

La neoplasia uroteliale occulta

Daniele D'Agostino, Marco Racioppi, Luca Di Gianfrancesco, Mauro Ragonese, Alessio Filianoti, Riccardo Bientinesi, Giuseppe Palermo, Emilio Sacco, Francesco Pinto, PierFrancesco Bassi

Dipartimento di Urologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

The occult urothelial cancer

Transitional cell carcinoma (TCC) is the tumor that most frequently affects the urinary tract. The most common location is at the level of the bladder; the diagnosis is based, as per the follow-up, on urine cytology, endoscopic, and radiological examinations. Urine cytologic study is an important noninvasive tool used in the diagnosis and follow-up of patients with TCC. A positive urine cytologic study result is highly predictive of the presence of TCC, even in the presence of normal cystoscopy results because malignant cells may appear in the urine long before any cystoscopically visible lesion becomes apparent. A positive urinary cytology, in the absence of clinical or endoscopic evidence of a TCC, can identify an occult urothelial cancer, located in any site of the urinary tract (upper urinary tract, bladder, prostatic urethra). Actually, in literature there is no consensus on the identification and evaluation of occult urothelial cancer, whose diagnosis is still based on urine cytology. In order to improve the accuracy of urinary cytology, numerous molecular markers have been identified; however, the real clinical application remains unclear. Photodynamic diagnosis and narrow band imaging (NBI) technology increase the diagnostic accuracy of cystoscopy in the presence of lesions not easily detectable. The aim of this review is to analyze the current diagnostic standards and the new diagnostic tools in the presence of suspect occult urothelial cancer.

Keywords: Diagnosis, Urothelial cancer, Urinary cytology

Introduzione

Il carcinoma uroteliale (UCC), identificato istologicamente come "carcinoma a cellule transizionali (TCC)", rappresenta la neoplasia che più frequentemente colpisce l'apparato urinario. In Italia nel 2013 la stima è stata di 40 427 nuovi casi di UCC, con una prevalenza maggiore nei maschi (80%) rispetto alle donne (20%) (1). A differenza di molti altri tipi di neoplasie maligne, l'incidenza di nuovi casi, così come il numero di decessi per cause cancro correlate, sono rimasti relativamente stabili nel corso delle ultime decadi (2). La localizzazione più comune è a livello del basso apparato urinario infatti il TCC comprende quasi il 95% di tutte le neoplasie che colpiscono la vescica (2). La diagnosi precoce delle neoplasie uroteliali è fondamentale ai fini del trattamento (3). Essa si basa, come il follow-up sull'esecuzione di esami endoscopici, come l'uretrocistoscopia

o l'ureterorenoscopia per l'UCC che si localizzi nell'alta via escretrice, sull'esame citologico delle urine e su esami radiologici. Non sempre l'UCC si presenta con lesioni macroscopiche o identificabili con gli esami endoscopici o radiologici; in particolare il carcinoma *in situ* della vescica risulta evidenziabile nel 50% dei casi dei pazienti sottoposti a cistoscopia (4). Alla luce di tali considerazioni l'esame citologico delle urine, dati anche la sua scarsa invasività e il relativo basso costo, è un esame fondamentale nella diagnostica e nel follow-up delle neoplasie uroteliali. Il limite della citologia è rappresentato dal fatto che pur presentando un'alta specificità (pari al 90% per le forme di alto grado) presenta una sensibilità relativamente bassa che si attesta intorno al 60% (5). Un esame citologico delle urine positivo può quindi indicare inequivocabilmente la presenza di una neoplasia transizionale. La presenza di un esame citologico delle urine positivo, in assenza di evidenza clinica o endoscopica di un UCC identifica una neoplasia uroteliale occulta. In letteratura, allo stato attuale non c'è uniformità di consensi sulla identificazione, valutazione e corretto trattamento di una neoplasia uroteliale occulta. Lo scopo di questa review è analizzare gli attuali standard diagnostici in presenza di neoplasie uroteliali non clinicamente evidenti, partendo dal ruolo della citologia urinaria; oltre alla diagnostica tradizionale, verrà analizzato il ruolo di nuovi strumenti diagnostici come i markers urinari e le nuove tecniche di imaging sia nella diagnostica della neoplasia uroteliale occulta sia in sede vescicale che extravescicale.

Accepted: June 22, 2015

Published online: October 14, 2015

Address for correspondence:

Dr. Daniele D'Agostino
Dipartimento di Urologia
Università Cattolica del Sacro Cuore
L.go A. Gemelli 8
00168 Roma, Italy
dott.dagostino@gmail.com

Il ruolo della citologia urinaria

L'esame citologico delle urine rappresenta il cardine della diagnostica di primo livello del TCC; altamente specifico nelle forme ad alto rischio e nel CIS (specificità 90%), risulta meno affidabile nelle forme a basso rischio; inoltre il tasso di sensibilità non supera il 60% (2). La presenza di un esame citologico delle urine positivo in un paziente nel quale si sospetti la presenza di un TCC primitivo o recidivo, resta un dato diagnostico tuttora di non univoca interpretazione, in letteratura, dal punto di vista clinico. Nell'intento di porre chiarezza e di ottenere una potenziale applicazione pratica bisogna identificare i fattori che rendono un esame citologico delle urine significativo. Il campione d'urina può essere ottenuto mediante minzione spontanea o dopo lavaggio vescicale con soluzione fisiologica; la standardizzazione nel prelievo, la sua conservazione, il miglioramento delle tecniche di preservazione unitamente all'aumento dell'esperienza degli anatomopatologi hanno ridotto la presenza di falsi positivi allo 0-4% (6, 7). La citologia urinaria positiva è caratterizzata dalla presenza di alterazioni cellulari presenti all'interno del campione quali: variabilità delle dimensioni con nuclei eccentrici, cromatina distribuita non uniformemente e nucleoli slargati. In un lavoro del 2013 Guan et al (8) hanno posto l'accento sulle alterazioni morfologiche più rilevanti riscontrabili in un esame citologico delle urine positivo: ipercromasia, irregolarità del profilo nucleare, incrementato rapporto nucleo-citoplasmatico sono le alterazioni più comuni. Di queste l'ipercromasia nucleare resta l'alterazione citologica che più di tutte risulta essere predittiva della presenza di una neoplasia uroteliale non clinicamente significativa. Risulta fondamentale identificare le alterazioni citologiche in quanto possono essere predittive precocemente della presenza di una neoplasia uroteliale anche non clinicamente significativa o macroscopicamente evidente, oppure possono essere l'indice di recidive precoci/malattia residua dopo trattamento: vari infatti sono gli scenari che si possono verificare in pazienti con citologie urinarie positive. Si possono avere citologie positive eseguite durante esami di routine o per macroematuria in soggetti nei quali non è mai stata posta diagnosi di neoplasia uroteliale. Farrow (9) riporta i risultati di uno studio condotto su 203 pazienti. Le citologie urinarie sono state effettuate in questi pazienti come screening per TCC nella popolazione generale. Nell'ambito dei pazienti che hanno mostrato citologie urinarie positive, il 74% presentava UCC in vescica, il 7% a livello dell'uretra prostatica e il 5% nelle alte vie urinarie. In tempi in cui l'esposizione lavorativa rappresentava la maggior causa di carcinogenesi, Melamed et al (10) hanno verificato i risultati delle citologie urinarie eseguite in 285 operai industriali esposti al p-amino-difenile (un potente carcinogeno). Di questi pazienti 31 (10,5%) avevano citologie positive in assenza di malattia clinicamente evidenziabile: 20 positivi e 11 sospetti per carcinoma. L'esame citologico delle urine risulta estremamente utile anche nel follow-up di pazienti affetti da neoplasia uroteliale; Harving et al (11) hanno seguito 19 pazienti con citologie positive non confermate clinicamente (cistoscopia negativa e mapping negativo) dopo 2-4 settimane dalla resezione endoscopica vescicale. Di questi pazienti 16 (84%) hanno sviluppato in seguito un G2 (6) o un G3/Tis (10) e 3 pazienti non presentavano evidenza di recidiva (16% di falsi positivi). Müller et al (12) hanno analizzato il ruolo della citologia urinaria come

predittore di recidiva; in 9 pazienti su 12 (75%) con citologie urinarie positive ottenute 3 giorni dopo una resezione endoscopica vescicale completa, è stata evidenziata la presenza di TCC residuo al primo controllo e tutti questi pazienti hanno mostrato una recidiva di malattia entro sei mesi. La presenza di citologie urinarie positive durante il follow-up di pazienti affetti da TCC può permettere quindi la diagnosi precoce di una recidiva di malattia mentre le citologie positive ottenute dopo pochi giorni da una resezione endoscopica vescicale potrebbero essere viste come un indicatore di malattia vescicale residua subclinica. Sarebbe comunque appropriato eseguire le citologie urinarie almeno una settimana dopo la resezione al fine di eliminare i potenziali falsi positivi da cauterizzazione. Se le citologie urinarie persistono positive dopo una settimana dalla resezione, soprattutto nelle neoplasie uroteliali ad alto rischio, può essere indicato eseguire una rivalutazione endoscopica al fine di evidenziare recidive precoci e/o residui di malattia. Oltre ad avere elevato valore predittivo nell'identificare recidive precoci occulte dopo resezione endoscopica la citologia urinaria può servire per monitorizzare gli effetti delle terapie endovesicali; Badalament et al (13) hanno valutato l'incidenza di recidiva in accordo con i risultati delle citologie urinarie in seguito a terapia con BCG. Tutti i pazienti con citologie positive e nessuna evidenza clinica di malattia hanno avuto recidive vescicali. Si conferma dunque, alla luce anche di questi dati, che le citologie urinarie positive ottenute entro 6 mesi da un trattamento endovesicale in assenza di neoformazioni vescicali macroscopiche, siano predittive di recidiva di malattia. Questa positività assume diverso significato quando compaia dopo 6 mesi da un trattamento vescicale risultato efficace e/o consolidato. In questo caso l'orizzonte si amplia e le citologie urinarie positive possono essere indicatori della presenza di TCC anche in sede extravescicale. Molti studi hanno esaminato l'incidenza di TCC in sede extravescicale (alte vie urinarie e uretra prostatica) in pazienti con citologie urinarie positive dopo BCG. In una analisi retrospettiva Herr e Whitmore (14) hanno rilevato che 19 pazienti su 66 (29%) trattati con BCG con citologie urinarie positive non clinicamente confermate dalla presenza di neoformazioni macroscopicamente evidenti avevano un CIS delle alte vie urinarie. Questi risultati suggeriscono che i pazienti ad alto rischio con citologie urinarie positive, in assenza di malattia vescicale visibile anche in seguito a risposta completa dopo terapia con BCG, debbano sottoporsi a una valutazione più completa al fine di evidenziare la presenza, la persistenza o la progressione di malattia anche in sede extravescicale.

La malattia extravescicale

Prostata

L'incidenza di neoplasia uroteliale occulta primitiva a livello prostatico è relativamente bassa; approssimativamente il 90% delle forme viene diagnosticata in associazione con un UCC localizzata a livello vescicale, con maggiore incidenza in presenza di neoplasie multifocali o localizzate anatomicamente in prossimità del collo vescicale (15). La valutazione diagnostica dell'eventuale localizzazione prostatica di una neoplasia uroteliale viene eseguita mediante biopsia profonda con reset-tore eseguita a "ore 5" e a "ore 7" lateralmente al *veru montanum*; permette di valutare l'eventuale presenza di UCC anche

all'interno dei dotti prostatici e dello stroma (16). Lo studio dell'uretra prostatica risulta essere di fondamentale importanza prima della cistectomia radicale, soprattutto quando si voglia realizzare un neoserbatoio ortotopico o in presenza di chirurgia prostate-sparing. Infatti oltre a identificare la presenza di un TCC a livello prostatico, è fondamentale valutare il coinvolgimento dei dotti e dello stroma ai fini di una corretta stadiazione e di un adeguato trattamento. In questo ambito, Wood et al (15) hanno valutato che la biopsia con resettore dell'uretra prostatica può diagnosticare il 90% dei TCC dell'uretra prostatica non clinicamente evidenti, mentre l'agoaspirato e le biopsie prostatiche transperineali risultano essere meno accurate (identificando il 40% e il 20% rispettivamente). La combinazione tra la biopsia con resettore, l'agoaspirato o le biopsie transperineali può migliorare la diagnosi di infiltrazione tumorale stromale in presenza di neoplasie non clinicamente evidenziabili. Allo stato attuale ci sono poche evidenze circa il corretto trattamento delle neoplasie uroteliali che interessino la prostata; la resezione endoscopica seguita dall'immunoterapia topica con BCG sembra essere l'opzione di scelta per le forme che interessano superficialmente l'uretra prostatica (Ta-T1) senza infiltrazione dei dotti o dello stroma prostatico (T2). Per queste ultime la terapia migliore resta la chirurgia radicale; infatti per le neoplasie uroteliali infiltranti i dotti prostatici resta molto elevato il rischio di sottostadiazione (17, 18). Gofrit et al (19) hanno comparato i tassi di risposta completa al BCG di soggetti con neoplasie uroteliali che interessino la prostata dopo resezione endoscopica della prostata (TURP) prima del BCG, rispetto a coloro che sono sottoposti alla sola immunoterapia endovesicale; vi è un vantaggio significativo in termini di risposte complete (95%) nel gruppo sottoposto a TURP prima dell'immunoterapia rispetto a coloro che non sono sottoposti a TURP; la spiegazione sta nel fatto che la TURP permette una stadiazione più accurata, rimuove una discreta quota di tessuto malato e permette una migliore penetrazione del BCG all'interno del tessuto prostatico (20).

Alte vie urinarie

Le alte vie urinarie possono essere interessate primitivamente (10-15% dei casi) da UCC o contestualmente a un UCC che si localizzi primitivamente a livello vescicale (90-95% dei casi). La natura pan-uroteliale di alcune forme di UCC è testimoniata dal fatto che l'alto apparato urinario resta a rischio di nuove neoplasie anche in pazienti sottoposti con successo a trattamenti endovesicali. Schwalb et al (21) hanno evidenziato come, in 128 pazienti sottoposti con successo e con follow-up maggiore di 5 anni a trattamento endovesicale con BCG, si è osservato neoplasia uroteliale dell'alta via escretrice nel 20% dei casi. La maggior parte delle neoplasie uroteliali dell'alta via escretrice viene evidenziata da esami radiologici come l'URO-TC o l'URO-RM che nel corso del tempo hanno sostituito l'urografia endovenosa (22). L'URO-TC è accurata nella maggior parte dei casi di TCC delle alte vie urinarie ed è, se possibile, la metodica diagnostica radiologica di scelta (22-24). Tuttavia anche l'alta via escretrice può essere sede di neoplasie uroteliali occulte rendendo uno studio radiologico falsamente negativo. La definizione della strategia terapeutica sarà basata sul grado e lo stadio della lesione e la sua localizzazione. Anche in questi casi le citologie urinarie risultano essere di estrema importanza. Pertanto in assenza di evidenza radiologica di malattia e in presenza

di sospetta neoplasia dell'alta via urinaria, le citologie urinarie selettive andrebbero comunque eseguite. Mentre la citologia esfoliativa evidenzia circa il 50-60% di tutti i tumori dell'alta via, una citologia da lavaggio ureterale dovrebbe aumentare il tasso di sensibilità sino all'80-85% (25). Come risultante, in assenza di malattia radiologicamente evidenziabile e in presenza di citologie urinarie (spontanee o selettive degli assi escretori) positive, è indicato un esame endoscopico completo di tutte le alte vie urinarie mediante ureteropielocaloscopia rigida o flessibile (26).

Markers molecolari urinari

Per cercare di migliorare la diagnostica con mezzi non invasivi e certamente utili nel caso della neoplasia uroteliale occulta sono stati studiati numerosi markers molecolari presenti nelle urine di soggetti affetti da neoplasie uroteliali (27-33); tuttavia solo pochi di essi sono stati introdotti realmente nella pratica clinica, solo in aggiunta o come supporto alla citologia urinaria e all'uretrocistoscopia in quanto la loro specificità e sensibilità non permettono di sostituirli gravando addirittura la diagnostica di un peso economico maggiore. Per molti di questi inoltre non si è assistito a un miglioramento nel valore predittivo diagnostico delle forme di basso grado, con conseguente elevato tasso di falsi negativi. Inoltre il tasso di falsi positivi in presenza di patologie urologiche non oncologiche ne diminuisce anche la specificità. Per esempio, l'ImmunoCyt e l'UroVysion, che sfruttano rispettivamente lo studio di antigeni espressi dalle cellule neoplastiche e l'analisi delle anomalie cromosomiche delle cellule tumorali mediante ibridizzazione *in situ*, pur essendo i test più studiati e più utilizzati, per la loro specificità e sensibilità non hanno sostituito la citologia urinaria; anche nelle neoplasie occulte il loro ruolo è chiarire dei sospetti citologici frequenti perché spesso sono forme macroscopicamente già trattate. L'ImmunoCyt sfrutta l'immunofluorescenza mediante l'utilizzo di anticorpi monoclonali che riconoscono antigeni espressi dalle cellule neoplastiche; presenta una sensibilità piuttosto elevata (60-90%) e risulta essere meno influenzato dalla presenza di patologie urologiche non tumorali, responsabili di eventuali falsi positivi (34, 35). Oltre all'immunofluorescenza sono stati introdotti markers genetici che analizzano le alterazioni cromosomiali delle cellule tumorali; l'UroVysion sfrutta la tecnica FISH per evidenziare l'aneuploidia tipica delle cellule neoplastiche; risulta essere particolarmente indicata in quelle situazioni nelle quali la citologia urinaria è sospetta o inconcludente o in caso di terapia con BCG (anche per valutarne gli esiti); i dati presenti in letteratura mostrano una sensibilità superiore alla citologia urinaria che aumenta ulteriormente nelle forme di alto grado; i limiti della tecnica sono rappresentati dai costi elevati (34, 36). L'NMP22, che analizza la presenza di una specifica proteina presente nelle urine di soggetti affetti da UCC, presenta anch'essa un'elevata sensibilità comparata alla citologia urinaria ma tale dato è gravato da un elevato tasso di falsi positivi (37). Altri test sono stati analizzati come il BTA e l'analisi dei microsatelliti, ma nessuno di questi markers ha mostrato dati di sensibilità e specificità superiori alla citologia urinaria. Alla luce di ciò è stato suggerito dall'*International Consensus Panel on Bladder Tumor Markers* che per aumentarne la sensibilità, questi test dovrebbero essere utilizzati in combinazione tra di loro o insieme alla citologia urinaria completandone il ruolo diagnostico (38).

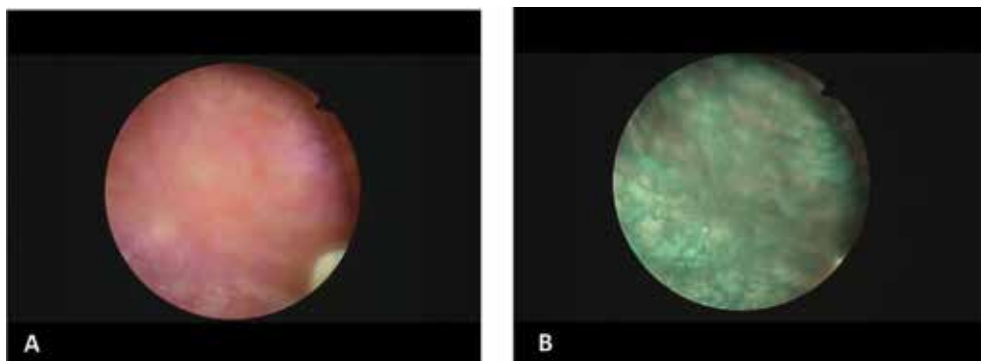


Fig. 1 - (A) area sospetta vista con cistoscopia WL. **(B)** area sospetta vista con cistoscopia NBI.

Diagnosi endoscopica

La cistoscopia, gold standard nella diagnostica primaria e nel follow-up delle neoplasie uroteliali (39), non sempre evidenzia lesioni sospette soprattutto quando queste siano piatte o aspecifiche, o in presenza di neoformazioni molto piccole. Il carcinoma *in situ* (CIS) infatti si può presentare in vescica solo con lesioni iperemiche che potrebbero essere interpretate come infiammatorie, e quindi passare inosservate alla cistoscopia convenzionale. In letteratura sembra esserci consenso sul fatto che in pazienti con citologia urinaria positiva in assenza di lesioni uroteliali visibili bisogna procedere a eseguire biopsie “random” della vescica e dell’uretra prostatica. Il mapping bioptico non è normalmente raccomandato durante la resezione endoscopica di neoformazioni visibili, di basso grado, dove la probabilità di rilevare un CIS concomitante è piuttosto bassa (40). Tuttavia, si dovrebbe eseguire se vi è il sospetto di malattia di alto grado, evidenziata da una citologia positiva o se la lesione esofitica appare ulcerata o solida. Alla luce del relativo elevato tasso di lesioni talora non evidenziabili con gli esami endoscopici convenzionali e allo scopo di aumentare la specificità di questo esame sono state introdotte nella pratica clinica nuove tecnologie che possono potenziare il ruolo della cistoscopia nell’identificazione di neoplasie uroteliali occulte.

Diagnosi fotodinamica

La cistoscopia convenzionale diagnostica e operativa è nota anche come cistoscopia a luce bianca (WLC). La diagnosi fotodinamica (PDD) è invece una tecnica che utilizza una fonte luminosa a diversa lunghezza d’onda rispetto alla WLC e viene eseguita dopo instillazione intravesicale di un agente fluorescente e fotosensibilizzante come l’acido 5-aminolevulinico (5-ALA) e l’estere dell’acido (HAL). Il principio è basato sull’interazione di questo agente assorbito da parte delle cellule tumorali con la luce prodotta in appropriati range di lunghezza d’onda; la luce viene assorbita dall’agente e riemessa con una lunghezza d’onda differente (41) dando un caratteristico colorito blu alla mucosa malata. È stato confermato che la cistoscopia con o senza biopsia o la resezione endoscopica a fluorescenza hanno una sensibilità superiore rispetto alla WLC per il rilevamento di lesioni uroteliali, in particolare per il CIS (42-46), con un tasso di diagnosi aggiuntivo globale della PDD del 20% per tutti i tumori, e del 23% per i CIS (47). Tuttavia uno dei limiti di tale tecnica è rappresentato dal fatto che la specificità della cistoscopia con

fluorescenza è limitata, con elevati tassi di falsi positivi in pazienti con fenomeni infiammatori, o in caso di recente TUR o trattamenti intravesicali (48). Nessuna differenza significativa è stata trovata tra l’utilizzo del 5-ALA e del HAL in una valutazione retrospettiva (49). In una revisione sistematica di 27 studi e 2949 pazienti, la PDD aveva maggiore sensibilità rispetto alla WLC (92% vs 71%), ma inferiore specificità (57% vs 72%) (50). Un altro limite risulta essere di natura economica; infatti una recente analisi dei costi ha dimostrato costi molto elevati della PDD, se applicata in tutti i pazienti (51). Alla luce di questi dati le Linee Guida raccomandano l’utilizzo della PDD solo in quei pazienti con citologie urinarie positive e storia di neoplasia uroteliale di alto grado, senza evidenza di lesioni alla cistoscopia convenzionale (52).

Narrow band imaging

La tecnologia Narrow Band Imaging (NBI) risulta essere da tempo largamente utilizzata anche nell’endoscopia gastrointestinale ed è già stata dimostrata essere superiore, in tale ambito, rispetto alla convenzionale luce bianca (53-56), come per esempio nella diagnosi e nella capacità predittiva dell’istologia in caso di esofago di Barrett (57). Attraverso la tecnologia NBI, la luce bianca viene filtrata in due bande ristrette (415 nm e 540 nm); sfruttando la diversa capacità di assorbimento da parte dell’emoglobina si aumenta la visibilità della trama vascolare della sottomucosa (Figs. 1A e 1B). Questa tecnologia amplifica il contrasto tra mucosa normale e il tessuto neoplastico caratteristicamente ipervascolarizzato (58). Sono ormai noti i vantaggi di tale tecnica tra cui la facilità di utilizzo e la sua elevata sensibilità nella diagnosi delle neoformazioni uroteliali occulte o nell’identificazione di malattia residua/recidive precoci dopo resezione endoscopica; essa inoltre può essere adoperata durante la resezione endoscopica o come ausilio al mapping bioptico vescicale. Tali caratteristiche rendono l’endoscopia NBI, diagnostica e operativa, particolarmente utile nella valutazione di pazienti con citologie urinarie positive senza evidenza di neoplasie uroteliali clinicamente evidenti o con sospetto di recidiva precoce/neoplasia residua. I primi dati sull’NBI nell’ambito della neoplasia vescicale sono stati quelli di Bryan et al nel 2008 (59) i quali hanno eseguito sequenzialmente la cistoscopia a luce bianca e con NBI in 29 pazienti con TCC. La tecnologia NBI ha permesso di rilevare la presenza di neoplasia in 12 casi in più rispetto alla cistoscopia convenzionale. Nello studio di Nasselli et al (60) è stato verificato come su 16 pazienti che hanno

presentato recidiva di malattia (su un totale di 47 pazienti con storia di TCC ad alto rischio sottoposti a reTURB) in 6 pazienti la diagnosi è stata possibile solo attraverso l'NBI, mentre Herr (61, 62), ha evidenziato come in corso di cistoscopia di controllo a tre mesi dalla fine di un ciclo di attacco con BCG, la diagnosi di neoplasia residua è stata eseguita con cistoscopia a banda ristretta in 21 su 22 casi. Alla luce dei dati presenti in letteratura si può evincere come la cistoscopia NBI presenti una maggiore accuratezza diagnostica per il CIS, con un tasso di "detection rate" superiore del 10% rispetto alla cistoscopia convenzionale (60); altro dato importante da considerare è l'elevato valore predittivo negativo di questa tecnica, che, in presenza di esame negativo, permette di escludere con buona percentuale, l'eventuale presenza di neoformazioni occulte (60).

Conclusioni

La neoplasia uroteliale occulta rappresenta un'entità anatomico-clinica di estrema importanza, il cui corretto inquadramento diagnostico e terapeutico è stato oggetto di studio nel tempo e resta tuttora da chiarire definitivamente. In questo ambito la citologia urinaria resta l'esame diagnostico più importante, avendo un elevato valore predittivo e permettendo di identificare la presenza di una neoplasia uroteliale non clinicamente evidente che si localizzi sia in sede vescicale che extravescicale. Allo stato attuale i numerosi markers urinari molecolari che si hanno a disposizione hanno un ruolo adiuvante alla citologia urinaria soprattutto nei casi sospetti. Inoltre, le nuove tecnologie applicate all'endoscopia permettono di potenziarne il ruolo diagnostico valutando con maggiore accuratezza l'eventuale presenza di lesioni occulte.

Disclosures

Informed consent: This manuscript not reports the results of studies performed on patients and/or of material of human origin.
Financial support: The authors did not receive sponsorship economic for the preparation of the article and/or holding of study.
Conflict of interest: The authors declare the absence of conflict of interest.

Bibliografia

- Rapporto AIRTUM 2014. Registro tumori. Istituto Superiore di Sanità.
- Casey RG, Catto JW, Cheng L, et al. Diagnosis and management of urothelial carcinoma *in situ* of the lower urinary tract: a systematic review. *Eur Urol*. 2015;67(5):876-888.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013;64(4):639-653.
- Lerner SP, Liu H, Wu MF, Thomas YK, Witjes JA. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma *in situ* of the urinary bladder. *Urol Oncol*. 2012;30(3):285-289.
- Bolenz C, West AM, Ortiz N, Kabbani W, Lotan Y. Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder—a flawed adjunct to cystoscopy? *Urol Oncol*. 2013;31(3):366-371.
- Umiker W. Accuracy of cytological diagnosis of cancer of the urinary tract. *Acta Cytol*. 1966;10:340.
- Murphy WM. Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasm. *Hum Pathol*. 1990;21(9):886-896.
- Rosenthal DL, Vandenbussche CJ, Burroughs FH, Sathiyamoorthy S, Guan H, Owens C. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part I—creating the template. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(1):15-20.
- Farrow GM. Pathologist's role in bladder cancer. *Sem Oncol*. 1979;6(2):198-206.
- Melamed MR, Kiss LG, Ricci A, et al. Cytohistological observations on developing carcinoma of urinary bladder in man. *Cancer*. 1960;13(1):67-74.
- Harving N, Wolf H, Melsen F. Positive urinary cytology after tumor resection: an indicator for concomitant carcinoma *in situ*. *J Urol*. 1988;140(3):495-497.
- Müller F, Kraft R, Zingg E. Exfoliative cytology after transurethral resection of superficial bladder tumours. *Br J Urol*. 1985;57(5):530-534.
- Badalament RA, Gay H, Cibas ES, et al. Monitoring intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder carcinoma by postoperative urinary cytology. *J Urol*. 1987;138(4):763-765.
- Herr HW, Whitmore WF Jr. Ureteral carcinoma *in situ* after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: incidence, possible pathogenesis and management. *J Urol*. 1987;138(2):292-294.
- Palou J, Baniel J, Klotz L, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology*. 2007;69(1)(Suppl):50-61.
- Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S, Kumazawa J. An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. *J Urol*. 1993;149(2):318-321.
- Wishnow KI, Ro JY. Importance of early treatment of transitional cell carcinoma of prostatic ducts. *Urology*. 1988;32(1):11-12.
- Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, Cytron S, Abramovici A, Servadio C. Clinical and pathological findings in prostates following intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations. *J Urol*. 1990;144(6):1399-1400.
- Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Shapiro A. Prostatic urothelial carcinoma: is transurethral prostatectomy necessary before bacillus Calmette-Guérin immunotherapy? *BJU Int*. 2009;103(7):905-908.
- Herr HW, Donat SM. Prostatic tumor relapse in patients with superficial bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol*. 1999;161(6):1854-1857.
- Schwalm DM, Herr HW, Sogani PC, et al. Upper tract disease following intravesical BCG for superficial bladder cancer: five year follow-up. *J Urol*. 1992, part 2, 147: 273A, abstract 237.
- Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography (MDCTU) for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*. 2007;99(6):1363-1370.
- Albani JM, Ciaschini MW, Stroom SB, Herts BR, Angermeier KW. The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. *J Urol*. 2007;177(2):644-648.
- Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F, Tlilich M. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol*. 2006;16(6):1244-1252.
- Leistenschneider W, Nagel R. Lavage cytology of the renal pelvis and ureter with special reference to tumors. *J Urol*. 1980;124(5):597-600.
- Schwalm DM, Herr HW, Fair WR. The management of clinically unconfirmed positive urinary cytology. *J Urol*. 1993;150(6):1751-1756.
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005;66(6)(Suppl 1):35-63.
- Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder

- cancer. A systematic review. *J Urol.* 2003;169(6):1975-1982.
29. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology.* 2003;61(1):109-118.
 30. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol.* 2005;47(6):736-748.
 31. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl.* 2009;8(7):536-541.
 32. Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol.* 2008;53(5):909-916.
 33. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol.* 2010;28:441-448.
 34. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess.* 2010;14(4):1-331.
 35. Schmitz-Dräger BJ, Beiche B, Tirsar LA, Schmitz-Dräger C, Bismarck E, Ebert T. Immunocytology in the assessment of patients with asymptomatic microhaematuria. *Eur Urol.* 2007;51(6):1582-1588.
 36. Krause FS, Rauch A, Schrott KM, Engehausen DG. Clinical decisions for treatment of different staged bladder cancer based on multitarget fluorescence *in situ* hybridization assays? *World J Urol.* 2006;24(4):418-422.
 37. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 2005;293(7):810-816.
 38. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology.* 2005;66(6)(Suppl 1):35-63.
 39. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006;10(18):iii-ix, xi-259.
 40. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl.* 2009;8(7):536-541.
 41. Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. *Eur Urol.* 2009;56(2):287-296.
 42. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma *in situ* with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol.* 2004;171(1):135-138.
 43. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study. *J Urol.* 2003;170(1):226-229.
 44. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, et al. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 2007;69(2):260-264.
 45. Zaak D, Karl A, Knüchel R, et al. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int.* 2005;96(2):217-222.
 46. Jocham D, Witjes F, Wagner S, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol.* 2005;174(3):862-866.
 47. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol.* 2010;57(4):595-606.
 48. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, Jonges TN, van Swol CF, Bosch JL. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette–Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol.* 2010;57(4):655-660.
 49. Burger M, Stief CG, Zaak D, et al. Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology.* 2009;74(6):1282-1286.
 50. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011;27(1):3-10.
 51. Kamat AM, Karam JA, Grossman HB, Kader AK, Munsell M, Dinney CP. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. *BJU Int.* 2011;108(7):1119-1123.
 52. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol.* 2010;57(4):607-614.
 53. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(2):288-295.
 54. Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy.* 2004;36(12):1080-1084.
 55. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy.* 2004;36:1094-1098.
 56. East JE, Suzuki N, von Herbay A, Saunders BP. Narrow band imaging with magnification for dysplasia detection and pit pattern assessment in ulcerative colitis surveillance: a case with multiple dysplasia associated lesions or masses. *Gut.* 2006;55(10):1432-1435.
 57. Sharma P, Bansal A, Mathur S, et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(2):167-175.
 58. Gono K, Obi T, Yamaguchi N, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt.* 2004;9:568-577.
 59. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DM. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int.* 2008;101(6):702-705.
 60. Naselli A, Introini C, Bertolotto F, Spina B, Puppo P. Narrow band imaging for detecting residual/recurrent cancerous tissue during second transurethral resection of newly diagnosed non-muscle-invasive high-grade bladder cancer. *BJU Int.* 2010;105(2):208-211.
 61. Herr HW. Narrow-band imaging cystoscopy to evaluate the response to bacille Calmette–Guérin therapy: preliminary results. *BJU Int.* 2010;105(3):314-316.
 62. Herr HW, Donat SM. Reduced bladder tumour recurrence rate associated with narrow-band surveillance cystoscopy. *BJU Int.* 2011;107(3):396-398.