

EUROPEAN UROLOGY ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes of Intermediate Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Receiving Adjuvant Treatment

Tan WS,¹ Kamat AM,² Lewis R,³ Porta N,³ Ackerman C,⁴
Vadiveloo T,⁵ Penegar S,³ Martini A,⁶ Vale L,⁷ Mostafid H,⁸
MacLennan G,⁵ Hall E,³ Heer R,⁹ Kelly JD¹ for the HIVEC-II,
PHOTO, BOXIT & CALIBER Investigators

Eur Urol Oncol 2026 | doi: 10.1016/j.euo.2026.04.017

IR-NMIBC: Outcomes da Pooled Analysis di 4 RCT MMC Adiuvante nel Carcinoma Vescicale Non Muscolo-Invasivo a Rischio Intermedio

BACKGROUND

- IR-NMIBC: categoria eterogenea con recidiva nel 45–78% (EORTC) ma progressione rara
- Modelli predittivi storici (EORTC/CUETO) sovrastimano recidiva e progressione con la pratica contemporanea
- Razionale: definire outcomes reali per ottimizzare sorveglianza cistoscopica e design di trial futuri

DISEGNO DELLO STUDIO

- Pooled analysis di dati individuali (IPD)
- 4 RCT multicentrici UK (2007–2018)
- 578 pazienti IR-NMIBC inclusi
- Follow-up mediano: 34 mesi (IQR 25–55)

CRITERI DI INCLUSIONE

- pTa-T1 LG (G1-G2) recidivante
- Nuova diagnosi G2 pTa-T1
- Nuova diagnosi LG/G1-2 >3 cm
- Nuova diagnosi LG/G1-2 pTa-T1 multifocale
- Assenza di malattia HG/G3 o CIS

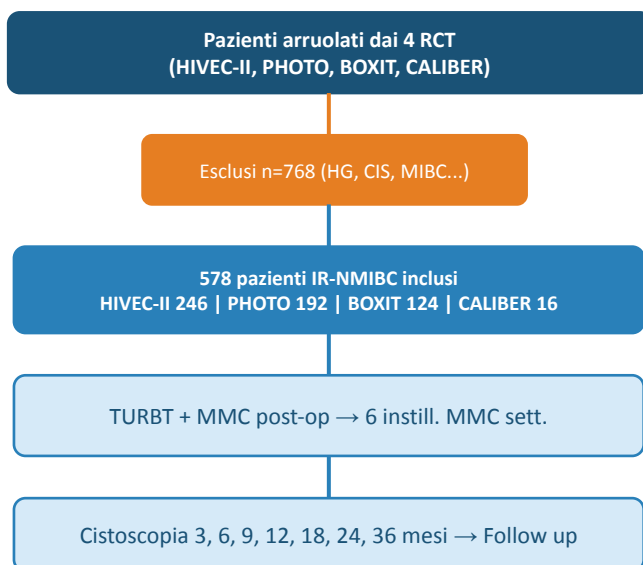
ENDPOINT PRINCIPALI

Recurrence-Free Rate (RFR): tempo dalla randomizzazione a qualsiasi recidiva (KM)

Distribuzione non-cumulativa del rischio di recidiva (LOESS) per valutare appropriatezza sorveglianza cistoscopica

ENDPOINT SECONDARI

- Progressione di grado (HG) e stadio
- Cancer-Specific Survival (CSS)
- Progressione MIBC/metastasi
- Analisi multivariata (Cox) per predittori di recidiva



RISULTATI PRINCIPALI

1

Alta recidiva, bassa progressione

Il 42% dei pazienti ha avuto recidiva al follow-up mediano di 34 mesi, ma quasi tutte LG (85%). Progressione di grado HG <5%, stadio 2%, MIBC/metastasi 2%. CSS 99% a 60 mesi.

2

Plateau della recidiva dopo 36 mesi

RFR globale: 73% a 12m, 61% a 24m, 56% a 36m, 54% a 60m. Incremento di soli 2 punti percentuali tra 36 e 60 mesi → nessun vantaggio clinicamente rilevante dal follow-up intensivo oltre i 3 anni.

3

Predittori indipendenti di recidiva (Cox)

Tumore recidivo (HR 1.75; $p=0.008$), multifocalità (HR 1.49; $p=0.004$) e grado G2 (HR 1.57; $p=0.018$). Dimensione ≥ 3 cm e stadio pT1 NON risultano predittori significativi.

4

Sovrastima dei modelli storici EORTC/CUETO

L'EORTC stima progressione al 3–17% e recidiva al 39–78%. Questo studio contemporaneo riporta progressione <5% e recidiva 46% a 60m con MMC adiuvante → nomogrammi storici obsoleti.

5

Deintensificazione della sorveglianza cistoscopica

Il rischio non-cumulativo di recidiva cala da 90% a 3 mesi a <5% a 60 mesi. È ragionevole ridurre o interrompere la cistoscopia dopo 5 anni, con potenziale riduzione del burden per il paziente.

6

Sorveglianza attiva: un'opzione emergente

Il basso rischio di progressione mette in discussione la RFS come endpoint nei trial IR-NMIBC. Endpoint più rilevanti: surgical intervention rate a 24m. Active surveillance: opzione valida per profili a basso rischio nell'ambito IR.

7

Implicazioni per la progettazione di trial

RFR 56% a 36m e 54% a 60m: dati utili per il calcolo della sample size. 36 mesi è il time point di interesse primario; il follow-up a 60m non aggiunge informazioni rilevanti per gli endpoint surrogati.

IR-NMIBC vs MODELLI PREDITTIVI STORICI

Dati contemporanei vs stime EORTC/CUETO — implicazioni cliniche e di sorveglianza

ASPETTO	QUESTO STUDIO (EUO 2026)	MODELLI STORICI (EORTC/CUETO)
STRATEGIA	Pooled IPD da 4 RCT UK MMC adiuvante (6 instill.)	Score da trial storici (anni '80-'90, nessun adiuvante)
POPOLAZIONE	IR-NMIBC contemporanea >50 centri, 578 pz	Casistiche miste (prevalentemente LR + HR)
RECIDIVA A 5 ANNI	~46% (RFR 54% a 60m) MMC adiuvante inclusa	39–78% (senza adiuvante moderno)
PROGRESSIONE DI GRADO/STADIO	<5% a 60 mesi (CSS 99%)	3–17% (sovrastima sistematica)
PREDITTORI DI RECIDIVA	Recidiva, multifocalità, G2 (dimensione ≥3cm: NS)	Dimensione, grado, stadio, multifocalità, recidiva
SORVEGLIANZA	Riducibile/interrompibile dopo 60 mesi	10 anni (EAU) Indefinita (AUA)
VALIDITÀ CONTEMPORANEA	Alta (RCT 2007–2018 pratica moderna)	Bassa (dati pre-2000, obsoleti)

**Take
home
message**

I dati contemporanei smontano la sovrastima EORTC: la progressione è <5%, non 3–17%.
I veri predittori di recidiva sono storia di recidiva, multifocalità e G2 — non la dimensione.
La sorveglianza cistoscopica può essere ridotta/interrotta dopo 60 mesi.