUNOTERAPICO_ si basa sulla somministrazione endovesicale del Bacillo di Calmette-Guerin o BCG: un ceppo vivo attenuato del Mycobacterium Bovis. Il BCG, utilizzato inizialmente come vaccino anti tubercolare, è stato introdotto nella terapia del carcinoma di vescica negli anni '70 (Morales et al). Il trattamento con BCG è considerato attualmente il più efficace nel prevenire le recidive in NMIBC.[27]

La scelta fra i due possibili approcci (chemio o immunoterapico) dipende dal rischio che vogliamo ridurre: recidiva o progressione.[1] Diverse meta-analisi hanno dimostrato che un trattamento endovesicale adiuvante (chemioterapia o BCG) riduce le recidive.[28] Il rischio di progressione invece, nelle lesioni high risk, è ridotto dal BCG ma non dalla chemioterapia. [29,30] Nelle lesioni a basso rischio la prima scelta è rappresentata dalla chemioterapia, per via della minor tossicità.

L'elemento chiave nell'attività antitumorale del BCG è rappresentato dalla sua capacità di attivare una importante risposta immunitaria cellulo-mediata, tuttavia l'esatto meccanismo d'azione non è ancora noto [27]. La reazione immunitaria ha inizio con l'adesione del micobatterio all'urotelio, che determina la secrezione di citochine dalle cellule uroteliali. La quantità di citochine prodotte e la profondità d'infiltrazione della parete vescicale da parte di cellule immunocompetenti hanno rappresentato il razionale per definire sia la scheda di somministrazione che il protocollo di mantenimento. La prima dose intravesicale di BCG, determinata empiricamente, fu di 120 mg (dosaggio Frappier). Successivamente sono stati condotti altri studi, al fine di individuare un dosaggio inferiore altrettanto efficace ma con minori effetti collaterali. Pagano et al hanno dimostrato che la metà del dosaggio Pasteur (75mg) ha minor tossicità rispetto alla dose piena ma eguale efficacia.[4] Alla medesima conclusione è arrivato il gruppo di Mack, studiano efficacia e tossicità di un terzo di dose (30mg).[5] Dall'analisi della letteratura si apprende che le instillazioni di induzione iniziano almeno due settimane dopo la TUR, per garantire il tempo necessario alla riparazione dell'urotelio e ridurre quindi il rischio di effetti collaterali. La scheda di somministrazione del ciclo di induzione, scelta empiricamente da Morales et al e considerata attualmente lo standard, prevede 6 instillazioni di BCG, una a settimana per sei settimane. Bassi et al hanno testato uno schema di induzione con un intervallo fra una instillazione e quella successiva di due settimane. Il risultato è stata una riduzione degli effetti collaterali.[6] Esistono due situazioni in cui è consigliato ripetere il ciclo di mantenimento. La prima è in caso di recidiva a fine trattamento dopo un intervallo libero da malattia, la seconda è il persistere di CIS dopo il primo ciclo di induzione. Una percentuale variabile dal 40 al 60% dei pazienti non risponde neppure al secondo ciclo di induzione di sei settimane [30,31], in questo caso si parla di lesione refrattaria al trattamento con BCG.[32] La durata standard di ogni instillazione (o "dwell time") è di 1-2 ore, come proposto da Morales et al [33]; una riduzione del tempo di instillazione a 30 minuti può essere presa in considerazione nei pazienti che mostrano importanti effetti collaterali al BCG. La fase di induzione può essere seguita da uno schema di mantenimento, attualmente considerato fondamentale per garantire l'efficacia del trattamento con BCG. Lo schema di mantenimento infatti si è dimostrato essenziale nel prevenire la recidiva [29,30] Un regime di mantenimento con tre instillazioni settimanali al 3°, al 6° mese e successivamente ogni 6 mesi fino al terzo anno (schema di Lamm) è stato comparato alla sola induzione con BCG in 384 pazienti con NMIBC high risk [34] Nei pazienti sottoposti a schema di mantenimento è raddoppiato il tempo libero da malattia. Recenti meta-analisi di trial clinici randomizzati hanno ulteriormente sottolineato l'importanza del ciclo di mantenimento, che rende inoltre superiore il BCG alla Mitomicina. [35,36] Lo schema di mantenimento maggiormente utilizzato, nonché l'unico la cui efficacia è supportata da trial clinici randomizzati, è quello proposto da Lamm et al [37] che prevede instillazioni fino al terzo anno (al 3° e al 6° mese, successivamente ogni 6 mesi) Il principale problema associato alla terapia con BCG è rappresentato dagli effetti collaterali, che si distinguono in locali e sistemici. Il più comune effetto collaterale locale è rappresentato dalle cistiti BCG-indotte, caratterizzate da sintomatologia irritativa associata ad ematuria e urocolture negative. Pur essendo un quadro molto fastidioso per il paziente, la sintomatologia regredisce normalmente nell'arco di 48 ore e non è richiesta l'interruzione del trattamento.[38] L'interruzione del trattamento è invece richiesta in caso di

quadri clinici più severi, con comparsa di prostatiti granulomatose ed epididimo-orchiti.[38] Il più frequente effetto collaterale sistemico è rappresentato da un rialzo febbrile (<38.5°) associato a sintomi simil influenzali, che si risolvono con terapia antipiretica e fluidi. Una febbre persistente ed elevata è un reperto meno comune, di solito associato ad una infezione da BCG. Un raro e grave coinvolgimento sistemico è una forma di granulomatosi sistemica, associata a temperatura elevata e con possibile evoluzione in insufficienza multi organo. I casi di morte per BCG presenti in letteratura sono molto pochi, il più recente è quello relativo ad un uomo di 92 anni deceduto per sepsi da BCG.[39] E' stato indagato il possibile incremento di tossicità del BCG a seguito del ciclo di mantenimento. In accordo coi risultati ottenuti da un trial di fase tre dell'EORTC [40], si può oggi affermare che non vi è aumento della tossicità in corso di mantenimento e che gli effetti collaterali sono più frequenti nei primi sei mesi di trattamento. Parlando di efficacia terapeutica del BCG è necessario tenere in considerazione un altro fattore che può influenzare la risposta al trattamento: l'età del paziente. I pazienti anziani possono infatti essere meno responsivi al trattamento immunoterapico a causa di un deterioramento del sistema immunitario stesso che ne pregiudica la risposta.[27]

3b. Linee guida Europee (2008)

Le linee guida europee suggeriscono come trattamento dei NMIBC una resezione endoscopica della lesione seguita da una early sigle instillation (con Mitomicina C o Epirubicina o Doxorubicina) che dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti poiché di dimostrata efficacia. [25,26] Questo trattamento può essere considerato sufficiente nelle lesioni a basso rischio. La necessità in un ulteriore trattamento adiuvante dipende dalla prognosi del paziente. Lo schema adiuvante empirico post TUR prevede 6-8 instillazioni settimanali (ciclo di attacco o induzione) a distanza di 2-3 settimane dalla TUR, seguite da 1 instillazione mensile per 6 – 12 mesi (CICLO DI MANTENIMENTO). Non vi è ancora accordo in letteratura circa il dosaggio corretto del BCG. La scelta del farmaco da somministrare va fatta in base alla classe di rischio: la chemioterapia è indicata nei tumori a rischio intermedio, mentre il BCG nei tumori a rischio elevato.

BIBLIOGRAFIA

- [1] “EAU Guidelines on Non-Muscle_invasive Urothelial Carcinoma on the bladder”. Eur Urol 2008
- [2] Colombel M, Soloway M, Akaza H, Bohle A, Palou J, Buckley R, Lamm D, Brausi M, Witjes JA, Persad R. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. Eu Urol, 2008
- [3] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globcan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Cancer Base No.5, version 2.0. Lyon: IARCC Press, 2004.
- [4] Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milani C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. Eu Urol, 1995
- [5] Mack D, Holtl W, Bassi P, et all. The ablative effect of quarter dose of Bacillus Calmette-Guerin on a papillary marker lesion of the bladder. J Urol 2001.
- [6] Bassi P, Spinadin R, Carando R, Balta G, Pagano F. Modified induction course: a solution to side-effects? Eur Urol, 2000
- [7] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM., GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase no. 5, version 2.0. Lyon, France: IARCPress; 2004.
- [8] McCahy PJ, Harris CA, Neal E. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. Br J Urol 1997; 79:91-3
- [9] Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta analysis of epidemiologic studies. Cancer 2000; 89:630-9.

- [10] International Agency for Research on Cancer. Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42[suppl7]. Lyon, France: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1987
- [11] Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 199
- [12] Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol.* 2004;21:392-401.
- [13] Anthony J Alberg, James R. Hebert. *Cigarette smoking and Bladder Cancer: A new twist in an old saga?* Oxford University, 2009
- [14] Travis LB, Curtis LE, Glimelius B, et al. Bladder and Kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995
- [15] Kaldor JM, Day NE, KIttelmann B, et al. Bladder tumors following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer. *Am J Epidemiol*, 1984
- [16] Steinmanus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol*, 2000
- [17] Lamm DL, Riggs DR. The potential application of *Allium sativum* (garlic) for the treatment of bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2000
- [18] Kamat AM Lamm DL. Chemioprevention of bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2000 [19] Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*, 1994
- [20] Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester RJ, EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC Studies. *Eur Urol*, 2002
- [21] Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why. *Eur Urol*, 2004
- [22] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, 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;49:466–77.
- [23] Bas WG, van Rhijn, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, Witjes JA, Zlotta AR. Recurrence and progression of disease in non-muscle invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment. *Eu Urol* 2009
- [24] Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Netto GJ, Epstein JI. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: The 2004 WHO/ISUP classification system. *Path Int* 2010; 60: 1–8
- [25] Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009
- [26] Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and longterm followup. *J Urol* 1999
- [27] Gontero P, Bohle A, Malmstrom P-U, O'Donnell MA, Oderda M, Sylvester R, Witjes F. The role of Bacillus Calmette-Guerin in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eu Urol*, 2009
- [28] Malmstrom P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009
- [29] Sylvester RJ, van der Meijden AP, 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* 2002

- [30] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, 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
- [31] Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witijes JA, et al. High Grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 2005
- [32] Herr HW, Dalbagni G. Defining Bacillus Calmette Guerin refractory superficial bladder tumor. *J Urol*, 2003
- [33] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*, 1976
- [34] Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six week instillations necessary? *Eur Urol* 2000
- [35] Malmstrom P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Gue´rin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009
- [36] Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003
- [37] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, 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
- [38] Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006.
- [39] Heiner JG, Terris MK. Effect of advanced age on the development of complications from intravesical bacillus Calmette Guerin therapy. *Urol Oncol*, 2008.
- [40] Van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance bacillus Calmette-Guerin for TaT1 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