

Linee guida SIONCOV 2023 per diagnosi, stadiazione e trattamento del carcinoma uroteliale di vescica e uretra del cane



L'impetuosa acquisizione di informazioni che deriva dalla florida letteratura e l'obiettivo di allinearsi agli standard internazionali della ricerca in campo dell'oncologia veterinaria e di aderenza alle norme di Buona Pratica Clinica esigono la formulazione di linee guida aggiornate, di facile consultazione e che riflettano le migliori evidenze scientifiche pubblicate disponibili. In quest'ottica sono state redatte da un Panel di Esperti e revisionate da Revisori Esterni le linee guida da seguire per l'ottenimento della diagnosi, la stadiazione ed il trattamento del carcinoma uroteliale di vescica e uretra del cane. Il documento non è da intendersi come permanente, riflettendo le conoscenze mediche attuali, e deve sempre essere adattato al contesto clinico in cui si interviene e al paziente.

Laura Marconato, MedVet, DECVIM-CA (Oncology))

Maurizio Annoni, MedVet

Francesco Dondi MedVet, PhD

Dario Drudi MedVet

Riccardo Finotello MedVet, PhD, FHEA, DECVIM-CA (Oncology), MRCVS

Maria Amati MedVet, Master Oncologia II livello

Walter Bertazzolo MedVet, DECVCP

Marina Martano MedVet, PhD

Davide Berlato MedVet, DECVIM-CA (Oncology) (add Rad Onc), MSc (Clin Onc), PhD MRCVS

Silvia Sabattini MedVet, PhD, DECVCP

Giuliano Bettini MedVet

Annalisa Liotta MedVet, MSc, PhD, DECVDI,

Federico Massari MedVet, DECVS, GPCert. SASTS

Federica Rossi MedVet, SRV, DECVDI

PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

L'impetuosa acquisizione di informazioni che deriva dalla florida letteratura e l'obiettivo di allineamento agli standard internazionali della ricerca in campo dell'oncologia veterinaria e di aderenza alle norme di Buona Pratica Clinica suggeriscono la stesura di linee guida sul carcinoma uroteliale del cane.

Il 19 e 20 novembre 2022 il Consiglio Direttivo ed i membri della Società Italiana di Oncologia Veterinaria (SIONCOV) si sono riuniti in una tavola rotonda per definire, sulla base della revisione critica delle evidenze scien-

tifiche attualmente disponibili, linee guida che dettino le indagini necessarie per diagnosticare, stadiare e trattare il carcinoma uroteliale di vescica e uretra del cane, sintetizzando ciò che è attualmente conosciuto e affrontando le incertezze con comportamenti di buona pratica clinica. Alla tavola rotonda hanno partecipato anche alcuni Esperti, ed altri Esperti sono stati invitati successivamente, individuati tra quanti hanno dato un contributo significativo alla letteratura internazionale.

Si è così istituito un Panel con competenze trasversali

*Corresponding author: laura.marconato@unibo.it

Ricevuto: 15/05/2023 - Accettato: 04/08/2023

e multidisciplinari, che ha integrato i diversi approcci diagnostici e terapeutici.

I Membri del Panel hanno presentato la sintesi delle prove raccolte nella letteratura scientifica senza limiti temporali, per poi lasciare ai membri della SIONCOV la possibilità di discuterne.

Una volta raccolte e valutate le evidenze, i Membri del Panel hanno provveduto ad una prima stesura delle linee guida e delle raccomandazioni. Qualora la letteratura fosse assente, il Panel ha espresso la propria opinione. Le raccomandazioni sono state infine votate da tutti i Membri del Panel. Se facenti parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione, i Membri del Panel si sono astenuti dalla votazione della forza della raccomandazione, indicando espressamente nelle tabelle riassuntive il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione.

Il documento è stato sottoposto a revisori esterni indipendenti per eventuali commenti.

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono presentate in forma sintetica e schematica che ne renda facile la consultazione; esse riflettono le migliori evidenze scientifiche pubblicate disponibili; devono tuttavia sempre essere adattate al contesto clinico in cui si interviene e al paziente, non intendendo sostituirsi alla valutazione e alla responsabilità del medico veterinario di fronte al caso specifico.

Il presente documento, suddiviso in due parti (stadiazione e terapia) si propone come strumento di lavoro attuativo e di supporto per fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per la gestione del carcinoma uroteliale del cane. Destinatari delle linee guida sono tutti i professionisti veterinari, non ristretti al solo ambito oncologico, per assisterli nelle decisioni sulla gestione appropriata del paziente.

GRUPPO DI LAVORO

Coordinatore:

Laura Marconato - Oncologia Medica - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Bologna, Italia

Panel:

Maria Amati - Oncologia Medica - Clinica Veterinaria Oltrepò SRL, Stradella (PV), Italia

Maurizio Annoni - Chirurgia Oncologica - AniCura Clinica Veterinaria Tibaldi, Milano, Italia

Davide Berlato - Radioterapia e Oncologia Medica - AniCura Animal Oncology and Imaging Center, Hunenberg, Svizzera

Walter Bertazzolo - Patologia Clinica - Laboratorio MyLav, Rho (MI), Italia

Giuliano Bettini - Anatomia Patologica - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Bologna, Italia

Francesco Dondi - Nefrologia e Urologia - Diparti-

mento di Scienze Mediche Veterinarie, Bologna, Italia
Dario Drudi - Chirurgia oncologia mini-invasiva ed Endoscopia - Clinica Veterinaria Nervianese, Nerviano (MI), Italia

Riccardo Finotello - Oncologia medica - Dipartimento di Medicina Veterinaria, Bari, Italia

Annalisa Liotta - Diagnostica per Immagini - Consulente Tele-Radiologia Idexx e MyLav

Laura Marconato - Oncologia Medica - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Bologna, Italia

Marina Martano - Chirurgia Oncologica - Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie, Parma, Italia

Federico Massari - Chirurgia oncologia mini-invasiva ed Endoscopia - Clinica Veterinaria Nervianese, Nerviano (MI), Italia

Federica Rossi - Diagnostica per Immagini - AniCura Clinica Veterinaria dell'Orologio, Bologna, Italia

Silvia Sabattini - Anatomia Patologica - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Bologna, Italia

Revisori esterni:

Nicola Di Girolamo - Metodologia - Cornell University, USA

Vincenzo Montinaro - Chirurgia Oncologica - AniCura Clinica Veterinaria Malpensa, Samarate (VA), Italia

Sara Verganti - Oncologia Medica - Dick White Referrals, Six Miles Bottom, UK

Federica Conti - Radioterapia - Clinique ONCOVET, Villeneuve d'Ascq, Francia

Francesca Del Chicca - Diagnostica per immagini - Vetsuisse University - Faculty Zurich, Svizzera

Lorenzo Ressel - Anatomia Patologica - University of Liverpool, UK

Paola Monti - Patologia Clinica - VCO Lab, Hunenberg, Svizzera

COME LEGGERE LE RACCOMANDAZIONI

Le raccomandazioni esprimono l'importanza clinica di una procedura. Sono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La **valutazione della certezza delle prove** è graduata su quattro livelli:

- 1) molto bassa, quando si basa sull'opinione degli esperti, indicazioni di comitati o libri di testo
- 2) bassa, quando si basa sulle conclusioni di studi descrittivi non analitici (case reports, serie di casi)
- 3) moderata, quando si basa sulle conclusioni di studi descrittivi analitici (studi caso-controllo, studi di coorte, studi trasversali)
- 4) alta, quando si basa sulle conclusioni di trial clinici randomizzati o revisioni sistematiche con o

senza metanalisi

Pertanto, l'evidenza è alta se gli studi valutati hanno una probabilità inferiore di errore. Gli studi vengono assegnati a livelli inferiori di certezza al crescere delle probabilità di errore relativo al disegno e/o alla conduzione dello studio. Studi non analitici (come reports di casi o serie di casi) e opinioni degli esperti sono attribuiti ai livelli minimi.

La **forza della raccomandazione clinica** viene graduata in base all'importanza clinica su 4 livelli:

- 1) **positiva forte** (forte a favore), quando l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
- 2) **positiva debole** (condizionata a favore), quando l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
- 3) **negativa debole** (condizionata a sfavore), quando l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
- 4) **negativa forte** (forte a sfavore), quando l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici).

Attraverso la valutazione critica e sistematica delle evidenze, le raccomandazioni cliniche offrono un bilancio di benefici ed effetti sfavorevoli tra opzioni alternative, rappresentando il punto di riferimento più importante per i medici veterinari ed i pazienti canini, uno standard di qualità dell'assistenza e uno strumento essenziale per prendere decisioni sanitarie.

Si sottolinea che la valutazione della certezza delle evidenze non riflette sempre l'importanza clinica delle raccomandazioni. Pertanto, la forza delle raccomandazioni non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi in cui anche in presenza di una prova di efficacia alta, la raccomandazione non è positiva forte, qualora esista, ad esempio, una reale incertezza su fattibilità e impatto della procedura.

1. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI PREDISponenti

Il carcinoma uroteliale (*transitional cell carcinoma*, TCC) della vescica rappresenta 1%-2% di tutti i tumori del cane

ed è la neoplasia vescicale più frequente in questa specie.¹⁻³

Sono stati individuati possibili fattori di rischio:

• Inquinanti ambientali

Il rischio di sviluppare TCC aumenta con l'esposizione prolungata a diverse sostanze chimiche che vengono assorbite dall'organismo ed escrete per via urinaria:

- insetticidi di vecchia generazione, piretrine e piretroidi con distillati del petrolio, soprattutto quando utilizzati in bagni o shampoo⁴
- insetticidi ed erbicidi da giardino, in particolare acidi fenossiacetici. Gli Scottish terrier esposti a erbicidi ed insetticidi hanno un rischio di sviluppare TCC più elevato rispetto ai non esposti^{5,6}
- i cani che vivono vicino ad aree industriali possono avere un rischio più elevato⁷
- in contraddizione con un primo studio,⁸ i contaminanti dell'acqua del rubinetto (trialometani), che sono sottoprodotti della disinfezione, e gli inquinanti ambientali presenti nell'aria contribuirebbero ad aumentare il rischio di TCC.⁹

• Obesità

Il grasso corporeo accumula sostanze tossiche, prolungandone il rilascio ed aumentando il tempo di esposizione dell'endotelio vescicale.^{4,10,11}

• Razza

Scottish Terrier, West Highland White Terrier, Beagle, cani da pastore scozzese Shetland, Keeshond, Samoiedo, Canadian Eskimo Dog sono predisposti.^{1,12}

• Sesso

La prevalenza del sesso femminile è quasi doppia rispetto a quello maschile, e sembra essere superiore in animali sterilizzati, sia maschi sia femmine, rispetto a quelli non sterilizzati. La prevalenza di sesso è meno pronunciata nelle razze predisposte.¹³

• Alimentazione

Il consumo tre volte a settimana di vegetali a foglia verde (lattuga, spinaci, cavolo) e di colore giallo-arancione (carote, zucca, patata dolce) ridurrebbe il rischio di sviluppare TCC del 90% e 70%, rispettivamente, nei cani di razza Scottish terrier.¹⁴ Non è escluso che lo stesso effetto protettivo sia documentabile in altre razze. Si noti che i risultati di questo studio, unico in letteratura e con bassa potenza, si basano su osservazioni fatte su un'unica razza e non possono al momento essere generalizzati.¹⁴

• Infiammazioni croniche

Esiste la possibilità che la cistite polipoide possa evolvere in TCC.¹⁵

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata (4)	Insetticidi di vecchia generazione potrebbero favorire lo sviluppo di TCC	Positiva debole
Moderata (5,6)	Insetticidi ed erbicidi da giardino aumenterebbero il rischio di sviluppare TCC	Positiva debole
Moderata (4,10,11)	Cani obesi avrebbero un rischio maggiore di sviluppare TCC	Positiva debole
Moderata (1,12)	Scottish Terrier, Beagle, cani da pastore Shetland, Keeshond, Samoiedo, Canadian eskimo dog sono razze predisposte	Positiva forte
Moderata (13)	Le femmine sarebbero più predisposte dei maschi	Positiva debole
Moderata (13)	La sterilizzazione aumenterebbe il rischio di TCC	Positiva debole
Moderata (14)	Il consumo di vegetali a foglia verde e di colore giallo arancione ridurrebbe il rischio di TCC nei cani di razza Scottish terrier	Positiva debole
Bassa (15) Opinione espressa dal panel	La cistite polipoide potrebbe evolvere in TCC	Positiva debole

Raccomandazioni espresse unanimemente. Nessuno astenuto per conflitto di interesse e nessuno contrario.

2. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

• Segni clinici e sintomi

I cani con TCC spesso presentano sintomi urologici di variabile gravità e fortemente condizionati dalla localizzazione del tumore (apice della vescica vs trigono vs uretra) e dalla presenza/assenza di comorbidità. I sintomi più comunemente riportati sono ematuria (macro o microscopica), disuria, pollachiuria e stranguria spesso con decorso cronico. In taluni casi possono essere presenti periuria o, più raramente, incontinenza urinaria e tenesmo rettale. I pazienti con TCC a localizzazione uretrale o prevalentemente uretrale, al contrario, possono presentarsi con ostruzione delle vie urinarie (UTO), sebbene solitamente in anamnesi siano già presenti i segni sopra riportati. In caso di concomitante infezione delle vie urinarie, le urine possono essere maleodoranti.^{2,16} In taluni casi la sintomatologia può essere prevalentemente algica, con dolore alla palpazione dell'addome o zoppia, quest'ultima in particolare quando sono presenti metastasi ossee.

L'esame fisico diretto è spesso nella norma o, nei casi di UTO, la vescica può essere sovradistesa. La vescica

può risultare ispessita alla palpazione transaddominale/transrettale, soprattutto nelle porzioni più caudali (regione del trigono). Nei casi di TCC a localizzazione uretrale possono essere rilevati una massa o un ispessimento dell'uretra alla palpazione transrettale o transvaginale. Può essere rilevabile un aumento di volume dei linfonodi regionali, sia mediante palpazione transrettale (linfonodi sacrali e rettali), sia transaddominale (linfonodi lombo-aortici ed iliaci, solo se megalici).²

Le diagnosi differenziali principali da considerare in corso di TCC sono infezioni del tratto urinario (UTI), in particolar modo la cosiddetta cistite cronica/ricorrente, e la litiasi a localizzazione vescicale e/o uretrale. Nella femmina litiasi e UTI sono spesso concomitanti. Tra le diagnosi differenziali deve essere considerata anche l'uretrite cronica proliferativa (cosiddetta uretrite granulomatosa), che può decorere con sintomi del tutto sovrapponibili a quanto sopra riportato.^{2,16-18}

In caso di una massa vescicale chiaramente identificabile, in diagnosi differenziale è necessario considerare neoplasie diverse dal TCC, lesioni polipoidi o granulomatoze della vescica o lesioni proliferative potenzialmente associate all'infiammazione cronica.²

• Prelievo delle urine e citologia urinaria

L'esame delle urine fornisce importanti informazioni diagnostiche ed è il primo esame da eseguire in caso di sintomi urologici o di sospetto clinico (ad esempio, rilievo di neoformazione vescicale all'ecografia addominale). Nel sospetto di un TCC, le urine devono essere prelevate per minzione spontanea o cateterismo per evitare il rischio di *seeding*.

In corso di TCC uretrale/vescicale, l'UTI, oltre ad essere una delle principali diagnosi differenziali, è una comorbidità frequente ed è rilevabile sia al momento della diagnosi, sia durante il follow-up, in percentuali vicine al 55%. L'urinocoltura ha un ruolo importante in questi casi.¹⁷ L'urinocoltura da urine prelevate per minzione spontanea non è ottimale, ma può essere comunque eseguita ed interpretata secondo le seguenti regole:

- effettuare accurata asepsi dell'area genitale;
- utilizzare provetta/contenitore sterile;
- analizzare il campione nel più breve tempo possibile (o refrigerarlo);
- eseguire un esame batteriologico quantitativo;
- considerare significativa una carica microbica elevata (di solito >100000 UFC/ml);
- considerare in maniera critica la specie batterica isolata e/o la presenza di polimicrobismo;
- interpretare il dato batteriologico alla luce del sedimento urinario (a fresco e su citologia).¹⁶

L'esame del sedimento urinario deve essere sempre effettuato, sia per ricercare eventuali rilievi indicativi di una

possibile UTI (leucocituria, ematuria, batteriuria, cristalluria), sia per identificare cellule neoplastiche. È importante che tali preparati vengano analizzati da operatori/citopatologi esperti per evitare soprattutto il rischio di falsi positivi. Sebbene la sensibilità della citologia per il TCC sia bassa, la specificità è considerata elevata. La presenza concomitante di UTI può complicare la diagnosi citologica di neoplasia, dal momento che l'infiammazione può indurre displasia e/o iperplasia uroteliale, e le cellule possono di conseguenza esibire caratteri di malignità.

L'esame citologico dei campioni urinari può essere effettuato con diverse metodiche:

1) Striscio del sedimento urinario (urine prelevate per minzione spontanea): valore predittivo positivo elevato, ma sensibilità/valore predittivo negativo molto bassi. I campioni devono essere allestiti secondo le tradizionali tecniche per la citologia da liquidi, con citocentrifugazione/sedimentazione, striscio del sedimento e colorazioni citologiche standard.

2) Cateterismo traumatico: necessita di prelievo ecoguidato con animale in sedazione o in anestesia generale e di lettura da citopatologo esperto per ridurre rischi di falsi positivi. Secondo uno studio recente, rappresenta il metodo che garantisce la migliore accuratezza diagnostica.¹⁹ Con la stessa procedura si possono ottenere anche campioni biotici da sottoporre ad esame istologico.

3) *Squash-prep* da forceps (ecoassistito)- Campioni biotici ottenuti mediante pinza biotica per cistoscopia possono venir schiacciati mediante la tecnica di "squash-prep", che garantisce qualità e cellularità solitamente elevata. La tecnica, da eseguirsi con l'animale in anestesia generale, è consigliabile solo in pazienti con un diametro uretrale che consenta l'introduzione dello strumento (> 1.8 mm).³⁶ Come per i campioni con cateterismo traumatico, anche questi possono condurre ad una sovrastima delle atipie citologiche e quindi a possibili falsi positivi per TCC.²⁰

Il prelievo citologico diretto da lesione per via transaddominale o cistocentesi è da evitare se si sospetta una neoplasia vescicale/uretrale primaria per il rischio di *seeding*.²¹⁻²³

Potrebbe essere invece considerato il campionamento di lesioni presunte metastatiche (ossee, linfonodali, cutanee), anche se, secondo gli Autori, non è escluso il rischio di *seeding* da queste sedi.

L'utilizzo di metodi definiti *liquid-based cytology* è diffuso in medicina umana, ma poco utilizzato in veterinaria: con questi sistemi le cellule vengono fissate e concentrate mediante appositi strumenti (es. Thin-Prep®), che permettono di ottenere più strisci da un singolo prelievo. In ogni caso, l'esperienza derivata dalla medicina umana riportata in una recente revisione sistematica sembra non garantire valori di accuratezza superiori.²⁴

• Biologia molecolare

La ricerca della mutazione del gene BRAF può essere effettuata su campioni di urina/sedimento urinario, prelievi citologici che contengano una buona cellularità e biopsie istologiche: in caso di risultato positivo, secondo i cut-off del laboratorio, il test ha un valore predittivo positivo prossimo al 100% (specificità elevata). La sensibilità della ricerca della mutazione BRAF, tuttavia, è sub-ottimale (70-80% circa) e può essere dipendente sia dal tipo di campionamento, sia dalla tecnica molecolare utilizzata per la ricerca della mutazione (PCR *real-time*, sequenziamento di Sanger, pirosequenziamento, digital-PCR).²⁵⁻²⁷

Nel caso in cui sia la citologia sia la ricerca della mutazione BRAF risultassero negative, in presenza di alterazioni cliniche e di diagnostica per immagini suggestive di un processo neoplastico, è necessario ricorrere ad ulteriori accertamenti diagnostici (biopsie istologiche ottenute mediante cistoscopia, ecoassistite o chirurgiche).

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata (2,16)	In tutti i casi di disuria, ematuria, stranguria, pollachiuria devono essere eseguiti approfondimenti diagnostici	Positiva forte
Moderata (16)	L'esame del sedimento urinario è sempre necessario	Positiva forte
Moderata (16,17)	L'urinocoltura è sempre raccomandabile	Positiva forte
Opinione espressa dal panel	In presenza di cellule uroteliali nel sedimento, è consigliabile eseguire un esame citologico standard dallo stesso	Positiva forte
Opinione espressa dal panel	La presenza di cellule fortemente atipiche nella citologia del sedimento urinario ha un elevato valore predittivo positivo per carcinoma	Positiva forte
Moderata (19,20)	Laddove ci fosse un sospetto di TCC, ma l'esame del sedimento fosse negativo, è consigliabile eseguire un prelievo citologico mediante cateterismo traumatico ecoguidato o con pinza endoscopica mediante cistoscopia o in ecoguida	Positiva forte
Bassa (21,22,23)	I prelievi per FNA transcutanei dalla lesione primaria sono fortemente sconsigliati per il rischio di <i>seeding</i>	Positiva forte
Moderata (25,26,27)	La rilevazione di mutazione BRAF è indicativa di TCC	Positiva forte
Moderata (25,26)	L'assenza di mutazione BRAF non permette di escludere un TCC a causa della sensibilità subottimale del test	Positiva forte

Raccomandazioni espresse unanimemente. Nessuno astenuto per conflitto di interesse ad eccezione di Federica Rossi per la valutazione della voce bibliografica 21 e nessuno contrario.

• Diagnostica per immagini

L'ecografia addominale è la metodica di prima scelta per la diagnosi di TCC vescicale. I rilievi ecografici sono descritti dalla letteratura e costituiscono anche un fattore prognostico.^{28,29}

Il TCC si presenta più frequentemente come massa singola aggettante in vescica, a base larga, vascolarizzata, che causa sovvertimento della stratigrafia parietale della vescica, associata a pielectasia nella maggior parte dei casi (Tabella 1). L'ecogenicità è variabile e possono essere presenti mineralizzazioni intralesionali. Nel cane, la localizzazione è più frequente a livello di trigono con coinvolgimento dell'uretra prossimale.²⁸

In diagnosi differenziale vanno considerate altre neoplasie vescicali (neoplasie mesenchimali quali leiomioma o leiomyosarcoma, linfoma), poliposi vescicale o lesioni infiammatorie croniche. Le neoplasie mesenchimali si presentano generalmente come masse intramurali eccentriche a margini lisci e regolari, poco vascolarizzate,³⁰ mentre il linfoma vescicale produce di solito un ispessimento diffuso della parete della vescica.³¹ Tuttavia, la presentazione ecografica non è patognomonica ed è sempre richiesto un prelievo biotipico per la diagnosi.

Tabella 1 - Rilievi ecografici in corso di TCC vescicale nel cane.²⁸

cane	
Localizzazione	Trigono, meno frequente corpo e apice
Forma	70% base larga, 30% polipoide
Numero di masse	Singola (60%), multifocale (40%)
Estensione uretrale	35%
Doppler	50%
Ecogenicità delle Urine	Ancogene (80%), ecogene (20%)
Perdita di stratigrafia	100%
Pielectasia	15%
Linfoadenopatia ilio-sacrale	30%

È riportata una buona correlazione tra rilievi ecografici ed istopatologici nella valutazione della parete vescicale, in particolare nel coinvolgimento della tonaca muscolare (sensibilità 92%, specificità 93%).²⁹ Questo reperto è importante nell'ottica della classificazione in lesione con caratteristiche infiltranti vs non-infiltranti. Va tuttavia ricordato che, a fronte di una stratigrafia conservata della parete vescicale, non si può comunque escludere un TCC.²⁹

L'esame ecografico dell'addome consente di valutare anche il tratto prossimale dell'uretra e l'uretra peniena nel maschio, mentre la valutazione dell'uretra intrapelvica è limitata.^{32,33} Pertanto, in caso di TCC in questa sede, si deve ricorrere ad altre metodiche (uretrografia ascendente

o TC, in alternativa all'uretroscopia).^{2,34}

Ulteriore ruolo dell'ecografia è quello di guidare i prelievi di materiale cellulare o tessuto vescicale/ uretrale, effettuati mediante cateterismo traumatico, brushing o prelievo con pinza endoscopica.^{19,35,36} Qualsiasi sia la tecnica utilizzata, la guida ecografica consente di effettuare un prelievo mirato dalla lesione vescicale e/o uretrale con altissima sensibilità e specificità nella diagnosi di TCC.¹⁹ L'esame ecografico dell'addome fornisce molti elementi utili anche ai fini di staging (Tabella 2) e prognosi. Nel cane, la localizzazione nel trigono, l'aspetto eterogeneo della massa e l'alterazione della stratigrafia della parete sono stati correlati a minore sopravvivenza.²⁹ L'estensione della massa al peritoneo circostante (stadio T3), la presenza di linfoadenopatia ilio-sacrale (stadio N1) o di altre lesioni addominali compatibili con metastasi (stadio M1) sono altri elementi importanti da evidenziare mediante l'esame ecografico.

Lo studio radiografico completo con tre proiezioni (due laterali e una sagittale) del torace è necessario per valutare la presenza di metastasi polmonari anche prima di eseguire lo studio TC, per intercettare casi con malattia avanzata che non trarrebbero beneficio da ulteriore diagnostica.^{2,37} La radiografia del torace va valutata anche per identificare eventuali alterazioni della colonna, della parete toracica e degli arti, che possono indicare una estensione allo scheletro.

Lo studio radiografico dell'addome con mezzo di contrasto (cistografia) veniva utilizzato in passato per valutare la presenza di lesioni occupanti spazio nel lume vescicale e può essere considerato se l'esame ecografico non è disponibile. Analogamente allo studio radiografico del torace, può essere utile per evidenziare lesioni ossee a carico del rachide lombo-sacrale, linfoadenopatia ilio-sacrale o mineralizzazione dei tessuti molli.

In caso di presentazione con zoppia, è indicato uno studio radiografico del settore interessato.³⁷

Tabella 2 - Sistema TNM per lo staging del TCC vescicale del cane.

T	N	M
T0: nessuna evidenza di neoplasia	N0: linfonodi regionali non interessati	M0: nessuna evidenza di metastasi a distanza
T1: tumore superficiale papillare	N1: linfonodi regionali interessati	M1: metastasi a distanza
T2: tumore che invade la parete della vescica	N2: linfonodi distanti interessati	
T3: invasione di organi adiacenti		

La TC rappresenta il metodo più accurato per la stadiazione dell'animale con TCC in quanto consente di stabilire l'estensione della lesione all'uretra intrapelvica, il coinvolgimento degli ureteri e del peritoneo circostante e la presenza di metastasi a distanza.^{38,39} Questo esame risulta particolarmente utile per identificare metastasi polmonari troppo piccole per essere visualizzate con la radiologia e metastasi scheletriche che non provocano sintomi clinici.³⁸

• Diagnostica endoscopica

La cistoscopia transuretrale nel cane rappresenta un caposaldo nell'iter diagnostico del TCC di vescica ed uretra, avendo dimostrato efficacia e bassa morbidità.^{37,40-43}

I vantaggi sono molteplici: visualizzazione diretta, visualizzazione di strutture anatomiche difficilmente esplorabili con altre tecniche (soprattutto la porzione intrapelvica dell'uretra) e possibilità di effettuare campionamenti biotici concomitanti.

L'esame endoscopico permette, infatti, la visualizzazione diretta della superficie mucosale di vescica ed uretra, guidando il clinico nella definizione dell'estensione della malattia.⁴¹ Il TCC è tipicamente localizzato in area trigonale e la visualizzazione diretta degli orifizi ureterali e dell'eventuale estensione uretrale (descritta in oltre il 50% dei casi), influisce sulle scelte terapeutiche successive.^{12,41,44} Parimenti, è molto frequente l'estensione multifocale all'interno della vescica (cancerizzazione di campo), dovuta al *seeding* endovesicale con l'instaurarsi di foci neoplastici multipli indipendenti in tutta la vescica.⁴⁵⁻⁴⁷

Il tipico aspetto endoscopico macroscopico delle lesioni neoplastiche è fimbriale, con aspetto aggettante nel lume e alterazioni mucosali diffuse con perdita del tipico aspetto liscio della mucosa e dell'urotelio disteso.

L'aspetto macroscopico, tuttavia, non è patognomonico: esistono, infatti, lesioni infiammatorie o di altra natura che mimano lesioni neoplastiche.⁴⁸ Di conseguenza, l'ulteriore vantaggio dell'esame endoscopico è la possibilità di ottenere campioni biotici senza ricorrere alla biopsia chirurgica con accesso celiotomico e cistotomia che, seppur fornisca campioni di ottima qualità e diagnostici nel 100% dei casi, è accompagnata da rischi per operatori decisamente più importanti.⁴⁰ Il campionamento diretto evita inoltre il *seeding* tumorale.^{21,22,49} A differenza di altre tecniche diagnostiche, inoltre, l'esame endoscopico permette di visualizzare anche le porzioni intrapelviche dell'organo che, per limiti anatomici, sono difficilmente esplorabili con ecografia ed urografia ascendente o discendente.⁴¹

Come qualunque tecnica, anche l'endoscopia presenta qualche svantaggio. Tecnicamente non è di facile esecuzione, specialmente nel maschio; è necessario avere una strumentazione dedicata, costosa e delicata; il campionamento è spesso complesso e, specialmente nel maschio,

si ha un discreto rischio (sino al 36%) di ottenere campioni non diagnostici.^{37,40}

L'uretrocistoscopia viene effettuata, nella femmina, con endoscopio rigido corredato da camicia operativa, che permette la concomitante irrigazione ed aspirazione, e ha un canale di lavoro tramite il quale si possono effettuare campionamenti biotici. La dimensione dell'endoscopio è di 2,4 o 2,7 mm, rendendo difficile l'esecuzione dell'esame in pazienti di peso <5 kg.⁴⁰ Nel maschio, invece, le tecniche descritte sono: uretrocistoscopia transpelvica con endoscopio rigido (che necessita, però, di approccio chirurgico prescrotale) o, più comunemente, uretrocistoscopia flessibile con ureteroscopio.

La tecnica con approccio transpelvico è stata abbandonata per l'elevato rischio di *seeding* e di complicanze associate alla procedura.

L'uretrocistoscopia con ureteroscopio, invece, è considerata la tecnica di elezione. L'ureteroscopio flessibile ha un diametro di 2,4 o 2,7 mm, con un canale di lavoro <1 mm ed un canale di irrigazione. La dimensione dello strumento rende l'esame di difficile esecuzione in pazienti di peso <8 kg o con diametro uretrale <2 mm. Le pinze da biopsia utilizzate, inoltre, forniscono campioni spesso molto piccoli o non rappresentativi, con rischio di mancata diagnosi. È stato aneddoticamente descritto l'uso di anse da retrazione per ureteroliti per avere campioni diagnostici di maggiori dimensioni e qualità migliore; tuttavia, non è stata dimostrata una differenza significativa rispetto a campioni ottenuti tramite pinze da biopsia tradizionali.⁴⁰

Le complicanze sono state descritte solo sporadicamente e la più frequente è il sanguinamento conseguente al campionamento biotico.^{43,50,51} Aneddoticamente e secondo esperienza personale, effettuando una uretrocistoscopia va posta particolare attenzione alla distensione dell'organo poiché, seppur poco probabili, rotture vescicali e uretrali sono evenienze possibili.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata (28,29)	L'ecografia addominale è la metodica diagnostica di prima scelta per la diagnosi di TCC della vescica e dell'uretra prossimale	Positiva forte
Moderata (2,34)	L'uretrocistoscopia è la metodica diagnostica d'elezione per indagare le lesioni dell'uretra	Positiva forte
Moderata (2,34)	Per le lesioni della porzione distale dell'uretra, è indicata l'uretrografia retrograda o la TC, se non è disponibile/fattibile la cistoscopia	Positiva forte

Moderata (19,35,36)	L'ecografia è utile per guidare prelievi dalla lesione vescicale o uretrale mediante cateterismo traumatico, brushing o prelievo con pinza biotica al fine di ottenere campioni citologici o istologici	Positiva forte
Moderata (2,37)	Lo studio radiografico del torace è indicato come staging iniziale	Positiva forte
Bassa (2,37)	Lo studio radiografico dello scheletro sarebbe indicato in caso di zoppia/ algia alla colonna alla presentazione	Positiva debole
Moderata (38,39)	La TC è il mezzo più accurato per uno staging completo, in particolare per identificare metastasi polmonari e scheletriche	Positiva forte
Moderata (43)	L'uretroscopia è particolarmente utile quando la diagnostica di primo livello non è riuscita a trarre conclusioni certe	Positiva forte
Moderata (45,46,47)	La cistoscopia permette di visualizzare tutta la superficie vescicale, identificando piccoli focolai non altrimenti visualizzabili (cancerizzazione di campo)	Positiva forte
Alta (37,30,41,42,43)	In presenza di un sospetto TCC, il prelievo biotico per l'esame istologico deve essere effettuato tramite cistoscopia o cateterismo traumatico	Positiva forte
Opinione espressa dal panel	La cistoscopia è una delle tecniche diagnostiche elettive per la diagnosi e lo staging endovesicale del TCC	Positiva forte
Moderata (40,49)	La biopsia endoscopica deve essere preferita rispetto a quella chirurgica per la minor morbidità ed i minori rischi	Positiva forte
Moderata (40)	Nel cane maschio di piccola taglia esiste il rischio di ottenere campioni non diagnostici a seguito di biopsia cistoscopica	Positiva forte
Moderata (41)	L'esame cistoscopico e l'ecografia addominale sono complementari nella diagnosi delle patologie endovesicali nel cane	Positiva forte
Moderata (21)	Il campionamento citologico transaddominale si accompagna ad un elevato rischio di <i>seeding</i> neoplastico	Positiva forte

Raccomandazioni espresse unanimemente. Nessuno astenuto per conflitto di interesse ad eccezione di Federica Rossi per la valutazione della voce bibliografica 21 e nessuno contrario.

3. DIAGNOSI ISTOLOGICA

La diagnosi istologica si basa spesso su campioni biotici ed è pertanto influenzata dalla loro qualità e di-

mensione. Inoltre, le biopsie endoscopiche (necessariamente superficiali) non permettono la valutazione del potenziale infiltrante del TCC.^{40,52}

La diagnosi differenziale rispetto a lesioni non neoplastiche (cistite cronica iperplastica, cistite polipoide, polipi) si basa principalmente su caratteristiche morfologiche cellulari (anisocitosi, atipie nucleari, mitosi) e su numero di strati, disposizione e polarità delle cellule uroteliali. La presenza di corpi di Melamed-Wolinska (voluminosi vacuoli intracitoplasmatici, vuoti o contenenti materiale eosinofilo) è considerata caratteristica dei carcinomi uroteliali.⁵² Attualmente non esistono marker immunoistochimici in grado di differenziare con certezza TCC da polipi e cistiti polipoidi, ma il pattern di espressione di uroplachina III (UPIII), citocheratina 7 (CK7) e cicloossigenasi-2 (COX-2) può essere di supporto.⁵³ Un ulteriore supporto diagnostico può essere fornito dalla ricerca della mutazione del gene BRAF sulle stesse biopsie istologiche o su campioni di urine.

Per quanto riguarda la distinzione da altri carcinomi, la morfologia delle cellule uroteliali è generalmente ben riconoscibile istologicamente ma, nei TCC scarsamente differenziati o in caso di sospette metastasi, la positività per UPIII e CK7 può confermare l'origine uroteliale della neoplasia.⁵⁴ È particolarmente complessa la diagnosi differenziale tra carcinomi prostatici ghiandolari e TCC uretrali che invadono secondariamente il parenchima prostatico, a causa di una possibile sovrapposizione della positività immunoistochimica tra questi tumori. È stato ipotizzato che i carcinomi della prostata del cane possano in parte derivare da cellule epiteliali duttali capaci di differenziazione bimodale in senso uroteliale e ghiandolare, il che spiegherebbe la possibile compresenza nell'ambito dello stesso tumore di entrambe le differenziazioni.⁵⁴⁻⁵⁶

Quando sono disponibili campioni biotici a tutto spessore (solitamente ottenuti mediante accesso celiotomico e rimozione della lesione in toto mediante cistectomia parziale/ totale), i TCC possono essere classificati in base al pattern di crescita in papillare non infiltrante, papillare infiltrante, non papillare non infiltrante e non papillare infiltrante. Nel cane le varianti non infiltranti sono inferiori al 10%, mentre il pattern papillare sembra prevalere su quello non papillare. L'utilità prognostica di questa classificazione deve ancora essere stabilita.^{52,57}

Per il TCC del cane sono stati proposti diversi sistemi di *grading*, che tuttavia non permettono una buona stratificazione dei casi, in quanto i tumori di alto grado rappresenterebbero più del 90% del totale. Comunque, ad oggi, nessun *grading* è stato validato clinicamente su un numero sufficiente di casi.^{52,57-59}

Infine, sia nella diagnosi sia nell'assegnazione del giudizio di malignità occorre considerare che i TCC sono carat-

terizzati da aspetto istologico eterogeneo: foci di carcinoma *in situ* possono concomitare ad aree a crescita infiltrante e sono spesso associati a infiammazione; per questo sono sempre consigliati campionamenti multipli. In ogni caso, una biopsia di dimensioni millimetriche o che coinvolga solo gli strati più superficiali della lamina propria potrebbe non essere completamente rappresentativa della lesione.⁵⁷

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata (40)	L'attendibilità della diagnosi istologica di TCC è fortemente dipendente da qualità e dimensione dei campioni biotici.	Positiva forte
Moderata (52,57)	La diagnosi differenziale istologica tra TCC e lesioni uroteliali non neoplastiche è limitata dall'impossibilità di valutare il potenziale infiltrante in campioni biotici e a causa dell'aspetto istologico eterogeneo del TCC	Positiva forte
Moderata (54)	L'analisi immunoistochimica con UPIII e CK7 è utile per la conferma diagnostica in caso di carcinomi poco differenziati o di lesioni metastatiche	Positiva debole
Moderata (59)	Per il TCC del cane sono stati proposti diversi sistemi di <i>grading</i> , ma ad oggi nessuno è stato validato clinicamente su un numero sufficiente di casi	Positiva forte

Raccomandazioni espresse unanimemente. Nessuno astenuto per conflitto di interesse e nessuno contrario.

Algoritmo operativo

L'algoritmo operativo per la diagnosi e stadiazione del carcinoma uroteliale del cane è riassunto nella Figura 1.

4. APPROCCIO CHIRURGICO CON INTENTO TERAPEUTICO

La chirurgia vescicale ed uretrale in caso di TCC è generalmente indicata a scopo diagnostico per ottenere campioni biotici, a scopo terapeutico per rimuovere *in toto* il tumore (se localizzato lontano dal trigono), o eseguire un debulking, e/o per mantenere o ripristinare il flusso urinario.⁶⁰

La letteratura non ha ad oggi chiaramente definito se la chirurgia fornisca un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza e se vi siano fattori prognostici che rendano alcuni cani migliori candidati per la resezione chirurgica, benché lavori recenti abbiano riscontrato una maggior sopravvivenza in cani sottoposti a cistectomia parziale associata terapia multimodale rispetto a cani trattati con sola terapia medica.^{45,47}

L'aggressività locale del TCC, specialmente a localizzazione uretrale o in prossimità del trigono, porta frequentemente ad ostruzione ureterale o uretrale secondaria, con conseguenze estremamente serie sulla funzionalità renale e sullo stato clinico generale del paziente.⁶³

Il trattamento di queste lesioni è oggetto di discussione; la chirurgia radicale con asportazione completa della vescica urinaria inizialmente è stata indicata come trattamento di scelta, ma le complicanze associate al reimpianto ureterale, con la possibile necessità di nuovi interventi, incontinenza urinaria permanente post-operatoria, talvolta disordini elettrolitici gravi (soprattutto in caso di reimpianto nel colon) e infezioni ascendenti difficilmente trattabili la rendono una pratica da riservare a casi selezionati.^{44,61,62,124} Un ulteriore rischio conseguente alla chirurgia tradizionale è l'impianto del tumore sulla parete addominale o lo sviluppo di metastasi peritoneali, frequentemente associate a minor risposta ai trattamenti chemioterapici e a breve tempo di sopravvivenza mediano.^{49,64}

La terapia chirurgica può essere quindi raramente considerata curativa, soprattutto in caso di malattia avanzata, anche per i seguenti motivi:

1. Elevato tasso metastatico. Al momento della diagnosi, il 16% dei cani presenta metastasi ai linfonodi regionali (iliaci e pelvici) e/o a distanza, e nel 50-60% dei casi all'esame autoptico.^{65,66}
2. Invasività locale (T2 o T3 nel 75% e 25% dei casi, rispettivamente)², presenza di emboli linfatici (56%),⁶⁶ coinvolgimento di uretra (56%) e prostata (29%) nei cani maschi.^{57,65-67}
3. Difficoltà nell'ottenere margini chirurgici completi a causa dell'estensione microscopica del tumore nella mucosa vescicale.⁶⁸ Infatti, l'esposizione dell'intero urotelio ad agenti cancerogeni (cancerogenesi di campo) sembra indurre una genesi neoplastica multifocale con interessamento di tutta la mucosa vescicale.⁶⁹ Per queste ragioni, oltre alla recidiva locale, si può assistere alla formazione di tumori *de novo* in altri siti della mucosa vescicale e uretrale. Il potenziale beneficio clinico dell'ottenimento di ampi margini istologicamente liberi da neoplasia è quindi dubbio, oltre ad aumentare inutilmente la morbidità del paziente.^{47,68}

Pertanto, l'obiettivo principale della chirurgia è controllare il tumore o ridurne il volume, garantendo una migliore qualità di vita al paziente per il periodo di tempo più lungo possibile.^{34,37,60}

Tecnica e dose chirurgica sono influenzate dalla sede del TCC, in ogni caso è sempre necessario prestare molta attenzione alla disseminazione, delimitando tutto il campo operatorio con garze laparotomiche umide, da eliminare dopo la sutura della vescica, e cambiando guanti chirurgici e tutto lo strumentario utilizzato subito dopo aver rimosso il tumore e prima di procedere all'ulterio-

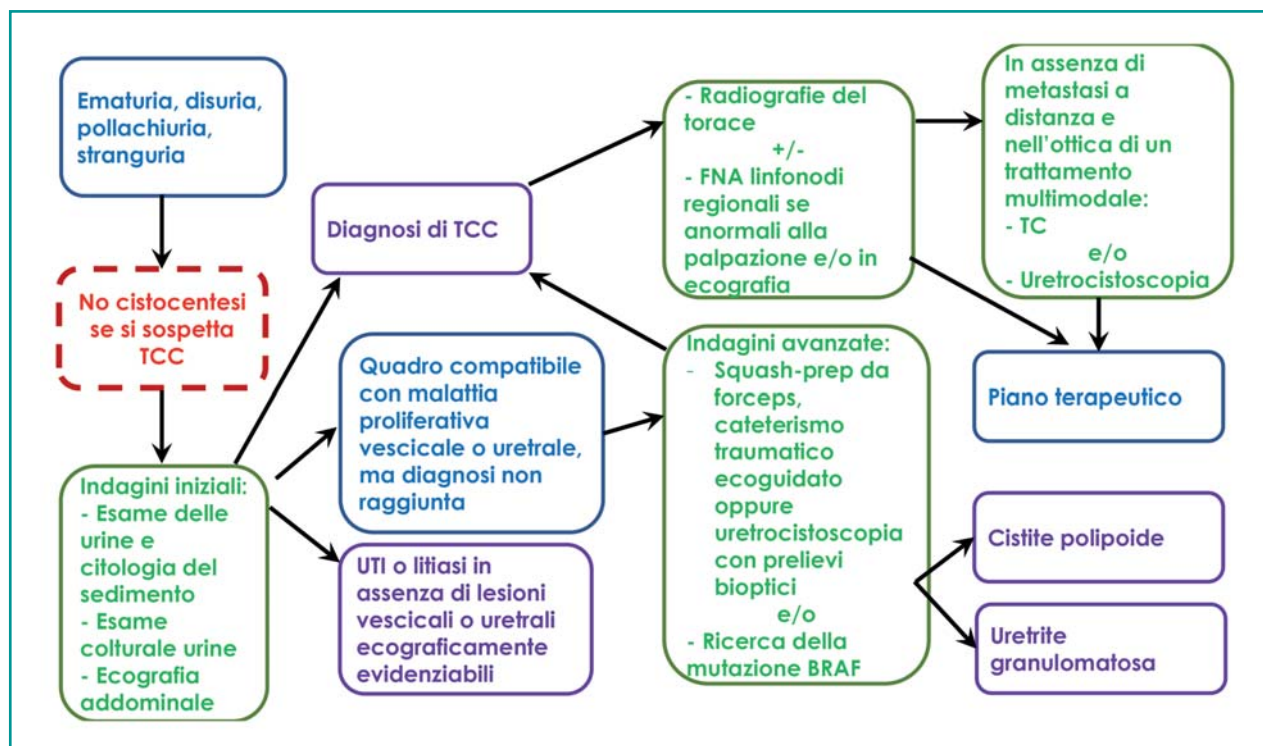


Figura 1 - Algoritmo operativo per la diagnosi e stadiazione del carcinoma uroteliale del cane.

re manipolazione dell'addome.^{2,47,66,70,71}

• Cistectomia parziale

È indicata nei pazienti con TCC a localizzazione apicale o extra-trigono (41% dei casi) dimostrando buoni risultati in associazione al trattamento medico.^{45,47,66,70,72}

È possibile rimuovere fino al 70% della parete vescicale senza causare conseguenze funzionali e senza effettuare una diversione urinaria, a condizione che le papille ureterali non siano coinvolte.⁶⁸

L'identificazione intraoperatoria del tumore avviene solitamente mediante palpazione della parete vescicale a vescica chiusa, con eventuale ausilio della cistoscopia per meglio definirne la localizzazione.⁷³

Idealmente, l'incisione si esegue con un margine di 1-3 cm dal bordo palpabile della massa, compatibilmente con la posizione e le dimensioni del tumore.⁶⁸

È riportato l'utilizzo di un mezzo di sintesi bipolare (LigaSure, Medtronic) per eseguire la cistectomia e, contemporaneamente, incisione e sigillatura del tessuto vescicale, diminuendo così il rischio di disseminazione, ma sono necessari ulteriori studi per validarne l'utilizzo.⁷³ Benché l'incisione avvenga su tessuto macroscopicamente sano, per le ragioni sopra riportate, i margini di escissione possono apparire istologicamente incompleti nel 50% dei cani con TCC con conseguente rischio di recidiva per malattia residua, tumore *de novo* o *seeding*.⁶⁸

Qualora il tumore si estenda al margine chirurgico coinvolgendo uno o entrambi i margini ureterali, questi do-

vanno essere successivamente sezionati ad almeno 2 cm dalla sierosa vescicale e successivamente reimpianti.^{71,74} In casi selezionati, è descritta la rimozione del trigono e dell'uretra prossimale con neoureterocistostomia sull'apice vescicale, preservando i peduncoli neurovascolari, al fine di mantenere la funzione del tratto urinario inferiore e la continenza. Tale procedura, però, non è eseguibile in caso di malattia avanzata.⁷¹

L'esito funzionale della cistectomia parziale è generalmente da buono a eccellente con ripresa della normale capacità urinaria e della frequenza di minzione entro poche settimane.⁶⁸ A seguito di resezioni estese, il ritorno a una funzionalità accettabile necessita di alcuni mesi (2-3).⁷⁵

• Cistectomia totale

Nel cane, il TCC si localizza a livello del collo vescicale nel 59% dei casi con invasione prostatica nel 29% dei cani maschi, rendendo la resezione chirurgica completa raramente proponibile.^{76,77} In questi casi, qualora le tecniche sopra descritte non siano attuabili, può essere considerata la rimozione completa della vescica, dell'uretra prossimale ed eventualmente, qualora ci fosse coinvolgimento dell'uretra prostatica, della prostata.⁷⁷⁻⁷⁹ Alla cistectomia totale si associa quindi una diversione urinaria mediante anastomosi uretero-uretrale/prepuziale/vaginale, oppure, assai più raramente, uretero-colica.^{44,74,77}

Le anastomosi uretero-coliche sono sconsigliate, perché caratterizzate da gravi complicanze (iperammoniemia, acidosi metabolica e uremia, ustione da urina attorno ad

ano/perineo e pielonefrite).⁶⁸ In merito alle altre anastomosi, la totale incontinenza urinaria postoperatoria, associata al rischio di uroperitoneo e di stenosi ureterica, rende queste procedure eseguibili solo dopo un'attenta selezione del paziente e del proprietario.

• Resezione uretrale

La resezione chirurgica del TCC a sede uretrale può essere considerata a seconda della porzione, della lunghezza di uretra interessata e del sesso.

Il coinvolgimento dell'uretra prossimale è solitamente meno gestibile a causa del rischio di incontinenza urinaria permanente post-operatoria.⁷¹ Se il tumore coinvolge la porzione distale dell'uretra è, invece, possibile eseguire la resezione e uretrotomia prescrotale/scrotale o perineale/transpelvica, oppure la resezione e anastomosi vagino-uretroplastica in base al sesso dell'animale e alla lunghezza del residuo uretrale.⁷⁸ Anche in questi casi il rischio di escissione incompleta del tumore è da considerare.

• Linfadenectomia

Le metastasi linfonodali sono riportate nel 16-25% dei casi e si associano ad un rischio maggiore di recidiva locale e progressione neoplastica.^{66,76} L'effettiva efficacia della linfadenectomia dei linfonodi metastatici nel paziente chirurgico non è però a tutt'oggi dimostrata, benché sia lecito supporre che la riduzione del carico tumorale possa contribuire al miglioramento delle prospettive di vita del paziente.

Nel sospetto di malattia metastatica nodale, la linfadenectomia è comunque consigliata ai fini del corretto inquadramento istologico.⁷⁶

In aggiunta, la rimozione routinaria dei linfonodi regionali anche non alterati in forma o dimensione può rappresentare uno strumento di stadiazione importante in grado di influenzare le decisioni terapeutiche.⁶⁸

Ad oggi non vi sono linee guida riguardo l'opportunità di asportare i linfonodi regionali;⁷⁶ tuttavia, la mappatura linfatica mediante fluorescenza nel vicino infrarosso (NIRF) si è dimostrata efficace nell'identificare in tempo reale i linfonodi sentinella. La ricerca del linfonodo sentinella dovrebbe quindi entrare nella routine per queste chirurgie nel prossimo futuro.⁷⁶

5. TERAPIA CHIRURGICA PALLIATIVA (MINI-INVASIVA)

La chirurgia mini-invasiva a scopo palliativo o come parte di un trattamento multimodale è sempre più una valida alternativa ai trattamenti sopra riportati. Nell'opinione degli autori la palliazione associata ad una strategia multimodale per il controllo della patologia oncologica sottostante va considerata, ad oggi, il trattamento di elezione, sebbene non esista in letteratura un confronto tra l'ap-

proccio terapeutico radicale e la chirurgia a scopo palliativo.

La localizzazione e l'estensione del TCC pongono spesso il clinico di fronte a situazioni complesse e urgenti, in cui lo scopo principale è ripristinare la pervietà delle vie urinarie e permettere al paziente di recuperare una funzionalità renale normale, restituendo una qualità di vita dignitosa in attesa della risposta al trattamento medico.

• Stent ureterali

L'ostruzione ureterale dovuta ad estensione neoplastica può essere trattata tramite l'applicazione di stent per via anterograda, che ristabiliscono la pervietà riducendo la stasi urinaria. Se associata a trattamento farmacologico, il posizionamento di stent ureterali garantisce tempi di sopravvivenza sovrapponibili a quelli dati da chirurgia radicale con una percentuale di complicanze inferiore.⁸⁰ Le complicanze riportate in caso di applicazione anterograda sono infatti rare, ma non assenti, e spesso fatali. Inclondono perdita di urina dalla pelvi renale, migrazione dello stent e sua dislocazione con conseguente necessità di rimozione prematura oppure riosostruzione.⁸⁰

Tuttavia, non sempre lo *stenting* ureterale è una procedura eseguibile (a causa della massiva infiltrazione ureterale della neoplasia vescicale). In questi casi potrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo di bypass ureterali sottocutanei (SUB), considerando però che l'unico caso descritto ha sviluppato *seeding* tumorale sulla parete addominale attraverso il dispositivo; pertanto, il suo utilizzo va considerato con cautela.²³

• Debulking endoscopico

Volto a ristabilire la pervietà uretrale e dello sbocco ureterale, migliorando la sintomatologia.^{70,81,82} Tale approccio è spesso utilizzato in medicina umana; tuttavia, nell'uomo è più comune la presenza di lesioni superficiali, diagnosticate in maniera precoce e con estensione esclusivamente mucosale. Sfortunatamente, il TCC nella maggior parte dei cani è infiltrante e muscolo-invasivo, rendendo impossibile la resezione mediante laser con intento curativo. Ciononostante, diversi studi hanno valutato l'utilizzo di laser a CO2 e laser a diodi sotto guida ecografica per resezioni a spessore parziale, dimostrando un miglioramento della qualità (e non della quantità) di vita, nonostante la possibile insorgenza di complicanze anche gravi, tra cui stranguria, ematuria, stenosi della giunzione uretrovescicale, *seeding* delle cellule neoplastiche, perforazione uretrale o vescicale e UTI ricorrenti.^{70,81,82}

• Stent uretrali

In caso di estensione uretrale di neoplasie vescicali o di TCC uretrali primari ostruenti, si può ripristinare la per-

vieta dell'organo mediante stent uretrali, soprattutto nelle femmine. Rispetto ai trattamenti storicamente descritti (ad esempio, deviazione del flusso urinario mediante cistostomia percutanea, cateteri *low profile*), questo metodo presenta minor morbidità, elimina il rischio di auto-traumatismo da parte dell'animale o di rimozione accidentale del catetere urinario (in caso di diversione del flusso urinario). Lo stent, inoltre, consente lo svuotamento vescicale non assistito.⁸³⁻⁸⁵

Gli stent uretrali possono essere posizionati chirurgicamente o sotto guida fluoroscopica. Il loro posizionamento ha avuto successo nell'alleviare l'ostruzione uretrale in 58/61 cani.⁸⁴

Il posizionamento dello stent è spesso un intervento salvavita ma non scevro da complicanze, tra cui incontinenza (39%), migrazione dello stent con ri-ostruzione dovuta all'ulteriore crescita della neoplasia (26%).^{84,85} La sopravvivenza mediana riportata dopo il suo posizionamento è di 78 giorni (range, 2-537), ma la maggior parte dei proprietari si dichiara comunque soddisfatta del risultato.⁸⁴

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata (45,47,86)	La terapia chirurgica è raramente curativa, soprattutto in corso di malattia avanzata	Positiva forte
Moderata (45)	La chirurgia vescicale ed uretrale del TCC è generalmente indicata a scopo diagnostico per ottenere campioni biotipici, a scopo terapeutico (come parte di un approccio multimodale), se il tumore è localizzato lontano dal trigono, e per mantenere o ripristinare il flusso di urina	Positiva forte
Moderata (34,37)	L'obiettivo principale della chirurgia palliativa è ripristinare la pervietà delle vie urinarie	Positiva forte
Moderata (2,47,66,70,71)	Fattori fondamentali nella scelta della terapia chirurgica e della tecnica da utilizzare sono la localizzazione del TCC e l'estensione tumorale a uretra e prostata	Positiva forte
Moderata (68,69,77)	I margini chirurgici indenni da neoplasia sono difficilmente ottenibili a causa dell'estensione microscopica del tumore	Positiva forte
Moderata (45,47)	La cistectomia parziale è indicata nei pazienti con TCC a localizzazione apicale o extra- trigono, dimostrando buoni risultati nel contesto di un trattamento multimodale	Positiva forte

Moderata (77,78,79)	La cistectomia totale con diversione urinaria è raramente indicata a causa delle complicanze	Positiva forte
Opinione espressa dal panel	La resezione chirurgica del TCC a localizzazione uretrale è raramente eseguibile	Positiva forte
Opinione espressa dal panel	La linfadenectomia regionale è indicata nel paziente chirurgico	Positiva forte
Moderata (49,64)	La possibilità di <i>seeding</i> intraoperatorio è elevata	Positiva forte
Moderata (80)	Il posizionamento di stent uretrali sotto guida fluoroscopica è efficace, con basso rischio di morbidità	Positiva forte
Moderata (83,84,85)	L'utilizzo di stent uretrali è da preferirsi all'utilizzo di cistostomia percutanea	Positiva forte
Moderata (83,84,85)	In caso di ostruzione uretrale lo stenting dovrebbe essere consigliato come prima opzione	Positiva forte
Bassa (22,23)	L'utilizzo di SUB per la diversione del flusso urinario in corso di TCC è a rischio disseminazione	Positiva forte
Moderata (70,81,82)	Il debulking endoscopico mediante laser è sempre da associare a trattamento medico concomitante	Positiva forte

Raccomandazioni espresse unanimemente. Nessuno astenuto per conflitto di interesse e nessuno contrario.

6. TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia medica sistemica, seppur raramente curativa, rappresenta un caposaldo nel trattamento del TCC muscolo-infiltrante del cane, decisamente più frequente del TCC non muscolo-infiltrante. Quest'ultimo, per definizione, non invade la tonaca muscolare propria (Tis e T1) e rappresenta <10% dei casi.⁸⁶ La diagnosi è istopatologica, e richiede pertanto la resezione endoscopica o *en bloc* della lesione. In quest'ultimo caso il patologo può fornire informazioni circa la profondità di invasione e definire i margini di resezione.

La terapia farmacologica prevede più frequentemente la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), chemioterapia convenzionale o la loro combinazione. La maggior parte dei trattamenti porta a malattia stabile o remissione parziale, con un controllo della malattia osservato circa nell'80% dei soggetti per periodi di svariati mesi fino oltre l'anno. I risultati migliori si osservano quando i cani sono sottoposti a trattamenti sequenziali con diversi protocolli chemioterapici, visto che la resistenza ad un farmaco non implica resistenza assoluta alla chemioterapia.

• Farmaci antinfiammatori non steroidei

L'azione antitumorale dei FANS nel TCC del cane è sta-

ta documentata in studi di fase I, II e trial clinici randomizzati.^{65,87-91,122} Questi farmaci sono un elemento chiave nella terapia medica di qualsiasi forma di TCC, potenziando significativamente l'effetto di chemioterapici convenzionali se somministrati in regimi combinati, e mantenendo un'azione antitumorale anche se somministrati in monoterapia.^{65,88-91,122} I principali effetti antineoplastici sembrerebbero verificarsi attraverso l'inibizione di COX-2, sovraespressa nei TCC rispetto al normale epitelio vescicale.^{92,93} Il ruolo oncogenico di COX-2 può espletarsi come conseguenza del suo effetto diretto sulla proliferazione cellulare, indirettamente per il rilascio e l'azione di altre citochine, per effetto immunomodulante e/o pro-angiogenico.^{86,92,93} Al contrario, COX-1 è espressa costitutivamente nella vescica urinaria canina, in quanto è responsabile della produzione di prostaglandine coinvolte nel mantenimento dell'omeostasi. La sua espressione sembra non risentire della trasformazione neoplastica; il ruolo dell'enzima COX-1 nella patogenesi dei tumori uroteliali rimane sconosciuto.^{92,93} Il FANS la cui efficacia è stata più largamente documentata è l'inibitore non selettivo delle COX-1 e -2 piroxicam, seguito dagli inibitori COX-2 selettivi deracoxib e firocoxib. Tutti e tre i farmaci inducono remissione tumorale, principalmente parziale, in circa il 12-20% dei cani con TCC, tuttavia la remissione completa è stata osservata solo con la somministrazione di piroxicam; la stabilizzazione della malattia è stata osservata fino ad un 70% dei soggetti.^{88,89,91,122} È stato anche descritto l'utilizzo dell'inibitore COX-2 selettivo meloxicam, per il quale il tasso di risposta è ancora sconosciuto, nonostante sembri avere un effetto terapeutico migliorando il quadro clinico del soggetto.²⁶

Come anticipato, i FANS hanno potenziato l'attività di chemioterapici come cisplatino e vinblastina in molteplici studi, inclusi studi randomizzati.^{65,89,90,94} Per il cisplatino, il tasso di remissione (parziale) con la sola chemioterapia era inferiore al 20%, mentre la combinazione con FANS induceva una risposta clinica del 50-70%, incluse risposte cliniche complete.^{65,89} Similarmente, la sola vinblastina induceva risposte parziali in circa il 20% dei cani, mentre se combinata con FANS la risposta parziale si osservava in più del 50% dei soggetti.^{90,95}

Piroxicam è relativamente ben tollerato quando assunto in monoterapia con tossicità gastroenterica da moderata a severa nel 17% dei casi e tossicità renale occasionale, posto che non siano presenti disidratazione e/o ipoperfusione renale.⁸⁸ L'incidenza e la gravità della tossicità gastroenterica appaiono notevolmente diminuite con la somministrazione di inibitori COX-2 selettivi come firocoxib e deracoxib; la tossicità renale rimane un evento raro.^{89,122} La combinazione di FANS e chemioterapici non sembra incrementare il rischio di tossicità rispetto alla somministrazione di questi ultimi in monoterapia,

fatta eccezione per la combinazione di piroxicam e cisplatino, in cui tossicità gastroenterica e soprattutto renale possono diventare eventi gravi e frequenti.⁶⁵

Dalle evidenze disponibili si evince che la somministrazione di un FANS sia necessaria in cani con TCC. L'efficacia di piroxicam appare superiore a quella di inibitori COX-2 selettivi; tuttavia, questi ultimi sono comunque efficaci nel trattamento del TCC ed hanno un migliore profilo tossicologico.

• Farmaci antitumorali

1. Trattamento della malattia vescicale non muscolo-infiltrante

Per i carcinomi non muscolo-infiltranti e unifocali, la resezione chirurgica con margini completi potrebbe essere curativa, mentre per quelli diffusi è prudente il trattamento farmacologico endovescicale, considerata la storia naturale del TCC, caratterizzato da una elevata probabilità di cancerizzazione di campo dovuta all'impianto di cellule tumorali resecate (*floating cells*). Tuttavia, data la rarità dei carcinomi non muscolo-infiltranti, mancano studi circa farmaci, dosaggi, durata della terapia, tossicità ed efficacia nel prevenire la recidiva locale o la cancerizzazione di campo.⁹⁶ I Membri del Panel ritengono che il trattamento farmacologico endovescicale con mitomicina o, in linea con quanto riportato nell'uomo, gemcitabina possa evitare la recidiva o la comparsa di nuove lesioni vescicali nei rari casi di TCC non muscolo-infiltrante.

2. Trattamento della malattia vescicale muscolo-infiltrante

Il 78% dei cani con TCC ha malattia in stadio T2, ed il 20% in stadio T3 alla diagnosi.⁸⁶ La sola chemioterapia rimane l'opzione primaria in cani con TCC in stadio avanzato, mentre può essere utilizzata in regime adiuvante (approccio bimodale) a seguito di resezione chirurgica per l'elevato rischio di recidiva e/o interessamento nodale e distante patologico.⁴⁵

Sono state fatte in passato numerose esperienze con vari farmaci chemioterapici, utilizzati sia in monoterapia sia in combinazione con FANS (Tabella 3), dimostrando complessivamente che il TCC è chemiosensibile. Quest'ultima evidenza trova il proprio fondamento negli elevati tassi di risposte, per lo più parziali, alla chemioterapia dimostrate negli studi clinici condotti nella malattia macroscopica e nella disponibilità di regimi di trattamento con tossicità complessivamente contenuta. L'attività dei farmaci in termini di risposta ottenuta è risultata compresa tra 7 e 86% (Tabella 3).

Dalle evidenze disponibili, si evince inoltre che non esiste una terapia di prima linea, pertanto la strategia attuale prevede di utilizzare uno qualunque dei farmaci risultato efficace, per passare ad una alternativa una volta documentata malattia progressiva o all'insorgenza di tossicità. Il trattamento farmacologico non dovrebbe mai essere sospeso.

Tabella 3 - Protocolli utilizzati per il TCC del cane per diversi stadi clinici.

Farmaci	Nr cani	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	mPFI (gg)	mST (gg)	Tossicità (VCOG G3-G4/moderata-severa)	Referenza
Piroxicam	34	6	12	53	29	120	181	tossicità GE totale nel 34% dei casi - no suddivisione in gradi	88
Firocoxib°	15	0	20	33	27	105	152	GE: G3 6,5%	89
Deracoxib	26	0	17	71	12	133	323	No G3-G4	122
Deracoxib*	24	8	33	NR	NR	304	615	No G3-G4	91
Meloxicam	39	NR	NR	NR	NR	NR	151	Dato mancante	26
Cisplatino°	8	0	0	50	50	84	300	GE: moderata 12,5%; severa 12,5% E: severa 25% R: moderata 25%; severa 12,5%	65
Cisplatino°	14	0	13	53	27	87	338	GE: G3 26,5%, G4 13,5% E: G3 13,5%, G4 6,5%	89
Cisplatino	18	0	19	25	56	75	130	possibile tossicità renale nel 22% dei casi - non valutabile	97
Cisplatino	14	0	7	36	57	78	307	GE: moderata 40%; severa 40% E: dato mancante R: moderata 28,5%; severa 7%	98
Cisplatino e piroxicam°	14	14	57	28	0	124	246	GE: moderata 21,5%; severa 7% E: severa 14% R: moderata 57%, severa 7%	65
Cisplatino e piroxicam	14	0	50	17	33	NR	329	GE: moderata 14%, severa 50% E: dato mancante R: moderata 64%, severa 7%	94
Cisplatino e firocoxib°	14	0	57	21	0	186	179	GE: G3 50%, G4 8,5%	89
Carboplatino	14	0	0	8	92	41	132	Non valutabile	99
Carboplatino e piroxicam	24	0	13	54	33	73	263	E(n): G3 8,5%; G4 4% E(t): G4 4,4%	72
Carboplatino e piroxicam	31	0	38	45	17	NR	161	GE: moderata 32%; severa 26% E: moderata 13%, severa 9,5%	100
Mitomicina (endovesicale) [§]	12	0	5	7	0	120	223	DLT - severa irritazione vescicale	96
Mitoxantrone e meloxicam	14	NR	NR	NR	NR	NR	217	Dato mancante	26
Mitoxantrone e meloxicam; Mantenimento con clorambucile e meloxicam	9	NR	NR	NR	NR	NR	445	Dato mancante	26
Mitoxantrone e piroxicam	26	0	8	69	23	106	247	E(n): G3 16,5%; G4 16,4%	72
Mitoxantrone e piroxicam	55	2	33	46	19	194	291	Non valutabile	101
Doxorubicina e piroxicam	34	0	9	60	30	103	168	GE(d): G3 6%; G4 3% GE(v): G3 6%; G4 6% E(n): G3 6%; G4 9% RA/I: 3%	46
Gemcitabina [§]	14	7	79	14	0	NR	NR	DLT - E(n): G4	102
Gemcitabina e piroxicam	38	5	22	51	22	NR	230	GE(v): G3 13,2% E(n): G3 5% E(t): G3 5%	103
Clorambucile	30	0	3	67	30	119	221	E(t): G3 3,5%	104
Vinblastina°	27	0	22	70	4	143	531	E: G3 3,7%, G4 11%	90
Vinblastina	28	0	36	50	14	122	147	2,5-2,9 mg/m ² - E(n): G3 40% 3 mg/m ² - E(n): G3 38%; G4 4,7%	105
Vinblastina e piroxicam°	24	0	58	33	8	199	299	GE: G3 4,2% E: G3 4,2%, G4 8,3%	90
Vinblastina e toceranib	5	0	40	20	40	NR	NR	No G3-G4	106
Vinorelbina +/- FANS	14	0	14	57	29	93	187	GE(d): G3 7% GE(a): G3 7% E(n): G3 21%; G4 14,2% E(t): G3 7%	95
Toceranib	37	0	7	80	13	96	149	GE(a): G3 3% GE(pp): G3 6% M(BUN): G3 18,7%, G4 12,5% M(crea): G3 6,2%, G4 6,2% M(ALT): G3 3%, G4 3%	107

Nella sezione tossicità sono state riportate solo le tossicità VCOG-CTCAE¹²³ di grado 3-4 o severe-moderate (se così classificate dagli autori secondo altri schemi), poiché spesso responsabili di riduzioni di dose, modificazione o interruzione del protocollo chemioterapico.

*Canì Scottish terrier asintomatici con TCC riscontrato incidentalmente (durante programma di screening); § Studio clinico di fase 1; ° Studio randomizzato

Abbreviazioni: NR: non riportato CR: remissione clinica completa; PR: risposta parziale; SD: malattia stabile; PD: malattia progressiva; mPFI: tempo mediano libero da progressione; mST: tempo mediano di sopravvivenza; gg: giorni; G: grado; GE: tossicità gastroenterica complessiva; GE(a): tossicità gastroenterica - anoressia; GE(d): tossicità gastroenterica - diarrea; GE(v): tossicità gastroenterica - vomito; GE(pp): tossicità gastroenterica - perdita di peso; E: tossicità ematologica complessiva; E(n): tossicità ematologica - neutropenia; E(t): tossicità ematologica - trombocitopenia; M(BUN): tossicità metabolica - innalzamento BUN; M(crea): tossicità metabolica - innalzamento creatinina; M(ALT): tossicità metabolica - innalzamento alanina aminotransferasi; R: tossicità renale; RA/I: reazione allergica/ipersensibilità; VCOG: Veterinary Co-operative Oncology Group; DLT: tossicità limitanti la dose

Farmaci	Nr cani	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	mPFI (gg)	mST (gg)	Tossicità (VCOG G3-G4/moderata-severa)	Referenza
Piroxicam	34	6	12	53	29	120	181	tossicità GE totale nel 34% dei casi - no suddivisione in gradi	88
Firocoxib°	15	0	20	33	27	105	152	GE: G3 6,5%	89
Deracoxib	26	0	17	71	12	133	323	No G3-G4	122
Deracoxib*	24	8	33	NR	NR	304	615	No G3-G4	91
Meloxicam	39	NR	NR	NR	NR	NR	151	Dato mancante	26
Cisplatino°	8	0	0	50	50	84	300	GE: moderata 12,5%; severa 12,5% E: severa 25% R: moderata 25%; severa 12,5%	65
Cisplatino° E: G3 13,5%, G4 6,5%	14	0	13	53	27	87	338	GE: G3 26,5%, G4 13,5%	89
Cisplatino	18	0	19	25	56	75	130	possibile tossicità renale nel 22% dei casi - non valutabile	97
Cisplatino	14	0	7	36	57	78	307	GE: moderata 40%; severa 40% E: dato mancante R: moderata 28,5%; severa 7%	98
Cisplatino e piroxicam°	14	14	57	28	0	124	246	GE: moderata 21,5%; severa 7% E: severa 14% R: moderata 57%, severa 7%	65
Cisplatino e piroxicam	14	0	50	17	33	NR	329	GE: moderata 14%, severa 50% E: dato mancante R: moderata 64%, severa 7%	94
Cisplatino e firocoxib°	14	0	57	21	0	186	179	GE: G3 50%, G4 8,5%	89
Carboplatino	14	0	0	8	92	41	132	Non valutabile	99
Carboplatino e piroxicam	24	0	13	54	33	73	263	E(n): G3 8,5%; G4 4% E(t): G4 4,4%	72
Carboplatino e piroxicam	31	0	38	45	17	NR	161	GE: moderata 32%; severa 26% E: moderata 13%, severa 9,5%	100
Mitomicina (endovescicale)§	12	0	5	7	0	120	223	DLT - severa irritazione vescicale	96
Mitoxantrone e meloxicam	14	NR	NR	NR	NR	NR	217	Dato mancante	26
Mitoxantrone e meloxicam; Mantenimento con clorambucile e meloxicam	9	NR	NR	NR	NR	NR	445	Dato mancante	26
Mitoxantrone e piroxicam	26	0	8	69	23	106	247	E(n): G3 16,5%; G4 16,4%	72
Mitoxantrone e piroxicam	55	2	33	46	19	194	291	Non valutabile	101
Doxorubicina e piroxicam	34	0	9	60	30	103	168	GE(d): G3 6%; G4 3% GE(v): G3 6%; G4 6% E(n): G3 6%; G4 9% RA/I: 3%	46
Gemcitabina§	14	7	79	14	0	NR	NR	DLT - E(n): G4	102
Gemcitabina e piroxicam	38	5	22	51	22	NR	230	GE(v): G3 13,2% E(n): G3 5% E(t): G3 5%	103
Clorambucile	30	0	3	67	30	119	221	E(t): G3 3,5%	104
Vinblastina°	27	0	22	70	4	143	531	E: G3 3,7%, G4 11%	90
Vinblastina	28	0	36	50	14	122	147	2.5-2.9 mg/m² - E(n): G3 40% 3 mg/m² - E(n): G3 38%; G4 4,7%	105
Vinblastina e piroxicam°	24	0	58	33	8	199	299	GE: G3 4,2% E: G3 4,2%, G4 8,3%	90
Vinblastina e toceranib	5	0	40	20	40	NR	NR	No G3-G4	106
Vinorelbina +/- FANS	14	0	14	57	29	93	187	GE(d): G3 7% GE(a): G3 7% E(n): G3 21%; G4 14,2% E(t): G3 7%	95
Toceranib	37	0	7	80	13	96	149	GE(a): G3 3% GE(pp): G3 6% M(BUN): G3 18,7%, G4 12,5% M(crea): G3 6,2%, G4 6,2% M(ALT): G3 3%, G4 3%	107

La malattia vescicale muscolo-infiltrante è tuttora considerata letale, con una prognosi a lungo termine strettamente correlata allo stadio clinico-patologico iniziale, in particolare alla presenza di metastasi nodali e alla variabilità dell'incidenza di progressione sistemica.

3. Trattamento del carcinoma uretrale

Più del 50% di cani con carcinomi a sede vescicale ha concomitante coinvolgimento uretrale. Studi istopatologici riportano che il principale istotipo è uroteliale, seguito dallo squamoso.⁵²

Il trattamento è spesso multimodale, soprattutto in presenza di ostruzione, e prevede la combinazione di terapia locale e farmacologica. Piroxicam e chemioterapia prolungherebbero significativamente la sopravvivenza in cani ostruiti sottoposti a posizionamento di stent uretrale.^{84,85} Anche se i farmaci antitumorali descritti sono gli stessi che si utilizzano per il carcinoma a sede vescicale, la chemioterapia per il carcinoma uretrale necessita di una più approfondita e vasta valutazione, soprattutto in funzione della velocità di risposta.

4. Trattamento della malattia metastatica sistemica

La malattia metastatica a distanza ha prognosi infausta ed è spesso intrattabile. La terapia, che ha scopo puramente palliativo, deve essere contestualizzata al quadro clinico globale, alle reali aspettative di vita e alla sede metastatica. Ad esempio, nel caso di metastasi ossee potrebbe essere utile somministrare bifosfonati.¹⁰⁸ Le metastasi da *seeding* sono associate a prognosi infausta e non sono riportate terapie efficaci.⁴⁹

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta (65,84,88, 89,90,91)	Nei cani con TCC dovrebbe sempre essere somministrato un FANS (piroxicam, firocoxib, deracoxib, meloxicam)	Positiva forte
Moderata (84,88,89,91)	Piroxicam ha una maggiore efficacia rispetto a inibitori COX-2 selettivi	Positiva forte
Moderata (92,109)	I FANS COX-2 selettivi avrebbero un profilo tossicologico migliore sia in monoterapia sia in regimi combinati, anche se non esistono studi comparativi di sicurezza nel setting del trattamento del TCC	Positiva debole
Opinione espressa dal panel	I cani con TCC vescicale non muscolo-infiltrante unifocale, rimosso con margini completi, potrebbero essere sottoposti unicamente a monitoraggio clinico	Positiva debole
Opinione espressa dal panel	Per i cani con TCC vescicale non muscolo-infiltrante e diffuso sarebbe prudente la chemioterapia endovesicale adiuvante	Positiva debole

Alta (45,47,65,72, 89,90,94,98,99 100,101,102, 103,105)	In cani con TCC vescicale muscolo-infiltrante non operabile di qualunque stadio clinico deve essere presa in considerazione la chemioterapia, poiché prolunga la sopravvivenza rispetto alla sola osservazione o al trattamento con FANS	Positiva forte
Moderata (45,47)	In cani con TCC vescicale muscolo-infiltrante operato deve essere presa in considerazione la terapia farmacologica adiuvante (piroxicam e chemioterapia), poiché prolunga la sopravvivenza rispetto alla sola osservazione o al trattamento con FANS	Positiva forte
Bassa (37) Opinione espressa dal panel	Per il trattamento del TCC vescicale muscolo-infiltrante non esiste un farmaco di prima scelta; la strategia prevede di utilizzare uno dei farmaci di comprovata efficacia, per passare ad uno successivo alla comparsa di tossicità o alla documentazione di malattia progressiva	Positiva forte
Moderata (65,72,89, 90,94,95)	Regimi multi-farmaco, comprendenti l'associazione di un FANS e di un chemioterapico, offrono un chiaro vantaggio in termini di prolungamento di sopravvivenza	Positiva forte
Opinione espressa dal panel	Nei cani con TCC (di qualunque sede) in progressione durante la chemioterapia deve essere presa in considerazione un'alternativa farmacologica	Positiva forte
Opinione espressa dal panel	In presenza di malattia locale e metastatica sistemica, la chemioterapia migliorerebbe la qualità e non la quantità di vita	Positiva debole
Opinione espressa dal panel	Per il carcinoma dell'uretra, si utilizzerebbero gli stessi farmaci chemioterapici indipendentemente dall'istotipo (uroteliale o squamoso)	Positiva debole
Moderata (84,85)	Per il carcinoma dell'uretra, la terapia farmacologica prolunga la sopravvivenza rispetto al solo monitoraggio	Positiva forte
Moderata (84,85)	Per il carcinoma dell'uretra trattato con terapia locale (debulking e/o stent), FANS e chemioterapia prolungano la sopravvivenza	Positiva forte
Positiva forte Moderata (49)	Le metastasi da <i>seeding</i> sono chemioresistenti e associate a prognosi infausta	Positiva forte

Raccomandazioni espresse unanimemente ad eccezione di Laura Marconato per la valutazione delle voci bibliografiche 102 e 103, e di Riccardo Finotello per la voce bibliografica 93. Nessuno contrario.

7. RADIOTERAPIA

L'uso della radioterapia nel trattamento del TCC è poco diffuso in medicina veterinaria ed è possibile solamente in centri con acceleratori lineari avanzati, in grado di modulare l'intensità del trattamento (radioterapia ad intensità modulata [IMRT]) e di verificare il posizionamento giornaliero del paziente in base alla densità dei tessuti molli (radioterapia guidata dalle immagini [IGRT]). Queste due caratteristiche sono essenziali per concentrare la dose radioterapica nei volumi tumorali della vescica o dell'uretra, risparmiando il più possibile le strutture circostanti a rischio, come ad esempio ureteri, colon o retto.¹¹⁰⁻¹¹⁴

Tre studi suggeriscono che la radioterapia (IM-IGRT o VMAT) con intento curativo inserita in un piano terapeutico multimodale possa migliorare il controllo locoregionale rispetto al solo trattamento medico.¹¹⁵⁻¹¹⁷ I risultati sono incoraggianti, con un prolungamento significativo dell'intervallo libero da progressione (mediana 260-317 giorni), e della sopravvivenza (mediana 510-1230 giorni). Nonostante l'uso di tecniche radioterapiche avanzate, la radioterapia può causare effetti collaterali tardivi gravi, come stenosi rettale, uretrale o ureterale, nel 6-31% dei casi. Inoltre, circa il 31% dei pazienti sviluppa incontinenza urinaria permanente.^{115,117}

Un altro studio descrive l'uso di un protocollo radioterapico palliativo in cani resistenti alla terapia medica o che presentano ostruzione delle vie urinarie.¹¹⁸ In questa popolazione, la radioterapia determinava sopravvivenza mediana di 150 giorni dall'inizio del trattamento, risolvendo l'ostruzione urinaria in tutti i casi in cui era presente.¹¹⁸ Nonostante la dose totale prescritta fosse relativamente bassa, effetti collaterali acuti lievi si sono verificati nel 25% dei pazienti.¹¹⁸

La Tabella 4 riporta i protocolli radioterapici descritti in letteratura.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata (110,111,112, 113,114)	La radioterapia del sistema urogenitale può essere eseguita solo in centri dotati di apparecchiature con tecnologia avanzata	Positiva forte
Moderata (115,116,117)	La radioterapia con intento curativo migliora il controllo locoregionale del TCC	Positiva forte
Moderata (115,117)	La radioterapia con intento curativo è associata a complicanze gravi in circa il 20-30% dei casi	Positiva forte
Moderata (118)	La radioterapia palliativa potrebbe controllare i segni clinici	Positiva debole
Moderata (118)	La radioterapia palliativa può ripristinare la pervietà delle vie urinarie in cani ostruiti	Positiva forte

Raccomandazioni espresse unanimemente. Nessuno astenuto per conflitto di interesse e nessuno contrario.

8. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA E FOLLOW-UP

L'ecografia è la metodica più comunemente utilizzata per il monitoraggio del TCC vescicale durante la terapia e fornisce risultati attendibili se confrontata con la TC.^{120,121} Il volume della lesione ottenuto dalla misura dei tre diametri maggiori [$\pi/6 \times$ (lunghezza cranio-caudale X larghezza medio-laterale X altezza dorso-ventrale)] va misurato e confrontato prima e dopo il trattamento. Va tuttavia ricordato che il calcolo del volume della lesione è influenzato da alcuni fattori, in particolare dal grado di distensione vescicale, dalla posizione dell'animale assunta durante l'esame e dalla tecnica di scansione. Pertanto, è importante che l'esame di controllo venga effettuato dallo stesso operatore, con lo stesso grado di distensione vescicale e con la stessa tecnica.^{37,120} Il volume della lesione non è l'unico parametro da considerare: durante l'esame di controllo, vanno rivalutati anche il resto dell'apparato urinario (reni, ureteri, uretra), i linfonodi e gli altri organi addominali.

La risposta al trattamento dovrebbe essere valutata ogni 2-3 cicli di chemioterapia, salvo peggioramento del quadro clinico. Questa dovrebbe anche includere l'esame colturale delle urine, poiché un'infezione o reinfezione batterica è estremamente comune durante il corso della malattia, particolarmente in pazienti di sesso femminile con coinvolgimento di trigono e/o uretra; tale rischio può essere ulteriormente aggravato dal trattamento chemioterapico.¹⁷ È importante sottolineare che i segni clinici di UTI e TCC possono essere sovrapponibili; pertanto la recrudescenza o il deterioramento delle condizioni cliniche non dovrebbe essere inequivocabilmente interpretata come progressione tumorale, ma dovrebbe essere sempre esclusa la presenza di UTI.¹⁷ Una UTI può contribuire al deterioramento del paziente anche a fronte di una documentata progressione tumorale.

Quando è coinvolta l'uretra o per effettuare un accurato *restaging* del tumore, la TC è il metodo da preferirsi.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata (37,120,121)	L'ecografia è utilizzata per il follow-up del TCC vescicale. La valutazione del volume della lesione deve essere effettuata con stesso grado di distensione vescicale e possibilmente dallo stesso operatore	Positiva forte
Opinione espressa dal panel	La TC è il metodo più accurato per il re-staging e per la valutazione del TCC dell'uretra	Positiva forte
Moderata (17)	La coltura urinaria, mediante cateterismo o minzione spontanea, deve essere ripetuta periodicamente in pazienti affetti da TCC	Positiva forte
Moderata (17)	Il peggioramento della sintomatologia può essere dovuto a UTI e non necessariamente a progressione tumorale	Positiva forte

Raccomandazioni espresse unanimemente. Nessuno astenuto per conflitto di interesse e nessuno contrario.

Tabella 4 - Protocolli di radioterapia, outcome e tossicità.

Tipo di RT, dose, frazionamento	N. cani	Chemioterapia	Risposta	mPFI (gg)	mST (gg)	Tossicità	Referenza
VMAT 36-42 Gy in 6 frazioni	12	Carboplatino radiosensibilizzante	CR 33.3% PR 41.7% SD 8.3% PD 8.3%	260	360	Lieve tossicità acuta al sistema genitourinario (VRTOG grado I, numero pazienti non riportato)	116, 125
IM/IGRT 57 Gy in 20 frazioni (cadenza giornaliera)	51	Mitoxantrone e FANS		260	510	Tossicità acuta in 65%: colite 47% (VRTOG grado I in 23 e II in 1 cane), dermatite 22% (VRTOG grado I in 7, II in 3, e III in 1 cane), e genitourinaria 16% (VRTOG grado I in 4 e II in 4 cani). Tossicità tardiva in 6% (ostruzione uretrale; non presente nella corrente versione della gradazione VRTOG). Incontinenza urinaria permanente in 31% (non presente nella corrente versione della gradazione VRTOG)	115, 125
3DCRT 27 Gy in 10 frazioni (cadenza giornaliera)	13	Nessuna	CR 7.6% PR 53.8% SD 38.5%		179	Tossicità acuta in 25%: cutanea grado I, colite grado II, cistite grado II, vaginite grado II in 1 cane ciascuno	118, 125
Piano manuale 34.5Gy in 6 frazioni (cadenza settimanale)	10	Mitoxantrone		91	326	30% incontinenza urinaria (non presente nella corrente versione della gradazione VRTOG)	119
IM/IGRT 54-58 Gy in 20 frazioni (cadenza giornaliera)	21	Neoadiuvante FANS in 14 cani e MTD in 6 cani Adiuvante FANS in 12 cani e MTD in 12 cani		317	654	Lieve tossicità acuta: 38% colite (grado I in 7 e II in 1 cane), 19% dermatite (grado I in 4 cani), 10% genitourinario (grado I in 1 e grado II in 1 cane). Tossicità tardiva grave in 19% (stenosi rettale, uretrale o ureterale; tutte complicazioni non presenti nella corrente versione della gradazione VRTOG).	117, 125
RT: radioterapia; mPFI: intervallo libero da progressione mediano; mST: sopravvivenza mediana; CR: remissione completa; PR: remissione parziale; SD: malattia stabile; PD: malattia progressiva; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; MTD: chemioterapia alla massima dose tollerata, 3DCRT: RT conformazionale in 3D.							

SIONCOV 2023 guidelines for the diagnosis, staging and treatment of canine transitional cell carcinoma of the bladder and urethra

Summary

The acquisition of vast information that arises from the thriving literature and the objective of aligning veterinary oncology research with international standards by adhering to the rules of 'Good Clinical Practice', led to the formulation of this consensus. This is easy to consult and benefits from an updated scientific literature and recommendations dictated by scientific evidence; with this in mind, the guidelines for the diagnosis, staging and treatment of bladder and urothelial carcinoma in dogs have been drawn up by a Panel of Experts and reviewed by External auditors. The document is not intended to be permanent, but only reflects current medical knowledge, and must always be adapted to the clinical context in which one intervenes and to the patient.

BIBLIOGRAFIA

- Hayes Jr HM. Canine bladder cancer: epidemiologic features. *American Journal of Epidemiology* 104:673-677, 1976.
- Norris AM, Laing EJ, Valli VE, *et al.* Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980-1985). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 6:145-53, 1992.
- Priester WA, McKay FW. The Occurrence of Tumors in Domestic Animals. National Cancer Institute Monograph 54. Prepared by Epidemiology Section, Clinical Epidemiology Branch, Field Studies and Statistics Program, Division of Cancer Cause and Prevention. Bethesda, National Cancer Institute, 1986.
- Glickman LT, Schofer FS, McKee LJ. Epidemiology study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. *Journal of Toxicology Environmental Health* 28:407-414, 1989.
- Glickman LT, Raghavan M, Knapp DW, *et al.* Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *Journal of American Veterinary Medical Association* 224:1290-1297, 2004.
- Luethcke KR, Ekena J, Chun R, Trepanier LA. Glutathione S transferase theta genotypes and environmental exposures in the risk of canine transitional cell carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33: 1414-1422, 2019.
- Hayes HM Jr, Hoover R, Tarone R. Bladder cancer in pet dogs: A sentinel for environmental cancer? *American Journal of Epidemiology* 114:229-233, 1981.
- Backer LC, Coss AM, Wolkin AF, *et al.* Evaluation of associations between lifetime exposure to drinking water disinfection by-products and bladder cancer in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 232:1663-1668, 2008.
- Smith N, Luethcke KR, Craun K, Trepanier L. Risk of bladder cancer and lymphoma in dogs is associated with pollution indices by county of residence. *Veterinary Comparative Oncology* 20:246-255, 2022.
- Silverman JJ. Nutritional aspects of cancer prevention: an overview. *Journal of American Veterinary Medical Association* 179:1404-409, 1981.
- Braver DJ, Modan M, A Chêtrit A, *et al.* Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 78:437-440, 1987.
- Knapp DW, Dhawan D, Ramos-Vara JA, *et al.* Naturally-occurring invasive urothelial carcinoma in dogs, a unique model to drive advances in managing muscle invasive bladder cancer in humans. *Frontiers Oncology* 9:1493, 2020.
- Bryan JN, Keeler, MR, Henry CJ, *et al.* A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer. *The Prostate* 67, 1174-1118, 2007.
- Raghavan M, Knapp DW, Bonney PL, *et al.* Evaluation of the effect of dietary vegetable consumption on reducing risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *Journal of American Veterinary Medical Association* 227:94-100, 2005.
- Butty EM, Hahn S, Labato MA. Presumptive malignant transformation of chronic polypoid cystitis into an apical transitional cell carcinoma without BRAF mutation in a young female dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:1551-1557, 2021.
- Weese JS, Blondeau J, Boothe D, *et al.* International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 247:8-25, 2019.
- Budreckis DM, Byrne BA, Pollard RE, *et al.* Bacterial urinary tract infections associated with transitional cell carcinoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:828-833, 2015.
- Emanuel M, Berent AC, Weisse C, *et al.* Retrospective study of proliferative urethritis in dogs: Clinical presentation and outcome using various treatment modalities in 11 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:312-320, 2021.
- McAloney CA, Evans SJM, Hokamp JA, *et al.* Comparison of pathologist review protocols for cytologic detection of prostatic and urothelial carcinomas in canines: A bi-institutional retrospective study of 298 cases. *Veterinary Comparative Oncology* 19:374-380, 2021.
- Pierini A, Criscuolo MC, Bonfanti U, *et al.* Usefulness of squash preparation cytology in the diagnosis of canine urinary bladder carcinomas. *Veterinary Clinical Pathology* 51:498-506, 2022.
- Nyland TG, Wallack ST, Wisner ER. Needle-tract implantation following us-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. *Veterinary Radiology Ultrasound* 43:50-53, 2002.
- Vignoli M, Rossi F, Chierici C, *et al.* Needle tract implantation after fine needle aspiration biopsy (FNAB) of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and adenocarcinoma of the lung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 149:314-318, 2007.
- Merickel JL, Lawrence J, Young SJ, Thomson CB. Cutaneous seeding of transitional cell carcinoma of the urinary bladder after placement of a subcutaneous ureteral bypass device in a dog with bilateral ureteral obstruction. *Journal of American Veterinary Medical Association* 258:877-882, 2021.
- Luo Y, She DL, Xiong H, *et al.* Diagnostic Value of Liquid-Based Cytology in Urothelial Carcinoma Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 10:e0134940, 2015.
- Gentilini F, Palgrave CJ, Neta M, *et al.* Validation of a Liquid Biopsy Protocol for Canine BRAFV595E Variant Detection in Dog Urine and Its Evaluation as a Diagnostic Test Complementary to Cytology. *Frontiers Veterinary Science* 9:909934, 2022.
- Gedon J, Kehl A, Aupperle-Lellbach H, *et al.* BRAF mutation status and its prognostic significance in 79 canine urothelial carcinomas: A retrospective study (2006-2019). *Veterinary Comparative Oncology* 20:449-457, 2022.
- Mochizuki H, Shapiro SG, Breen M. Detection of BRAF Mutation in Urine DNA as a Molecular Diagnostic for Canine Urothelial and Prostatic Carcinoma. *PLoS One*. 10:e0144170, 2015.
- Hamlin AN, Chadwick LE, Fox-Alvarez SA, Hostniet ET. Ultrasound characteristics of feline urinary bladder transitional cell carcinoma are similar to canine urinary bladder transitional cell carcinoma. *Veterinary Radiology Ultrasound* 60:552-559, 2019.
- Hanazono K, Fukumoto S, Endo Y, *et al.* Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. *Veterinary Radiology Ultrasound* 55:79-84, 2014.
- Heng HG, Lowry JE, Boston S, *et al.* Smooth muscle neoplasia of the urinary bladder wall in three dogs. *Veterinary Radiology Ultrasound* 47:83-86, 2006.
- Benigni L, Lamb CR, Corzo-Menendez N, *et al.* Lymphoma affecting the urinary bladder in three dogs and a cat. *Veterinary Radiology Ultrasound* 47:592-596, 2006.
- Payan-Carreira R, Bessa AC. Application of B-mode ultrasonography

- in the assessment of the dog penis. *Animal Reproduction Science* 106:174-180, 2008.
33. Burchell RK, Kirberger RM, Janse van Rensburg DD. Haemangiosarcoma of the os penis in a dog: The most common neoplasm of the canine penis. *Journal South African Veterinary Association* 85:e1-e4, 2014.
 34. Griffin MA, Culp WTN, Rebhun RB. Lower Urinary Tract Neoplasia. *Veterinary Science* 5:96, 2018.
 35. Lamb CR, Trower ND, Gregory SP. Ultrasound -guided catheter biopsy of the lower urinary tract: technique and results in 12 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 37:413-416, 1996.
 36. Shimizu N, Hamaide A, Soliveres E, *et al.* Ultrasound-guided transurethral urinary bladder biopsy using an endoscopic biopsy forceps in dogs: 27 cases (2016-2019). *Journal of Small Animal Practice* 62:788-794, 2021.
 37. Fulkerson CM, Knapp DW. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. *Veterinary Journal* 205:217-225, 2015.
 38. Charney VA, Miller MA, Heng HG, *et al.* Skeletal Metastasis of Canine Urothelial Carcinoma: Pathologic and Computed Tomographic Features. *Veterinary Pathology* 54:380-386, 2017.
 39. Iwasaki R, Shimosato Y, Yoshikawa R, *et al.* Survival analysis in dogs with urinary transitional cell carcinoma that underwent whole-body computed tomography at diagnosis. *Veterinary Comparative Oncology* 17:385-393, 2019.
 40. Childress MO, Adams LG, Ramos-Vara JA, *et al.* Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 239: 350-356, 2011.
 41. Hsieh ES, Palm C, Segev G, *et al.* Diagnostic yield of uroendoscopy compared to ultrasonography for evaluating lower urinary tract disorders in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 36:1700-1707, 2022.
 42. Cannizzo KL, McLoughlin MA, Chew DJ, DiBartola SP. Uroendoscopy: Evaluation of the lower urinary tract. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31:789-807, 2001.
 43. Morgan M, Forman M. Cystoscopy in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45:665-701, 2015.
 44. Boston S, Singh A. Total cystectomy for treatment of transitional cell carcinoma of the urethra and bladder trigone in a dog. *Veterinary Surgery* 43:294-300, 2014.
 45. Bradbury ML, Mullin CM, Gillian SD, *et al.* Clinical outcomes of dogs with transitional cell carcinoma receiving medical therapy, with and without partial cystectomy. *Canadian Veterinary Journal* 62:133-140, 2021.
 46. Robat C, Burton J, Thamm D, Vail D. Retrospective evaluation of doxorubicin-piroxicam combination for the treatment of transitional cell carcinoma in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 54:67-74, 2013.
 47. Marvel SJ, Séguin B, Dailey DD, Thamm DH. Clinical outcome of partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the canine bladder. *Veterinary Comparative Oncology* 15:1417-1427, 2017.
 48. McCarthy T. *Veterinary endoscopy for the small animal practitioner*, 2nd Edition, Wiley Blackwell, Hoboken, New Jersey, USA, 2021.
 49. Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, *et al.* Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). *Journal of American Veterinary Medical Association* 242:499-506, 2013.
 50. Messer JS, Chew DJ, McLoughlin MA. Cystoscopy: techniques and clinical applications. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 20:52-64, 2005.
 51. Cooper JE, Milroy EJ, Turton JA, *et al.* Cystoscopic examination of male and female dogs. *Veterinary Record* 115:571-574, 1984.
 52. Meuten DJ, Travis LK. Tumors of the urinary system. In: *Tumors in domestic animals*. Ed. DJ Meuten. Ames, Iowa, John Wiley & Sons, 2017; pp 632-688.
 53. Sledge DG, Patrick DJ, Fitzgerald SD, *et al.* Differences in expression of uroplakin III, cytokeratin 7, and cyclooxygenase-2 in canine proliferative urothelial lesions of the urinary bladder. *Veterinary Pathology* 52: 74-82, 2015.
 54. Ramos-Vara JA, Miller MA, Boucher M, *et al.* Immunohistochemical detection of uroplakin III, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in canine urothelial tumors. *Veterinary Pathology* 40: 55-62, 2003.
 55. LeRoy BE, Nadella MV, Toribio RE, *et al.* Canine prostate carcinomas express markers of urothelial and prostatic differentiation. *Veterinary Pathology* 41: 131-40, 2004.
 56. Lai CL, van den Ham R, van Leenders G, *et al.* Histopathological and immunohistochemical characterization of canine prostate cancer. *Prostate* 68: 477-88, 2008.
 57. Valli VE, Norris A, Jacobs RM, *et al.* Pathology of canine bladder and urethral cancer and correlation with tumour progression and survival. *Journal of Comparative Pathology* 113:113-130, 1995.
 58. Patrick DJ, Fitzgerald SD, Sesterhenn IA, *et al.* Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *Journal of Comparative Pathology* 135:190-9, 2006.
 59. Brambilla E, Govoni VM, Cavalca AMB, *et al.* Grading Systems for Canine Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Comparative Overview. *Animals (Basel)* 12: 1455, 2022.
 60. Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, *et al.* Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urologic Oncology* 5:47-59, 2000.
 61. Ricardo Huppes R, Crivellenti LZ, Barboza De Nardi A, *et al.* Radical Cystectomy and Cutaneous Ureteros- tomy in 4 Dogs with Trigonal Transitional Cell Carcinoma: Description of Technique and Case Series. *Veterinary Surgery* 46:111-119, 2017.
 62. Delaune T, Bernard F, Matres-Lorenzo L, *et al.* Radical cystectomy and subsequent ureterohysterostomy in a bitch. *Veterinary Surgery* 47:1106-1111, 2018.
 63. Knapp DW, McMillan SK. Tumors of the urinary system. In: Withrow SJ, Vail D, eds. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5th edition. Elsevier Saunders, St. Louis, MO, 2013, pages 572- 582.
 64. Gilson SD, Stone EA. Surgically induced tumor seeding in eight dogs and two cats. *Journal of American Veterinary Medical Association* 196:1811-1815, 1990.
 65. Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, *et al.* Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 46:221-226, 2000.
 66. Govoni VM, Pigoli C, Sueiro FAR, *et al.* Lymphatic invasion is a significant indicator of poor patient outcome in canine bladder urothelial carcinoma. *Open Veterinary Journal* 11:535-543, 2021.
 67. Mutsaers AJ, Widmer WR, Knapp DW. Canine transitional cell carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17:136-144, 2003.
 68. Stone EA, George TF, Gilson SD, Page RL. Partial cystectomy for urinary bladder neoplasia: surgical technique and outcome in 11 dogs. *Journal of Small Animal Practice* 37:480-485, 1996.
 69. Henry CJ. Management of transitional cell carcinoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33:597-613, 2003.
 70. Liptak JM, Brutscher SP, Monnet E, *et al.* Transurethral resection in the management of urethral and prosthetic neoplasia in 6 dogs. *Veterinary Surgery* 33:505-516, 2004.
 71. Saulnier-Troff FG, Busoni V, Hamaide A. A technique for resection of invasive tumors involving the trigone area of the bladder in dogs: preliminary results in two dogs. *Veterinary Surgery* 37:427-437, 2008.
 72. Allstadt SD, Rodríguez CO Jr, Boostrom B, *et al.* Randomized phase III trial of piroxicam in combination with mitoxantrone or carboplatin for first-line treatment of urogenital tract transitional cell carcinoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:261-267, 2015.
 73. Milovancev M, Scharf VF, Townsend KL, *et al.* Partial cystectomy with a bipolar sealing device in seven dogs with naturally occurring bladder tumors. *Veterinary Surgery* 49:794-799, 2020.
 74. Stone EA, Withrow SJ, Page RL, *et al.* Ureterocolonic anastomosis in ten dogs with transitional cell carcinoma. *Veterinary Surgery* 17:147-153, 1988.
 75. Kyles AE, Stone AS. Urinary bladder. In *Current Techniques in Small*

- Animal Surgery, 4th edition, pp. 451-453. M. Joseph Bojrab, editor. New York: Williams and Wilkins 1998.
76. Knapp DW, Adams LG, Degrand AM, *et al.* Sentinel lymph node mapping of invasive urinary bladder cancer in animal models using invisible light. *European Urology* 52:1700-1708, 2007.
 77. Bacon N, Souza CH, Franz S. Total cysto-prostatectomy: Technique description and results in 2 dogs. *Canadian Veterinary Journal* 57:141-146, 2016.
 78. Minier K, Bemelmans I, Benoit J. An end-to-end urethral anastomosis after inguinal tunnelization: a new technique in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 57:100-104, 2016.
 79. Klein MK. Tumors of the female reproductive system. In: Withrow SJ, Vail DM (eds): *Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007; 610-618.
 80. Berent AC, Weisse C, Beal MW, *et al.* Use of indwelling, double-pigtail stents for treatment of malignant ureteral obstruction in dogs: 12 cases (2006-2009). *Journal of American Veterinary Medical Association* 238:1017-1025, 2011.
 81. Upton ML, Tangner CH, Payton ME. Evaluation of carbon dioxide laser ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma. *Journal of American Veterinary Medical Association* 228:549-552, 2006.
 82. Cerf DJ, Lindquist EC. Palliative ultrasound-guided endoscopic diode laser ablation of transitional cell carcinomas of the lower urinary tract in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 240:51-60, 2012.
 83. Weisse C, Berent A, Todd K, *et al.* Evaluation of palliative stenting for management of malignant urethral obstructions in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 229:226-234, 2006.
 84. McMillan SK, Knapp DW, Ramos-Vara JA, *et al.* Outcome of urethral stent placement for management of urethral obstruction secondary to transitional cell carcinoma in dogs: 19 cases (2007-2010). *Journal of American Veterinary Medical Association* 241:1627-1632, 2012.
 85. Blackburn AL, Berent AC, Weisse CW, *et al.* Evaluation of outcome following urethral stent placement for the treatment of obstructive carcinoma of the urethra in dogs: 42 cases (2004-2008). *Journal of American Veterinary Medical Association* 242:59-68, 2013.
 86. Knapp DW, Ramos-Vara JA, Moore GE, *et al.* Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. *ILAR Journal* 55:100-118, 2014.
 87. Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, *et al.* Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 29:214-218, 1992.
 88. Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, *et al.* Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8: 273, 1994.
 89. Knapp DW, Henry CJ, Widmer WR, *et al.* Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:126, 2013.
 90. Knapp DW, Ruple-Czerniak A, Ramos-Vara JA, *et al.* A Nonselective Cyclooxygenase Inhibitor Enhances the Activity of Vinblastine in a Naturally-Occurring Canine Model of Invasive Urothelial Carcinoma. *Bladder Cancer*. 2:241, 2016.
 91. Dhawan D, Ramos-Vara JA, Utturkar SM, *et al.* Identification of a naturally-occurring canine model for early detection and intervention research in high grade urothelial carcinoma. *Frontiers Oncology* 12:1011969, 2022.
 92. Khan KN, Knapp DW, Denicola DB, Harris RK. Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 61:478-81, 2000.
 93. Finotello R, Schiavo L, Ressel L, *et al.* Lipoxigenase-5 Expression in Canine Urinary Bladder: Normal Urothelium, Cystitis and Transitional Cell Carcinoma. *Journal of Comparative Pathology* 170:1-9, 2019.
 94. Mohammed SI, Craig BA, Mutsaers AJ, *et al.* Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, in combination with chemotherapy on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Molecular Cancer Therapeutics* 2:183-188, 2003.
 95. Kaye ME, Thamm DH, Weishaar K, Lawrence JA. Vinorelbine rescue therapy for dogs with primary urinary bladder carcinoma. *Veterinary Comparative Oncology* 13: 443-451, 2015.
 96. Abbo AH, Jones DR, Masters AR, *et al.* Phase I clinical trial and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C in dogs with localized transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:1124-1130, 2010.
 97. Chun R, Knapp DW, Widmer WR, *et al.* Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: 18 cases (1983-1993). *Journal of American Veterinary Medical Association* 209:1588-1591, 1996.
 98. Greene SN, Lucroy MD, Greenberg CB, *et al.* Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of American Veterinary Medical Association* 231:1056-1060, 2007.
 99. Chun R, Knapp DW, Widmer WR, *et al.* Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11:279-83, 1997.
 100. Boria PA, Glickman NW, Schmidt BR, *et al.* Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Veterinary Comparative Oncology* 3: 73, 2005.
 101. Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, *et al.* Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clinical Cancer Research* 9: 906, 2003.
 102. Marconato L, Finotello R, Bonfanti U, *et al.* An open-label phase 1 dose-escalation clinical trial of a single intravenous administration of gemcitabine in dogs with advanced solid tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:620, 2015.
 103. Marconato L, Zini E, Lindner D, *et al.* Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of American Veterinary Medical Association* 238: 1004, 2011.
 104. Schrempff DR, Childress MO, Stewart JC, *et al.* Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *Journal of American Veterinary Medical Association* 242:1534, 2013.
 105. Arnold EJ, Childress MO, Fourez LM, *et al.* Clinical trial of vinblastine in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25:1385, 2011.
 106. Rippy SB, Gardner HL, Nguyen SM, *et al.* A pilot study of toceranib/vinblastine therapy for canine transitional cell carcinoma. *BMC Veterinary Research* 12:257, 2016.
 107. Gustafson TL, Biller B. Use of Toceranib Phosphate in the Treatment of Canine Bladder Tumors: 37 Cases. *Journal American Animal Hospital Association* 55: 243, 2019.
 108. Fan TM. The role of bisphosphonates in the management of patients that have cancer. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 37:1091-1110, 2007.
 109. McLean MK, Khan SA. Toxicology of Frequently Encountered Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 48:969-984, 2018.
 110. Anderson CR, McNeil EA, Gillette EL, *et al.* Late complications of pelvic irradiation in 16 dogs. *Veterinary Radiology Ultrasound* 43(2):187-192, 2002.
 111. Arthur JJ, Kleiter MM, Thrall DE, Pruitt AF. Characterization of normal tissue complications in 51 dogs undergoing definitive pelvic region irradiation. *Veterinary Radiology Ultrasound* 49:85-89, 2008.
 112. Nieset JR, Harmon JF, Larue SM. Use of cone-beam computed tomography to characterize daily urinary bladder variations during fractionated radiotherapy for canine bladder cancer. *Veterinary Radiology Ultrasound* 52:580-8, 2011.
 113. Nieset JR, Harmon JF, Johnson TE, Larue SM. Comparison of adaptive radiotherapy techniques for external radiation therapy of canine bladder cancer. *Veterinary Radiology Ultrasound* 55:644-650, 2014.
 114. Yoshikawa H, Nolan MW, Lewis DW, Larue SM. Retrospective evaluation of interfraction ureteral movement in dogs undergoing radiation therapy to elucidate appropriate setup margins. *Veterinary Radiology Ultrasound* 57:170-179, 2016.
 115. Clerc-Renaud B, Gieger TL, LaRue SM, Nolan MW. Treatment of

- genitourinary carcinoma in dogs using nonsteroidal anti-inflammatory drugs, mitoxantrone, and radiation therapy: A retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:1052-1061, 2021.
116. Malfassi L, Fidanzio F, Sala M, *et al.* A combined protocol with piroxicam, chemotherapy, and whole pelvic irradiation with simultaneous boost volumetric modulated arc radiotherapy for muscle-invasive canine urinary transitional cell carcinoma: First clinical experience. *Journal of Veterinary Medical Science* 83:695-704, 2021.
 117. Nolan MW, Kogan L, Griffin LR, *et al.* Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for treatment of genitourinary carcinomas in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:987-995, 2012.
 118. Choy K, Fidel J. Tolerability and Tumor Response of a Novel Low-Dose Palliative Radiation Therapy Protocol in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Bladder and Urethra. *Veterinary Radiology Ultrasound* 57:341-351, 2016.
 119. Poirier VJ, Forrest LJ, Adams WM, Vail DM. Piroxicam, mitoxantrone, and coarse fraction radiotherapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder in 10 dogs: a pilot study *Journal of the American Animal Hospital Association* 40:131-136, 2004.
 120. Leffler AJ, Hostnik ET, Warry EE, *et al.* Canine urinary bladder transitional cell carcinoma tumor volume is dependent on imaging modality and measurement technique. *Veterinary Radiology Ultrasound* 59:767-776, 2018.
 121. Naughton JF, Widmer WR, Constable PD, Knapp DW. Accuracy of three-dimensional and two-dimensional ultrasonography for measurement of tumor volume in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *American Journal of Veterinary Research* 73:1919-24, 2012.
 122. McMillan SK, Boria P, Moore GE, *et al.* Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of American Veterinary Medical Association* 239:1084-1089, 2011.
 123. Veterinary Co-operative Oncology Group (VCOG). Veterinary Co-operative Oncology Group - Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.0. *Veterinary Comparative Oncology* 2: 195-213, 2004.
 124. Saeki K, Fujita A, Fujita N, *et al.* Total cystectomy and subsequent urinary diversion to the prepuce or vagina in dogs with transitional cell carcinoma of the trigone area: a report of 10 cases (2005-2011). *Canadian Veterinary Journal* 56:73-80, 2015.
 125. Ladue T, Klein MK; Veterinary Radiation Therapy Oncology Group. Toxicity criteria of the veterinary radiation therapy oncology group. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 42: 475-476, 2001.



CERCHI-OFFRI LAVORO?

Il servizio è telematico, libero e gratuito. **Vet-Job** prevede l'utilizzo di un archivio on-line compilato e aggiornato dagli stessi medici veterinari che cercano oppure offrono proposte di lavoro. Il portale registra più di 50.000 visite mensili, con una media di 300 annunci al mese.

Per inserire la propria offerta o richiesta di lavoro è necessaria la registrazione al servizio. Al termine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/rimuovere le proprie inserzioni e la scheda dati personale.

Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:

<http://www.vetjob.it/>

VET-JOB
IL MERCATO ITALIANO DEL LAVORO VETERINARIO
Servizio on-line dell'A.N.M.V.I.