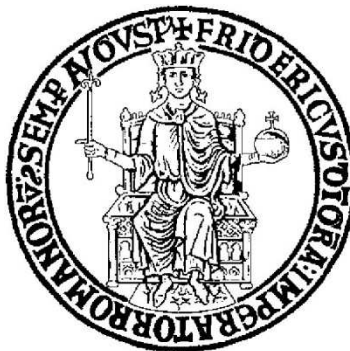


**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI EDERICO II  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE  
CHIRURGICHE E TECNOLOGIE  
DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE  
26° CICLO**



**TESI DI DOTTORATO**

**Resezione vescicale en-bloc con ausilio di ansa di  
Collins (ClebR) per un'accurata stadiazione del  
tumore vescicale non-muscolo invasivo (NMIBC)**

**RELATORE**

**CH.mo PROF**

**VINCENZO MIRONE**

**CANDIDATO**

**DOTT. LUIGI CASTALDO**

**ANNO ACCADEMICO 2013/2014**

## INTRODUZIONE

Il cancro della vescica è al 9° posto tra i tumori più frequenti negli uomini, con 273.858 nuovi casi/anno e 108.310 morti/anno nel mondo. Nelle donne, invece, il tumore della vescica è considerevolmente inferiore, con 82.699 nuovi casi/anno e 36.699 morti/anno nel mondo (1). In generale, i tassi di incidenza per tumore della vescica sono più elevati nei paesi industrializzati (e.g., nord America, Australia, Europa occidentale), mentre sono più bassi nei paesi orientali e nei paesi in via di sviluppo. Tra i paesi del Nord e sud Europa, l'Italia è al 2° posto dopo la Spagna con i più alti tassi di incidenza (tassi aggiustati per età sulla popolazione mondiale), rispettivamente di 29,8/100.000 uomini e 4,7/100.000 donne (1). Lo studio della mortalità per cancro della vescica (1970-2004), relativa a 27 paesi dell'Unione Europea, ha mostrato trend stabili in entrambi i sessi nel periodo 1980-1990, con tassi di mortalità di 7,0/100.000 uomini e 1,5/100.000 donne, che successivamente sono andati diminuendo del 16% e 12% rispettivamente negli uomini e nelle donne, raggiungendo, all'inizio del 2000, valori di mortalità di 6,0/100.000 uomini e 1,3/100.000 donne (2). Nel rapporto 2006 sull'incidenza e mortalità per i tumori in Italia (1998-2002), il tumore della vescica è risultato al 4° posto negli uomini, con il 9% del totale delle diagnosi tumorali, mentre nelle donne è all'11° posto con il 2,7%. In termini di mortalità ha rappresentato il 4,5% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e 1,7% nelle donne (3). I tassi di incidenza (calcolati sulla popolazione standard europea), sono di 70,7 casi di tumore della vescica per 100.000 uomini e 16,3 casi per 100.000 donne, per un totale di 15.987 nuovi casi negli uomini e 3.326 nelle donne. Mentre, per quanto riguarda la mortalità, nel 2002 ci sono stati 4.158 decessi negli uomini e 1.080 nelle donne. L'analisi dei tassi di incidenza, nel periodo 1998-2002, ha mostrato una certa omogeneità con un rapporto fra i valori più alti e quelli più bassi inferiore a 2. Inoltre, nel nostro paese, il tasso di incidenza, dopo una prima fase di crescita fino a metà degli anni novanta, sembra essersi

stabilizzato, mentre il tasso di mortalità è in costante diminuzione (3). Nell'analisi di questo dato occorre tenere conto del progressivo invecchiamento della popolazione, e del fatto che l'Italia è comunque uno tra i paesi Europei con il più elevato tasso di incidenza, pertanto ci dovremmo aspettare un aumento dei casi di tumore della vescica nei prossimi anni.

Attualmente esistono almeno 2,7 milioni di persone nel mondo con una storia di tumore della vescica (4)

Per quanto riguarda i fattori di rischio si è visto che esiste una corposa evidenza scientifica sul fatto che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di cancro della vescica. È stato stimato che il fumo di sigaretta è responsabile per il 50-65% di tumori della vescica nel maschio e nel 20-30% dei casi di tumore della vescica nelle donne (5;6).

Il fumo di sigaretta incrementa da 2 a 4 volte il rischio di sviluppare tumore della vescica rispetto ai non fumatori.

Il rischio di sviluppare tumore della vescica diminuisce con la cessazione del fumo di circa il 30% dopo 1-4 anni per arrivare a circa 60% dopo 25 anni senza mai però ritornare al livello di rischio dei non fumatori (6).

Analogamente è stato notato un aumento del rischio di tumore della vescica per trattamenti prolungati con analgesici contenenti fenacetina (7; 8; 9; 10; 11;12;13). Inoltre da numerosi studi si evince che in Europa circa il 5-10% dei tumori della vescica possano essere attribuiti all'esposizione occupazionale. C'è una forte evidenza di aumento del rischio di tumore della vescica per particolari esposizioni quali: amine aromatiche, idrocarburi policiclici aromatici, 4-aminobifenile, tetracloroetilene e benzopirene (14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22). Di contro numerosi studi hanno dimostrato una convincente evidenza di una riduzione del rischio di tumore della vescica per consumi elevati di verdura (23; 24; 25; 26; 27; 28;).

La radioterapia a carico degli organi pelvici incrementa il rischio di sviluppare il tumore della vescica.

Alle donne viene diagnosticato più frequentemente un tumore muscolo infiltrante della vescica rispetto agli uomini: 85 vs 51% rispettivamente.

Il sesso femminile ha un impatto significativamente negativo sulla sopravvivenza cancro specifica suggerendo 2 differenti fenotipi clinici (6)

In tabella 1 sono stilate le conclusioni delle linee guida europee sull'epidemiologia e sui fattori di rischio del tumore della vescica . In tabella 2 sono stilate le raccomandazioni per gli argomenti di cui sopra.

**Table 1 - Conclusions on epidemiology and risk factors**

Conclusion	LE
The incidence of muscle-invasive disease has not changed for 5 yr.	
Active and passive tobacco smoking is the main risk factor. Exposure-related incidence is decreasing.	2a
Patients undergoing EBRT, brachytherapy, or a combination of EBRT and brachytherapy are at increased risk of developing bladder cancer.	3
Patients treated with radiotherapy at a young age are at high risk for bladder cancer and should be followed up closely.	
The estimated male-to-female ratio for bladder cancer is 3.8 to 1.0. Women are more likely to have primary muscle-invasive disease than men.	3
Currently, treatment decisions cannot be based on molecular markers.	3

EBRT = external-beam radiotherapy; LE = level of evidence.

**Table 2 - Recommendations on epidemiology and risk factors**

Recommendation	GR
The principal preventable risk factor for muscle-invasive bladder cancer is active and passive smoking.	B
Workers should be informed about the potential carcinogenic effects of a number of recognised substances, duration of exposure, and latency periods. Protective measures should be recommended.	A

GR = grade of recommendation.

Dal punto di vista della diagnostica clinica l'ematuria macroscopica è il sintomo più frequente del tumore uroteliale (Tab-3). Da uno studio pubblicato sul BJU International la prevalenza di patologie maligne, nella popolazione di soggetti con microematuria, è del 4.8% ed aumenta progressivamente con l'età del soggetto, indipendentemente dal sesso (29). Altro discorso è invece la macroematuria in cui sempre nello stesso studio la prevalenza di patologie maligne è del 18,9% (29).

Tab - 3 Prevalenza di patologie benigne e maligne totali e micro/macro ematuria per sottogruppi.			
GRUPPO	totale pazienti	ematuria macroscopica	ematuria microscopica
normale	3199	1497	1702
patologie benigne	336 (8,4%)	183 (8,8%)	153 (7,9%)
patologie maligne	485 (12,1%)	391 (18,9%)	94 (4,8%)
TOTALE	4020	2071	1949
in parentesi la % di prevalenza della malattia nella popolazione /sottogruppo			

Le prime domande che si pone l'urologo davanti al sospetto di un tumore uroteliale sono:

- quale esame deve utilizzare per primo?
- è sempre indicato eseguire una contrastografia prima di una resezione endoscopica?
- esiste ancora un ruolo per la "vecchia" Urografia in epoca di CT multidetettore e in particolare di Uro CT?
- quando utilizzare la Risonanza Magnetica?

All'ecografia per via sovrapubica, le neoplasie vescicali sono riconoscibili più frequentemente come formazioni parietali ecogene, sessili o peduncolate, che non modificano la propria posizione con il variare del decubito del paziente. Quando adeguatamente eseguita, la sensibilità e la specificità nel riconoscimento di numero e dimensioni delle lesioni sono simili a quelle dell'urografia endovenosa e possono raggiungere il 95%, con il vantaggio di non esporre il paziente a radiazioni ionizzanti ed all'iniezione di mezzo di contrasto endovenoso (30). L'introduzione dell'ecografia tridimensionale sembra poter apportare un valido contributo alla diagnosi di tumore vescicale, con valori di sensibilità e specificità del 96,4% e 88,8%, rispettivamente (31,32). Con la diffusione delle nuove metodiche di imaging, il ruolo dell'urografia nella patologia tumorale vescicale si è pressoché completamente esaurito ed attualmente l'indicazione principale di questo esame è

rappresentata dal solo studio delle vie urinarie superiori, in pazienti selezionati. All'esame urografico, le neoplasie vescicali vengono identificate come lesioni parietali che determinano un'immagine di minus nei radiogrammi eseguiti a medio riempimento e nella fase post-minzionale. La sensibilità della metodica è limitata nei tumori di piccole dimensioni, in quanto una eccessiva concentrazione di mezzo di contrasto a livello vescicale può mascherare la presenza di lesioni aggettanti nel lume, mentre è elevata per lesioni superiori al centimetro. La TC, idoneamente eseguita, nei pazienti con ematuria (33) è associata a valori di sensibilità e specificità nella diagnosi di tumore vescicale che raggiungono o superano il 90% (34, 35, 36). Se paragonata alla urografia tradizionale, la TC è dotata di maggiore accuratezza diagnostica nell'identificazione delle lesioni uroteliali, con tempi di esecuzione inferiori (37), sebbene a fronte di una maggiore esposizione a radiazioni ionizzanti (38). Sebbene la TC consenta l'identificazione del tumore vescicale in oltre il 90% dei casi, il principale limite di tale metodica, così come di tutte le tecniche tomografiche di imaging, è legato all'incapacità di individuare lesioni piatte, riconoscibili invece solo con la visualizzazione cistoscopica diretta della mucosa vescicale (30). Inoltre, la diagnosi differenziale fra lesioni tumorali e lesioni di natura infiammatoria o fibrotica può spesso essere complessa, limitando pertanto la specificità della TC (33). La RM è una tecnica di imaging accurata nella valutazione del tumore vescicale, con valori di accuratezza diagnostica di circa il 90% per lesioni inferiori al centimetro e fino quasi al 100% per lesioni di maggiori dimensioni, valori sostanzialmente sovrapponibili a quelli della TC (39,40). Essa risulta estremamente utile nella valutazione dei tumori localizzati a livello del pavimento e del collo vescicale e nella valutazione dell'estensione tumorale a livello di prostata, vescichette seminali e retto (33,41). Tuttavia, gli alti costi e la minore disponibilità di apparecchiature RM nel territorio, non ne permettono un uso routinario nei pazienti con ematuria. Rispetto alla TC, la RM sembra inoltre avere il vantaggio di consentire una diagnosi differenziale

tra tessuto tumorale ed alterazioni parietali post-biottiche, mediante l'utilizzo di studi dinamici dopo iniezione di mezzo di contrasto paramagnetico, incrementando la sensibilità e la specificità dalla metodica dal 79% al 90% e dal 33% al 92%, rispettivamente (42). Tuttavia, rispetto alla TC, l'urografia RM presenta alcuni limiti, legati alla scarsa capacità di discriminare formazioni calcifiche e bolle aeree, nonché una minore risoluzione spaziale, che ne limita l'accuratezza nell'ambito di piccole lesioni uroteliali (43). Quest'ultimo limite potrebbe tuttavia essere superato dall'introduzione di nuove sequenze, più rapide ed a maggiore risoluzione spaziale (33,44), nonché con nuove tecniche di cistoscopia virtuale RM (45).

La cistoscopia è da sempre considerato l'esame più affidabile nella diagnostica dell'ematuria e rappresenta una pietra miliare nella diagnostica dei tumori vescicali (46,47,48). La diffusione della cistoscopia flessibile sta promuovendo questo esame come primo esame invasivo ad essere praticato nel paziente sospetto di avere una neoplasia vescicale (49). Comunque, anche se in assenza di evidenze scientifiche a riguardo, l'opinione prevalente è che la cistoscopia ambulatoriale preoperatoria in caso di ecografia positiva possa essere omessa (50, 51, 52).

Alla prima diagnosi il 75-85% dei tumori della vescica si presenta non muscolo infiltrante e più precisamente nel 70% pTa, nel 20% pT1, nel 10% CIS; di questi il 30-80% recidiva mentre l'1-45% progredisce a malattia muscolo infiltrante entro 5 anni (4).

In tabella 4 è evidenziata la rappresentazione dei tumori vescicali (53)

Tab -4 TNM staging system of bladder cancer [62]

Description		Comments and additional information
T: Primary tumor		
Tx	Primary tumor cannot be assessed	-
T0	No evidence of primary tumor	-
Ta	Noninvasive papillary tumor	-
Tis	Carcinoma in situ, "flat tumor"	-
T1	Invades subepithelial connective tissue	Several additional substaging proposed [10-14]
T2	Invades inner half of muscle layer	T2a vs T2b substaging is suggested to be of no additional value if cases are controlled for nodal status [16-18]. Size of T2 tumors suggested to be a prognostic factor [18]
T2b	Invades outer half of muscle layer	
T3	Invades perivesical tissue microscopically	T3a vs T3b substaging is suggested to be of no additional value if cases are controlled for node status [19-21]
T3b	Invades perivesical tissue macroscopically	
T4	Invades prostate or uterus/vagina	Prostatic stromal invasion criteria needed for T4a staging [30]
T4b	Invades pelvic or abdominal wall	
N: Lymph nodes		
Nx	Lymph nodes cannot be assessed	Other proposed node staging classification proposed:
N0	No regional lymph node metastasis	
N1	Metastasis in single node $\leq 2$ cm	Node density [23,24]
N2	Single (2-5 cm) or multiple nodes (<5 cm) affected	Aggregate lymph node metastasis diameter [26]
N3	Metastasis in node >5 cm	
M: Distant metastasis		
Mx	Distant metastasis cannot be assessed	-
M0	No distant metastasis	-
M1	Distant metastasis	-

Il primo trattamento indicato per la diagnosi di tumore vescicale è la resezione endoscopica (TURBT, trans-urethral-resection of bladder tumor).

Questo permette il corretto inquadramento diagnostico su cui si baserà poi il planning futuro diagnostico/terapeutico.

L'obiettivo della TURBT è la rimozione completa e corretta della/e lesione/i. L'istologia definitiva e quindi la valutazione anatomo-patologica riveste un ruolo fondamentale nella pratica clinica per determinare la profondità di invasione e quindi lo stadio clinico della patologia; una corretta stadiazione patologica è cruciale per la determinazione di ulteriori trattamenti.

Lo studio di Brausi [54] ha valutato, attraverso i dati raccolti da sette studi EORTC, la variabilità dell'incidenza di recidiva a tre mesi dalla resezione endoscopica in pazienti con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva. Esso ha dimostrato una estrema variabilità che va dal 3.4% al 20.6% in pazienti sottoposti alla sola resezione endoscopica, e dallo 0 al 15.4% in pazienti sottoposti anche alla terapia endovesicale adiuvante. Questa variabilità non trova giustificazione, dopo attente analisi statistiche, se non nella **“non corretta esecuzione della resezione endoscopica”**. Non è stata rilevata una differenza sostanziale neppure quando la resezione era stata eseguita da



Urologi Junior e Senior. A questo proposito esiste un lavoro che anzi rileva un rischio maggiore di recidive nei casi operati da Urologi Senior.(55)

Quindi possiamo dire che è compito dell'operatore effettuare correttamente la procedura ed inviare al patologo tessuto idoneo alla diagnosi.

Sono stati pubblicati numerosi lavori su come migliorare la TURBT o sulla sua corretta esecuzione . Quello pubblicato Da HERR nel 2008 è sicuramente quello più esaustivo e dovrebbe essere preso a termine di paragone da ogni urologo per confrontare la propria TURBT (56).

L'autore conclude che una corretta resezione dovrebbe prevedere l'evidenza di negatività dei margini di resezione che quindi dovrebbe essere classificata come R0 , requisito questo che è ritenuto fondamentale nei casi da sottoporre a trattamento Bladder Sparing( 57 )

Nel nostro studio vi presentiamo i dati preliminari di una nuova tecnica di resezione che utilizza al posto dell'ansa tradizionale l'ansa di Collins (con corrente di taglio) , che è presente in tutti i set base di endoscopia , e che permette la resezione in blocco (CLeBR) dei tumori della vescica.

Tecnica questa che dovrebbe consentire una stadi azione più accurata e di conseguenza una pianificazione terapeutica più congrua.

## **MATERIAALI E METODI**

Dall'aprile 2011 al febbraio 2013, 67 pazienti (48 maschi - 19 femmine) con cancro della vescica non muscolo-invasivo (NMIBC) primitivo o recidivo è stato sottoposto a resezione transuretrale in blocco con un Collins Loop .

I prerequisiti delle neoplasie vescicali per essere inserite nello studio dovevano essere le dimensioni che potevano variare da 0,5-45 mm e la mono o bifocalità della neoplasia stessa. Quest'ultima era presente nel 6% dei casi.

Tutte le neoformazioni dei pazienti entrati nello studio sono state asportate con la tecnica CLERB anche nei casi di bifocalità .

In 59 dei 67 pazienti , una ri - resezione è stata eseguita dopo 6 settimane.

Gli altri 8 casi, in considerazione dell'infiltrazione della tonaca muscolare sono andati direttamente in cistectomia radicale.

## **NOTE DI TECNICA CHIURGICA**

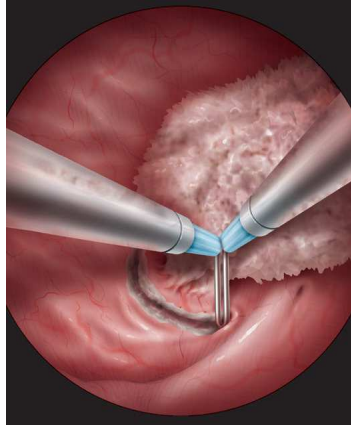
La parete della vescica viene incisa intorno alla lesione utilizzando l'ansa di Collins , partendo dalla mucosa periferica apparentemente ' normale ' che circonda la base e poi si procede estendendosi in profondità attraverso il tessuto connettivo subepiteliale , muscularis mucosae arrivando alla muscolare propria (58). I sampling più grandi vengono asportati mediante pinza laparoscopica introdotta attraverso il morcellatore con adattatore per il resettore, mentre quelli di più piccole dimensioni vengono asportati con evacuatore di Ellick o con ansa (Fig. 1; 2; 3; 4; 5). Dopo la resezione del tumore della vescica

eseguimo un prelievo del letto di resezione per assicurarci della completa asportazione del tumore: Dopo i primi 50 casi in considerazione della negatività del letto di resezione abbiamo desistito da questa resezione ancillare .

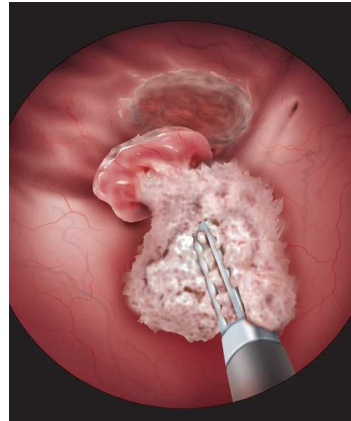
Occorre al termine della resezione valutare attentamente la presenza o meno di perforazione e di sanguinamento.

Come ricordato prima tutti i casi NMIBC HG sono stati sottoposti a second-look endosoopico dopo 30-45 giorni . In nessuno di questi casi si è dimostrata recidiva di malattia.

**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**



## **RISULTATI**

L'esame istologico ha confermato trattarsi di carcinoma uroteliale Ta, T1-T2 rispettivamente in 38 (56,7%), 23 (34,3%), 6 (8,9%). La presenza di tonaca muscolare propria era presente in tutti i campioni esaminati

In nessun caso si sono verificate complicanze maggiori : sanguinamneti irrefrenabili o preforazioni maggiori.

Fino ad oggi, con un follow-up medio di 16,5 mesi, il tasso di recidiva nei pazienti con NMIBC è risultato del 13,5%, mentre nessun paziente ha mostrato progressione.

Tutti i pazienti con riscontro di MIBC sono stati sottoposti a Cistectomia Radicale.

## **DISCUSSIONE**

Il principio di base di tutta la chirurgia oncologica è quello di rimuovere il tumore in blocco allargando l'area di resezione periferica alla lesione in tessuto normale. Questo permette di ridurre il rischio di insemnamento delle cellule tumorali.

Questo principio viene completamente ignorato quando eseguiamo una resezione transuretrale convenzionale della vescica (TURBT). Tradizionalmente, il tumore viene rimosso in maniera frammentaria attraverso il resettoscopio, con il rischio di insemnamento di cellule tumorali nella vescica. La TURBT Convenzionale comporta alcuni problemi. La procedura non è necessariamente facile, la fonte di sanguinamento può essere nascosta dalla base del tumore, un accurata coagulazione deve essere eseguita per permettere un'adeguata visualizzazione. Con l'ansa classica è spesso

impossibile resecare la massa in blocco, questo rende difficoltoso da parte del patologo l'orientamento dei pezzi operatori e il poter definire correttamente l'esatta infiltrazione della malattia. Diversi studi hanno esaminato la fattibilità della resezione in blocco utilizzando una varietà di tecniche ( 58-60 ) Saito descrive una tecnica che utilizza un particolare tipo di elettrodo altri autori propongono l'utilizzo del laser olmio per la resezione di tumori a del collo vescicale ( 58) , mentre Ukai et al. utilizzato un particolare tipo di ansa a J-loop ' ( 59 ) . In entrambi gli studi (58-59), il tumore è stato circoscritto e poi scolpito fino ad individuare la tonaca muscolare . Entrambi gli autori non hanno riportato complicazioni ed i sampling per il patologo sono risultati di buona qualità . Questi studi sono attraenti per la loro semplicità , per l'uso di attrezzature esistenti , alla portata di tutti, per la sicurezza clinica e l'adeguatezza del campionamento anatomico-patologico . Recentemente Nagele et al ha dimostrato la fattibilità e l'applicabilità della idrodissezione (water-jet) per la rimozione di tumori vescicali NMI ( 61 ).

Tutti i tumori potrebbero essere asportati in blocco , così da permettere un adeguato campionamento della lamina propria in tutti i campioni , consentendo al patologo di distinguere tra tumori non muscolo-invasivi ed invasive .

L'analisi patologica ha confermato la resezione completa R0 in tutti i campioni ( 62 ) . Upadhyay ha dimostrato recentemente che con TURBT en Bloc la presenza di muscolo detrusore nel campione è significativamente maggiore (62). Presso la nostra unità stiamo sviluppando una tecnica definita CLEBR . L'ansa di Collins utilizzata nel nostro studio ha permesso di ottenere un adeguato campionamento di tessuto con lo strato muscolare. Le maggiori dimensioni di tumore asportato è risultata di 45 mm. Crediamo che questa procedura è utile per qualsiasi tipo di tumore , ivi

comprese le lesioni multiple e le lesioni estese , e permette di avere un dato patologico accurato.

## **CONCLUSIONI**

CLeBR si è dimostrata una tecnica sicura ed efficace sia per il trattamento e la stadiazione patologica di tutte le forme di NMIBC, quindi potrebbe essere uno strumento adeguato per una stadiazione più accurata e per ritagliare il trattamento più adeguato per ogni singolo paziente.

In futuro se i nostri dati fossero confermati si potrebbe evitare la Re-TURBT nei T1HG focali, ottenendo un risparmio di morbidità ed economico.

Chiaramente questa accuratezza ( presenza di muscolare, assenza di margini positivi etc.) permetterebbe anche di avere un beneficio sui tassi di recidiva e progressione

Questi dati dovrebbero essere confermati da studi multicentrici e con follow-up adeguati.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
- 2) Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Declining mortality from bladder cancer in Europe. BJU Int. 2008;101(1):11-9.
- 3) AIRT Working Group. I Tumori in Italia – Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. Epidemiologia & Prevenzione. Anno 30 (1) gennaio-febbraio 2006 (supplemento.2)
- 4) Bas W.G. van Rhijn a,\*, Maximilian Burger b, Yair Lotan c, Eduardo Solsona d, Christian G. Stief e, Richard J. Sylvester f, J. Alfred Witjes g, Alexandre R. Zlotta a. Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy EUROPEAN UROLOGY 56 (2009) 430–442.
- 5) Zeegers MPA, 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(3):630-9.
- 6) J. Alfred Witjes . The Impact of Recurrent Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer on Progression EUROPEAN UROLOGY 63 (2013) 155–157.
- 7) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals Humans. Some Pharmaceutical Drugs. Vol. 24. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1980.

- 8) Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1364-9.
- 9) Fokkens W. Phenacetin abuse related to bladder cancer. *Environ Res*. 1979;20(1):192-8.
- 10) McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA. Phenacetin containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol*. 1983;55(2):220-4.
- 11) McCredie M, Stewart JH. Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis? *Nephron*. 1988;49(4):296-300.
- 12) Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*. 1985;313(5):292-5.
- 13) Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(12):2892-7.
- 14) Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardon A, Serra C, Malats N, Real FX, Carrato A, Garcia-Closas R, Sala M, Lloreta J, Rothman N, Dosemeci M. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med*. 2008; 65(5):347-53.



- 15) Dryson E, 't Mannetje A, Walls C, McLean D, McKenzie F, Maule M, Cheng S, Cunningham C, Kromhout H, Boffetta P, Blair A, Pearce N. Case-control study of high risk occupations for bladder cancer in New Zealand. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1340-6.
- 16) Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Zeegers MP. Bladder cancer and occupation: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *Am J Ind Med*. 2007;50(6):449-54.
- 17) Colt JS, Baris D, Stewart P, Schned AR, Heaney JA, Mott LA, Silverman D, Karagas M. Occupation and bladder cancer risk in a population-based case-control study in New Hampshire. *Cancer Causes Control*. 2004;15(8):759-69.
- 18) Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes Control*. 2004;15(10):1007-19.
- 19) Ji J, Granstrom C, Hemminki K. Occupation and bladder cancer: a cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2005;92(7):1276-8.
- 20) Rosenman KD, Reilly MJ. Cancer mortality and incidence among a cohort of benzidine and dichlorobenzidine dye manufacturing workers. *Am J Ind Med*. 2004;46(5):505-12.
- 21) Cassidy LD, Youk AO, Marsh GM. The Drake Health Registry Study: cause-specific mortality experience of workers potentially exposed to beta-naphthylamine. *Am J Ind Med*. 2003;44(3):282-90.

- 22) Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lynge E, Wahrendorf J, Tzonou A, Jockel KH, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003;14(10):907-14.
- 23) Tang L, Zirpoli GR, Guru K, Moysich KB, Zhang Y, Ambrosone CB, McCann SE. Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(4):938-44.
- 24) Garcia-Closas R, Garcia-Closas M, Kogevinas M, Malats N, Silverman D, Serra C, Tardon A, Carrato A, Castano-Vinyals G, Dosemeci M, Moore L, Rothman N, Sinha R. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1731-40.
- 25) Radosavljević V, Janković S, Marinković J, Dokić M. Diet and bladder cancer: a case-control study. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(2):283-9.
- 26) Schabath MB, Spitz MR, Lerner SP, Pillow PC, Hernandez LM, Delclos GL, Grossman HB, Wu X. Case-control analysis of dietary folate and risk of bladder cancer. *Nutr Cancer*. 2005;53(2):144-51.
- 27) Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Watson MA, Bell DA, Coetzee GA, Ross RK, Yu MC. Carotenoids/vitamin C and smoking-related bladder cancer. *Int J Cancer*. 2004;110(3):417-23.
- 28) Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to

the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *Br J Cancer*. 2002;87(9):960-5.

29) Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath J, JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol driven haematuria clinic. *BJU Int*. 2006 Feb;97(2):301-5

30) Scardapane A, Pagliarulo V, Fucilli F et al. Neoplasie uroteliali della vescica. *Radiol Med* 2008; 113[Suppl]: S75-S78.

31) Kocakoc E, Kiris A, Orhan I et al. Detection of bladder tumors with 3-dimensional sonography and virtual sonographic cystoscopy. *J Ultrasound Med* 2008; 27(1): 45-53.

32) Francica G, Bellini SA, Scarano F et al. Correlation of transabdominal sonographic and cystoscopic findings in the diagnosis of focal abnormalities of the urinary bladder wall: a prospective study. *J Ultrasound Med* 2008; 27(6): 887-894.

33) Rafique M, Javed AA. Role of intravenous urography and transabdominal ultrasonography in the diagnosis of bladder carcinoma. *Int Braz J Urol* 2004; 30: 185-191.

34) Tsampoulas C, Tsili AC, Giannakis D et al. 16-MDCT cystoscopy in the evaluation of neoplasms of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(3): 729-735.

- 35) Lang EK, Thomas R, Davis R et al. Multiphasic helical computerized tomography for the assessment of microscopic hematuria: a prospective study. *J Urol* 2004; 171(1): 237-243.
- 36) Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP et al. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008; 249: 195-202.
- 37) Kim JK, Park SY, Ahn HJ et al. Bladder cancer: analysis of multidetector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 231 (3): 725-731.
- 38) Nawfel RD, Judy PF, Schleipman AR et al. Patient radiation dose at CT urography and conventional urography. *Radiology* 2004; 232(1): 126-132.
- 39) Bernhardt TM, Schmidl H, Philipp C et al. Diagnostic potential of virtual cystoscopy of the bladder: MRI vs CT. Preliminary report. *Eur Radiol* 2003; 13(2): 305-312.
- 40) Beer A, Saar B, Zantl N et al. MR cystography for bladder tumor detection. *Eur Radiol* 2004; 14: 2311-2319.
- 41) Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1): 121-127.
- 42) Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1996; 201(1): 185-193.

- 43) Browne RF, Meehan CP, Colville J, et al. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2005; 25(6): 1609–1627.
- 44) Maeda H, Kinukawa T, Hattori R, et al. Detection of muscle layer invasion with submillimeter pixel MR images: staging of bladder carcinoma. *Magn Reson Imaging* 1995; 13(1): 9–19.
- 45) Suleyman E, Yekeler E, Dursun M et al. Bladder tumors: virtual MR cystoscopy. *Abdom Imaging* 2006; 31: 483-489.
- 46) Barocas D.A. and Clark P. E. “Bladder Cancer” 1. *Current Opinion in Oncology* 2008, 20:307–314
- 47) EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder, the 2011 Update Marko Babjuk, Willem Oosterlinck, Richard Sylvester<sup>c</sup>, Eero Kaasinen<sup>d</sup>, Andreas Böhle<sup>e</sup>, Juan Palou-Redorta<sup>f</sup>, Morgan Rouprêt<sup>g</sup> *EUROPEAN UROLOGY* 59 ( 2011 ) 1009 – 1018
- 48) New Italian guidelines on bladder cancer, based on the World Health Organization 2004 classification Paolo Puppo<sup>1</sup>, Giario Conti<sup>1</sup>, Francesco Francesca<sup>2</sup>, Alberto Mandressi<sup>3</sup>, Angelo Naselli<sup>1</sup> and the AURO.it guideline committee<sup>1</sup> *BJU International* Volume 106, Issue 2, pages 168–179, July 2010
- 49) Soloway MS, Sofer M, and Vaidya A: Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 167: 1573–1583, 2002.
- 50) Bradford T.J., Montie J.E., Hafez K.S. : The role of imaging in the surveillance of urologic malignancies *Urol Clin N Am* 33 (2006) 377-396

51) Davies A.H, Cranston D., Meagher T, Fellows G.J. : Detection of recurrent bladder tumors by transrectal and abdominal ultrasound compared with cystoscopy Br J of Urol (1989) 64 409-411

52) Francica G., Bellini S.A., Scarano F., Miragliuolo A., De Marino F.A., Maniscalco M.: Correlation of transabdominal sonographic and cystoscopic findings in the diagnosis of focal abnormalities of the urinary bladder wall – A prospective Study J Ultrasound Med 2008; 27:887-894

53) Peter J. Bostrom a\*, Bas W.G. van Rhijn a, Neil Fleshner a, Antonio Finelli a, Michael Jewett a, John Thoms b, Sally Hanna a, Cynthia Kuk a, Alexandre R. Zlotta a. Staging and Staging Errors in Bladder Cancer. EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS 9 (2010) 2 –9

54) Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester R; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. 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(5):523-531.

55) Zurkirchen MA<sup>1</sup>, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. Urol Int. 2004;72(2):99-102.

56) Harry W. Herr and S. Machele Donat Quality control in transurethral resection of bladder tumours. BJU International Volume 102, Issue 9b, pages 1242–1246, November 2008

- 57) Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R *et al.* Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 3061–71 18
- 58) Saito S, Transurethral en bloc resection of bladder tumours, *J Urol.*2001 Dec; 166 :2148–50.
- 59) Ukai R, Kawashita E, Ikeda H, A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumour in 1 piece, *J Urol.* 2000 March 163:878–9.
- 60) Naselli A, Introini C, Germinale F, Spina B, Puppo P. *BJU International.* 2012 10 9, 960-963.
- 61) U. Nagele · M. Kugler · A. Nicklas · A. S. Merseburger · U. Walcher · G. Mikuz · T. R. Herrmann: Waterjet hydrodissection: First experiences and short-term outcomes of a novel approach to bladder tumor resection. *World J Urol* (2011) 29:423–427
- 62) Rohit Upadhyay<sup>1</sup>, Rakesh Kapoor<sup>1</sup>, Amish Srivastava<sup>1</sup>, Narendra Krishnani<sup>2</sup>, Anil Mandhani: Does En-bloc transurethral resection of bladder tumor give a better yield in terms of presence of detrusor muscle in the biopsy specimen? *Indiana Journal of Urology* 2012 : 28(3) 275-279

## **INDICE:**

Introduzione	pag. 2
Materiali e Metodi	pag. 9
Note di tecnica chirurgica	pag. 10
Risultati	pag. 12
Discussione	pag. 12
Conclusioni	pag. 14
Bibliografia	pag. 15