

Outcomes of Intermediate Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Receiving Adjuvant Treatment: A Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials

Tan WS, Kamat AM, Lewis R, Porta N, et al. | European Urology Oncology 2026 | doi: 10.1016/j.euo.2026.04.017

BACKGROUND E RAZIONALE

Il carcinoma vescicale non muscolo-invasivo a rischio intermedio (IR-NMIBC) rappresenta una categoria clinicamente eterogenea, con un rischio di recidiva a 5 anni stimato tra il 39% e il 78% secondo i modelli predittivi storici EORTC e CUETO. Tuttavia, tali nomogrammi — sviluppati su casistiche degli anni '80-'90, senza terapia adiuvante standardizzata — sono noti per sovrastimare sistematicamente il rischio nella pratica contemporanea. Permane inoltre incertezza sul protocollo ottimale di sorveglianza cistoscopica a lungo termine.

PAZIENTI E METODI

Disegno: Pooled analysis di dati individuali (IPD) da 4 RCT multicentrici UK.

Trial	n	Periodo	Intervento
HIVEC-II	246	2014–2017	Chemoipertermia vs MMC passiva
PHOTO	192	2014–2018	PDD vs cistoscopia luce bianca
BOXIT	124	2007–2012	Celecoxib vs placebo (IR+HR NMIBC)
CALIBER	16	2015–2017	Chemoablazione MMC vs SOC

Popolazione: 578 pazienti IR-NMIBC inclusi (EAU 2019/IBCG). Criteri: pTa-T1 LG/G2 recidivante, nuova diagnosi G2, LG >3 cm o multifocale. Esclusi: HG/G3, CIS, MIBC. Trattamento: TURBT + MMC singola post-operatoria → 6 instillazioni settimanali di MMC adiuvante (NICE). Sorveglianza cistoscopica a 3, 6, 9, 12, 18, 24 e 36 mesi. Follow-up mediano: 34 mesi (IQR 25–55).

Endpoint primario: Recurrence-Free Rate (RFR) con analisi di Kaplan-Meier; distribuzione non-cumulativa del rischio (LOESS) per valutare l'appropriatezza della sorveglianza. Analisi multivariata con regressione di Cox per i predittori di recidiva.

RISULTATI PRINCIPALI

Recurrence-Free Rate

Timepoint	RFR	95% CI
12 mesi	73%	95%CI 69–77
24 mesi	61%	95%CI 57–65
36 mesi	56%	95%CI 52–60 ← time point di interesse primario
60 mesi	54%	95%CI 49–58 — solo +2% rispetto a 36 mesi

Il test di omogeneità tra i 4 trial risulta non significativo (log-rank p = 0.2), confermando la validità del pooling.

Progressione e Sopravvivenza

- Progressione di grado (HG): 5% — significativamente inferiore alla stima EORTC (3–17%)
- Progressione di stadio: 2% | Progressione MIBC/metastasi: 2%
- Cancer-Specific Survival a 60 mesi: 99% | Decessi cancro-correlati: <1% (n=4)
- Nessun fattore di rischio (dimensione, multifocalità, recidiva) prediceva la progressione (tutti p > 0.1)

Predittori indipendenti di recidiva (Cox multivariato)

Variabile	HR	95% CI	p
Tumore recidivo (vs primario)	1.75	1.16–2.64	0.008
Multifocalità (vs solitario)	1.49	1.13–1.95	0.004

Grado G2 (vs G1)	1.57	1.08–2.28	0.018
Dimensione ≥ 3 cm (vs < 3 cm)	1.08	0.82–1.41	0.6 (NS)
Stadio pT1 (vs pTa)	0.66	0.37–1.20	0.2 (NS)

NB: la dimensione tumorale ≥ 3 cm — risk factor in tutti i classificatori NMIBC — non risulta predittore indipendente di recidiva, mettendo in discussione la sua rilevanza prognostica.

Distribuzione non-cumulativa del rischio di recidiva (LOESS)

- 90% a 3 mesi, 75% a 12 mesi → concentrazione del rischio nel primo anno
- 17% a 36 mesi → deintensificazione del follow-up razionale dopo 3 anni
- $< 5\%$ a 60 mesi → è ragionevole ridurre o interrompere la sorveglianza cistoscopica dopo 5 anni

DISCUSSIONE E IMPLICAZIONI CLINICHE

Questo studio fornisce i dati contemporanei più robusti disponibili sull'IR-NMIBC, derivati da 4 RCT condotti in > 50 centri UK con trattamento omogeneo (MMC adiuvante). I risultati sfidano sistematicamente le stime dei nomogrammi storici:

- La progressione di grado/stadio rimane $< 5\%$, ben al di sotto del 3–17% stimato da EORTC — i nomogrammi storici sovrastimano il rischio nella pratica moderna
- Il plateau della RFR tra 36 e 60 mesi (+2%) suggerisce che il time point di 36 mesi è sufficiente come endpoint primario nei trial clinici sull'IR-NMIBC
- Il basso rischio di progressione supporta il concetto di sorveglianza attiva per profili IR a basso carico, con intervento chirurgico riservato ai casi sintomatici
- L'endpoint RFS nella progettazione di trial IR-NMIBC è messo in discussione: endpoints più clinicamente rilevanti includono surgical intervention rate a 24 mesi

LIMITI

- Dati mancanti per multifocalità, dimensione e MMC post-op: gestiti con multiple imputation (MICE, 20 dataset)
- Solo il 21% dei sopravvissuti aveva follow-up > 60 mesi: i dati a lungo termine sono parzialmente estrapolati
- Bracci control e interventionali poolati in 3/4 trial (nessuna differenza significativa dimostrata tra bracci)
- Variazioni marginali nei criteri di inclusione/esclusione tra i 4 trial

CONCLUSIONI

I pazienti con IR-NMIBC presentano un alto rischio di recidiva nei primi 36 mesi, ma il rischio di progressione di grado/stadio rimane basso ($< 5\%$). La sorveglianza cistoscopica può essere ridotta o interrotta dopo 60 mesi. I predittori indipendenti di recidiva sono **storia di recidiva, multifocalità e grado G2** — non la dimensione tumorale, che non dimostra valore predittivo indipendente nella pratica contemporanea.

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 tumorale ≥ 3 cm.
- La sorveglianza cistoscopica è sicura da ridurre/interrompere dopo 60 mesi.
- Il time point clinicamente rilevante nei trial è 36 mesi, non 60.