

# Metodologia dei trials clinici per la neoplasia vescicale non muscolo-invasiva. Valutazione obiettiva del trattamento: la necessità di standardizzazione

A. VOLPE, M. RACIOPPI, D. D'AGOSTINO, E. CAPPA, M. GARDI, A. TOTARO, E. SACCO, F. PINTO, P.F. BASSI

Università Cattolica del Sacro Cuore, Dipartimento di Urologia, Roma

---

## *Methodology of clinical trials for non-muscle infiltrating bladder cancer. Objective evaluation: standardization requirements*

**ABSTRACT:** *The formulation of proper evaluation criteria after superficial bladder cancer therapy poses several methodological problems that are often peculiar to the disease. The Achilles' heel of many trials is possibly found in the criteria used for the evaluation of the trial outcomes. As a consequence of that, total agreement regarding the criteria for response and the evaluation of response is needed. The adoption of standard response criteria should be given high priority. Uniform response criteria should be chosen because they meet standards of reliability and statistical validity. Thus, the criteria must be reproducible, and they should correlate with some measures of patient's benefit, such as quantity and quality of survival. A proposal of standardization in superficial bladder cancer clinical trials is presented based upon current knowledge on the methodology for conducting clinical trials and upon the experience coming from major clinical research groups. (Urologia 2008; 75: 207-13)*

**KEY WORDS:** *Clinical trials, Bladder cancer, Standardization*

---

**PAROLE CHIAVE:** *Trial clinico, Neoplasia vescicale, Standardizzazione*

## **Introduzione**

Quando un nuovo trattamento antitumorale viene proposto in oncologia medica generalmente è seguito dalla programmazione e stesura di diversi studi clinici volti a valutare in maniera sequenziale tossicità, attività ed efficacia (1). Il primo trial clinico, denominato solitamente di Fase I, è finalizzato a trovare un dosaggio, uno schema e una via di somministrazione che non siano tossiche per il paziente e ben tollerate. L'endpoint di

questi studi di Fase I è unicamente la tossicità, o meglio la definizione quando possibile di una dose massima tollerata (DTM: dose maximum tolerated). Definita la DTM si può dare inizio alla fase solitamente indicata come Fase II per ottenere una stima dell'attività del farmaco (la capacità di un trattamento di indurre reale beneficio al paziente). Dato che tra gli obiettivi della Fase I-II non è incluso un confronto tra diversi trattamenti non è prevista e né è necessaria la randomizzazione del gruppo di pazienti arruolati per lo studio. Supe-

TABELLA I - STUDI CLINICI SUL TUMORE

	Fase I (indirizzata sul farmaco)	Fase II (indirizzata sulla malattia)	Fase III (indirizzata sul paziente)
Obiettivi	Dose massima tollerata	Attività	Efficacia
Scopo dello studio	Tossicità	Risposta	Sopravvivenza
Tipo di studio	Non randomizzato	Non randomizzato (scarsamente randomizzato)	Sempre randomizzato

rata la Fase II, si rende necessario testare l'efficacia relativa della sostanza (la capacità di un trattamento di indurre i benefici per cui quel determinato farmaco viene somministrato) in uno studio comparativo di Fase III dove il farmaco viene messo a confronto con il migliore trattamento convenzionale disponibile ("gold standard"). Uno studio di Fase III prevede la compilazione di un protocollo che includa un numero significativo di pazienti osservati in un lungo periodo di tempo. Inoltre rappresentando un considerevole investimento di tempo e di fondi non dovrebbe essere intrapreso a meno che, fasi preliminari I-II, non abbiano evidenziato assenza di tossicità e presenza di una reale attività. Qualunque sia lo scopo di uno studio clinico-sperimentale (dose massima tollerata, attività, efficacia) questo viene valutato in base ai dati ricavati dalla quantificazione degli endpoints relativi (le cui misure vengono usate per valutare gli effetti del trattamento in esame). Di conseguenza i test di verifica usati per valutare la risposta rappresentano i punti cardinali su cui si basa la valutazione di un intero studio.

Inoltre i risultati dei trials influenzano le scelte cliniche quotidiane e definiscono gli obiettivi e i criteri di valutazione che sono tanto importanti nella pratica clinica quotidiana quanto nel disegno degli studi clinici. Purtroppo, le informazioni disponibili in letteratura non forniscono sempre risposte certe alle domande cliniche di base come per esempio che farmaco, quale regime o quali dosi siano ottimali per una specifica malattia. Per esempio c'è larga disparità nei casi di risposta parziale/completa con un farmaco quando pazienti con la medesima neoplasia sono trattati con terapie simili. Una tale variabilità sembrerebbe suggerire che possa essere difficile, o addirittura impossibile, ottenere un confronto valido dei tassi di risposta del tumore nei trials clinici. La grande variabilità, nei tassi di risposta del tu-

more, dipende da diversi fattori. Alcuni di questi, quali le caratteristiche individuali del singolo soggetto, il dosaggio e lo schema di somministrazione possono influenzare la reale risposta (parziale/completa) del paziente alla terapia. Le diverse modalità di raccolta e di elaborazione dei dati da parte dei ricercatori sono fonte di notevole variabilità nei tassi di risposta; tra questi fattori i più importanti sono:

1. la selezione del paziente
2. l'inadeguatezza del campione di pazienti per definire gli intervalli di confidenza
3. la frequenza con cui alcuni pazienti trattati sono esclusi dall'analisi
4. i criteri utilizzati per la valutazione della risposta del tumore.

Per quanto riguarda la neoplasia vescicale non muscolo-invasiva, un fattore significativo è rappresentato dalla selezione di pazienti con fattori prognostici più favorevoli, quali la focalità, lo stadio del tumore, il grado ed il tasso di recidiva. Altri fattori, quali il tipo e l'intensità del trattamento, anche se in maniera diversa, contribuiscono sempre alla variabilità osservata nei tassi di risposta. Uno degli aspetti più critici di qualsiasi trial clinico è la scelta e la definizione precisa dei criteri usati per valutare i risultati del trattamento. Di conseguenza, la definizione dei criteri utilizzati nella valutazione dei tassi di risposta del tumore è un fattore che deve essere analizzato molto attentamente per evitare un'errata interpretazione dei risultati. Il tasso di risposta tende ad essere più basso nei reports in cui i criteri di valutazione sono molto rigorosi. La considerevole eterogeneità nei criteri usati per valutare la risposta del tumore è evidente in letteratura, malgrado venga spesso usato il termine standard per indicarne alcuni. Tuttavia è evidente che tali criteri di verifica, anche se definiti standard siano in realtà molto variabili, e questo rende molto difficile comprendere obiet-

**TABELLA II** - DIFFICOLTÀ NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA DEL TUMORE DOPO CHEMIOTERAPIA SISTEMICA

Gruppi di pazienti	% di riduzione delle dimensioni relative alla misurazione iniziale dopo (in settimane)			
	2	4	6	8
A	>50%	>50%	>50%	>50%
B	>50%	>50%	-0%	<50%
C	>50%	-0%	<50%	<50%
D	-0%	<50%	<50%	>50%
E	No Follow-up			

tivamente i dati riportati in letteratura.

L'esempio in Tabella II mostra come anche minime differenze nei criteri di valutazione possano causare grandi cambiamenti nei tassi di risposta. Tutti gli Autori potrebbero considerare i pazienti del gruppo A come coloro in cui si è ottenuta una risposta completa, mentre altri potrebbero considerare i gruppi A e B oppure i gruppi A, B e C. A seconda dell'inserimento o dell'esclusione del gruppo E, il tasso di risposta potrebbe variare dal 20% (cioè: A/A + B+C+D+E) al 75% (cioè: A+B+ C/A + B+C+D). È evidente come minime differenze nei criteri di valutazione possano causare significativi cambiamenti nei tassi di risposta apparenti del tumore. La valutazione reale della risposta del tumore viene forse troppo frequentemente messa in secondo piano per tali "sofismi" tecnici: il fattore "errore umano" è responsabile dell'errata interpretazione e comprensione degli effetti della terapia in esame (2).

Attualmente, non potendo eliminare il fattore "errore umano", l'unica arma che i ricercatori hanno a disposizione è tentare di definire criteri di valutazione più appropriati della risposta dopo un trattamento sperimentale. Fortunatamente, le nuove tendenze che sembrerebbero andare verso trials clinici più obiettivi e più controllati hanno chiarito alcuni dei principi di un'adeguata sperimentazione scientifica.

### **Cancro di vescica superficiale: una malattia particolare**

Risulta evidente che – anche per la neoplasia vescicale non muscolo-invasiva, trovandoci tutt'ora nella necessità d'individuare una terapia antineoplastica efficace e risolutiva nel tempo – debbano essere condotti sforzi verso una ricerca clinica più obiettiva e controllata. Purtroppo, poca attenzione è stata data alla que-

stione in passato. Più recentemente il problema è stato sollevato e affrontato in maniera critica dalla Consensus Conference sul cancro di vescica, dal gruppo urogenitale dell'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) e dal Genitourinary Group e dal National Bladder Cancer Group (NBCG) (3, 4). Viene qui di seguito riportato uno studio sui criteri di valutazione dopo terapia topica per la neoplasia vescicale non muscolo-invasiva.

La neoplasia vescicale non muscolo-invasiva ha la peculiare caratteristica di avere un'alta incidenza di recidiva e un'incidenza piuttosto trascurabile di progressione (la progressione è strettamente correlata a stadio, grado e presenza di TIS).

La neoplasia vescicale non muscolo-invasiva può recidivare diverse volte senza diventare infiltrante e/o metastatica, e tale peculiare caratteristica la colloca nel campo dell'oncologia come una malattia cronica. La resezione endoscopica e/o la terapia endovesicale sono il trattamento più comunemente utilizzato per i pazienti con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva. Di conseguenza, l'approccio terapeutico "gold standard" consiste nell'ablazione del tumore, nella prevenzione della recidiva e della progressione a malattia infiltrante nei casi di forme ad alto rischio.

Attualmente l'approccio terapeutico, per le forme ad alto rischio, è principalmente diretto alla prevenzione della progressione che sicuramente rappresenta una seria minaccia per la sopravvivenza del paziente.

A causa dell'incidenza relativamente bassa della progressione, spesso gli endpoints che più frequentemente si riscontrano negli studi presenti in letteratura sono l'ablazione del tumore primario o la prevenzione delle recidive. Tutto ciò certamente non significa che la sopravvivenza nella neoplasia vescicale non muscolo-invasiva sia un endpoint secondario.

*a) Ablazione del tumore primario = terapia*

**Tumori papillari.** Il trattamento dei tumori papillari è solitamente ablativo e consiste in una resezione endoscopica. In casi rarissimi di malattia papillare diffusa e non completamente resecabile, si può inizialmente eseguire uno o più cicli di chemio, o immunoterapia endovesicale neoadiuvante, e successivamente una resezione endoscopica di completamento.

**Carcinoma in situ.** Il carcinoma in situ può presentarsi da solo o associato a lesioni di tipo papillare. Queste ultime vengono asportate con una resezione transuretrale. Tipicamente, il carcinoma in situ deve essere considerato una malattia multifocale fino a prova contraria. Poiché il tumore in situ può essere non visibile all'occhio dell'endoscopista e interessare una vasta superficie dell'urotelio vescicale, un trattamento endoscopico radicale non è sempre fattibile. Di conseguenza, l'uso della terapia intravesicale è necessario solitamente per trattare il tumore primario.

*b) Prevenzione delle recidive = profilassi del tumore*

Per quanto riguarda la neoplasia vescicale non muscolo-invasiva, la recidiva è definita come la ricomparsa di malattia durante il follow-up e viene rilevata mediante prelievi biotipici, o tramite raccolta di esami citologici delle urine (spontanee o da lavaggio vescicale). Questo implica che la prima volta vengano resecate tutte le neoplasie papillari in maniera completa; la prevenzione delle recidive dopo resezione si esegue solitamente con la terapia topica intravesicale (chemio/immunoterapia). Il termine recidiva, o ricorrenza, non viene usato spesso nel riferimento al carcinoma in situ. Il termine più adatto utilizzato in oncologia per definire meglio la ricomparsa di neoplasia uroteliale dopo una risposta completa al trattamento (solitamente intravesicale) è "relapse".

*c) Prevenzione della progressione*

La progressione del tumore è definita come l'invasione della tonaca muscolare ( $\geq T2$ ) e/o la presenza di metastasi linfonodali o sistemiche (N+ e/o M+). La progressione del grado invece non viene considerato come un criterio di valutazione. Inoltre, la variabilità interindividuale ed intraindividuale nella valutazione del grading del tumore la rendono poco obiettiva per essere adottata come criterio di valutazione di risposta ad una terapia. La progressione dello staging (up-staging, progressione "locale") fra i tumori non muscolo-invasivi della vescica (dal Ta al T1 per esempio) può essere utilizzata come endpoint secondario nell'ambito dei trials clinici, anche se in realtà non fornisce informazioni utili dal punto di vista pratico.

**Studi clinici sul tumore vescicale non muscolo-invasivo**

*Studi clinici in Fase I*

*(obiettivo: dose massima tollerata)*

Gli scopi dello studio clinico di Fase I sono: determinare la tossicità qualitativa e quantitativa del farmaco sperimentale e definire un dosaggio di sicurezza ("safe dose") per poter proseguire successivamente con uno studio di Fase II sull'attività terapeutica.

La tossicità è un concetto che interessa qualsiasi valutazione clinica di una terapia antitumorale, soprattutto se sperimentale.

La chiave per la valutazione di un qualsiasi trattamento sperimentale è la definizione dell'indice terapeutico, cioè il confronto tra i benefici conseguiti con la terapia e i costi sostenuti per il trattamento dell'eventuale tossicità secondaria all'utilizzo del nuovo farmaco.

Il successo di qualsiasi trattamento in questa specifica

**TABELLA III - STUDI CLINICI SUL TUMORE SUPERFICIALE DI VESCICA**

	<b>Fase I (indirizzata sul farmaco)</b>	<b>Fase II (indirizzata sulla malattia)</b>	<b>Fase III (indirizzata sul paziente)</b>
<b>Obiettivi</b>	Dose massima tollerata	Attività	Efficacia
<b>Scopo dello studio</b>	Tossicità (locale-sistemica)	Risposta (risposta completa, nessuna risposta, progressione)	Tempo di progressione, intervallo libero da malattia
<b>Tipo di studio</b>	Non randomizzato	Non randomizzato (scarsamente randomizzato)	Sempre randomizzato

malattia non dipende solo dalla attività e tossicità relativa, ma anche dallo stadio e dalla prognosi della popolazione campione presa in esame.

La valutazione della tossicità legata ad uno specifico trattamento rappresenta un aspetto critico e allo stesso tempo stimolante della ricerca clinica.

I seguenti dati dovrebbero essere tenuti in considerazione nel valutare la tossicità di un farmaco sperimentale:

1. quale tossicità e in che percentuale
2. la gravità della tossicità
3. quando si verifica la tossicità e per quanto tempo dura.

Dovrebbero essere utilizzati i parametri più obiettivi: di conseguenza dovremmo sapere in che misura si può, o si dovrebbe, fare affidamento sulle informazioni soggettive per valutare la tossicità del trattamento.

Tale complessa questione vale naturalmente anche per i trials effettuati per la neoplasia vescicale non muscolo-invasiva. Le variazioni significative sulla tossicità descritte per la terapia topica intravesicale derivano dalla difficoltà di definire un'obiettivo e semplice classificazione del grado di tossicità.

A causa della soggettività nell'interpretazione individuale degli effetti indesiderati e della mancanza di parametri oggettivi, la valutazione della tossicità della terapia intravesicale è di difficile definizione e continuerà ad esserlo in futuro. A volte è impossibile distinguere gli effetti collaterali legati al trattamento, da complicanze legate unicamente alle caratteristiche specifiche della neoplasia.

Nella Tabella IV viene proposta una semplice e pratica classificazione per la definizione della tossicità dopo una terapia intravesicale. Il tempo di latenza, la durata di un effetto collaterale e la frequenza di osservazione sono inoltre fondamentali per valutare se una tossicità ricorre dopo ripetute istillazioni, oppure se non è di natura cumulativa, come si è osservato nei pazienti trattati con immunoterapia topica.

**TABELLA IV - GRADO DI TOSSICITÀ DOPO TERAPIA ENDOVESICALE**

<b>Grado 0</b> o <b>assente</b>	= nessun effetto collaterale
<b>Grado 1</b> o <b>leggero</b>	= non richiede nessun trattamento
<b>Grado 2</b> o <b>moderato</b>	= richiede trattamento
<b>Grado 3</b> o <b>severo</b>	= necessita la sospensione delle istillazioni
<b>Grado 4</b> o <b>grave</b>	= necessita l'interruzione del trattamento

### **Studi clinici di Fase II (obiettivo = attività)**

La valutazione della risposta, dopo il trattamento della neoplasia vescicale non muscolo invasiva, ha messo in luce alcuni problemi specificamente correlati alla malattia che impediscono al clinico di avvalersi delle linee guida della WHO (Organizzazione Mondiale della Sanità) per la formulazione di criteri di risposta (5).

In passato, le stesse considerazioni, sono state applicate ai tumori di stadio Ta e T1, malgrado abbiano una prognosi differente. Di fatto, nella maggior parte dei casi, il tumore primitivo veniva resecato e i criteri di valutazione si basavano sulla prevenzione delle recidive tumorali. Diversi criteri sono stati applicati per il carcinoma in situ. In realtà, la recente puntualizzazione presentata dal Genitourinary Group dell'EORTC riguardante l'importanza della lesione marker, associa i criteri di valutazione per la risposta alla terapia dei tumori papillari, Ta o T1 con quelli per il carcinoma in situ (6). L'affidabilità di questi criteri è totalmente dipendente dalla precisione dei parametri utilizzati. Devono essere presi in considerazione la sensibilità e la specificità di questi parametri. Qualunque sia il trattamento iniziale, la resezione transuretrale o la terapia intravesicale, la valutazione obiettiva della risposta richiede un indicatore di lesione.

Per il carcinoma in situ (TIS), una malattia che deve essere considerata multifocale fino a prova contraria o più raramente come una malattia non resecabile, il trattamento della neoplasia (terapia) è basato sulla terapia topica, chemio o immunoterapia, oppure su altri tipi di trattamenti (termochemioterapia). Per i tumori papillari (Ta, T1) l'unico modo per valutare scientificamente l'attività di un trattamento è quello di eseguire uno studio di Fase II, lasciando una lesione marker.

Tutti i tumori papillari multipli o recidivi, tranne uno, devono essere resecati prima che il trattamento abbia inizio.

Le evidenze sperimentali e cliniche hanno dimostrato che la profilassi è in gran parte dipendente dalla distruzione delle cellule tumorali in circolo e/o del tumore residuo. Sembra razionale correlare l'attività profilattica di un farmaco con la sua capacità ablativa. Autorevoli studi sostengono che sia necessario lasciare una lesione marker. Infatti l'analisi dei fattori prognostici effettuata dal Genitourinary Group dell'EORTC e il British Medical Research Council (MRC) hanno dimostrato che la percentuale di progressione a malattia muscolo-invasiva nei pazienti con tumori multipli a medio o basso rischio è molto bassa e quindi il trattamento con farmaci non sperimentali è realizzabile. Pertanto, la corretta selezione dei pazienti è obbligatoria per gli studi sulla lesione marker.

Il timore di un mancato rispetto dei principi etici per

il rischio di progressione a malattia muscolo-invasiva non è supportato da basi scientifiche, e non può essere considerato motivo valido di rinuncia per l'irrilevante incidenza di progressione riportata da studi clinici sulla lesione marker pubblicati fino ad oggi.

Grazie ad una corretta selezione dei pazienti è stato dimostrato che la progressione del tumore è molto più bassa rispetto a quella riportata in diversi studi clinici di Fase II effettuati senza lesione marker.

Questa è sicuramente la via migliore, anzi mandatoria per studiare in modo obiettivo nuovi farmaci sperimentali per il trattamento delle neoplasie Ta/T1.

Quindi i criteri di risposta per studi clinici di Fase II sul tumore superficiale della vescica (stadio Ta, T1, TIS) sono i seguenti:

- *Risposta completa (CR)*: esame istologico e citologia urinaria da lavaggio vescicale negativa; la risposta dovrebbe durare almeno 3 mesi.
- *Nessuna risposta (NR)*: citologia urinaria da lavaggio vescicale positiva e/o persistenza di lesione marker indipendentemente dall'aumento delle dimensioni e/o del numero delle lesioni descritte nei controlli precedenti. E nessuna evidenza di progressione del tumore (stadio T2 o maggiore e/o N + e/o M +).
- *Progressione (PROG)*: esame istologico positivo con invasione della muscolare (stadio T2 o superiore) da parte della lesione marker e/o di nuove neoformazioni; e/o interessamento linfonodale (N +) e/o sistemico (M +) con metastasi, istologicamente documentate.

### Studi di Fase III (obiettivo = efficacia)

Studi profilattici (tumori papillari). Nella pratica clinica, la resezione transuretrale è finalizzata all'asportazione di tumori papillari (stadio Ta, T1). Terapie adiuvanti endovesicali vengono spesso utilizzate dopo la rimozione del tumore per prevenire, o limitare le recidive (profilassi). Quindi, dal punto di vista concettuale, la valutazione della risposta deve prendere in considerazione l'associazione della resezione transuretrale del tumore, e la terapia intravesicale adiuvante e profilattica.

La radicalità della resezione transuretrale è un problema che viene poco considerato nella valutazione della risposta.

Nei pazienti che si sottoponevano a valutazione endoscopica precoce (4 settimane dopo resezione endoscopica completa) sono state trovate neoplasie residue dopo resezione incompleta.

Poiché il trattamento iniziale di tumori papillari (resezione endoscopica) è considerato completamente ablativo, il criterio di valutazione che deve essere utilizzato è il seguente:

- ✓ *Intervallo libero da malattia (DFI)*: l'intervallo di

tempo intercorrente tra il trattamento ablativo iniziale e la prima recidiva, superficiale o muscolo invasiva (in tal caso si definisce tempo di progressione).

✓ *Tasso di ricorrenza (RR)*: considerato come il numero di recidive durante il follow-up dopo un iniziale trattamento ablativo; questo però è meno utile per la valutazione dell'efficacia profilattica della combinazione resezione endoscopica e farmaco sperimentale che deve essere studiato. Di fatto la prima recidiva (o progressione del tumore) è testimonianza che la combinazione dei due non è efficace nella prevenzione delle recidive tumorali, mentre il numero di recidive e/o l'andamento del paziente durante i successivi follow-up non aggiungono informazioni utili per valutare l'effetto profilattico del farmaco sperimentale. Inoltre, la percentuale di recidive è fortemente influenzata dalla durata del follow-up, che è variabile per ogni singolo paziente. Da un punto di vista metodologico, l'uso del tasso di recidiva in un trial di Fase III implica la valutazione e il confronto tra il trattamento iniziale (resezione endoscopica), la terapia profilattica e il trattamento adoperato per la gestione delle recidive successive. Questo introduce ulteriori variabili che rendono la valutazione di un trattamento profilattico confusa e fuorviante.

### Sperimentazioni terapeutiche (carcinoma in situ)

Le sperimentazioni terapeutiche spesso riguardano il carcinoma in situ.

Quando è impiegato un trattamento potenzialmente ablativo come terapia iniziale, dovrebbero essere utilizzati i criteri di valutazione descritti per i trial sulla lesione marker. Di conseguenza dovrebbero essere seguite le linee guida della WHO. Come detto precedentemente, il paziente non può essere reso libero da malattia con la sola resezione endoscopica, perché il tumore può essere invisibile o può interessare in maniera massiva la vescica. La valutazione della risposta nel carcinoma in situ risulta più difficile.

La corretta identificazione della presenza o meno della malattia attraverso esami citologici, prelievi bioptici e endoscopicamente è molto spesso difficile.

I requisiti minimi per la diagnosi di carcinoma in situ sono ancora oggetto di discussione.

I criteri di valutazione utilizzati per i trial di Fase II possono essere applicati in studi di Fase III: risposta completa, nessuna risposta, progressione.

I non responder vanno seguiti per analizzare il tempo di progressione; coloro che hanno una risposta completa sono seguiti fino alla recidiva.

In conclusione la formulazione di criteri di valutazione corretti per la terapia del tumore superficiale della

vescica pone diversi problemi metodologici che sono spesso specificamente correlati alla malattia.

Il tallone di Achille di molti studi clinici risiede nei criteri utilizzati per la valutazione dei risultati ottenuti dagli studi. Infatti è necessario un accordo comune in merito criteri di risposta e alla valutazione della risposta. Dovrebbe essere data grande importanza all'adozione di criteri standard di risposta e di valutazione dei risultati. Criteri uniformi dovrebbero essere scelti perché siano conformi sia per le norme di affidabilità che di validità statistica. Comunque i criteri devono essere riproducibili e correlati con alcuni criteri di valutazione del benessere del paziente, come la quantità e la qualità della sopravvivenza.

## Riassunto

La formulazione di criteri di valutazione corretti per la terapia del tumore superficiale della vescica pone diversi problemi metodologici che sono spesso specificamente correlati alla malattia. Il tallone di Achille di molti studi clinici risiede nei criteri utilizzati per la valutazione dei

risultati ottenuti dagli studi. Infatti è necessario un accordo comune in merito ai criteri di risposta e alla valutazione della risposta. Dovrebbe essere data grande importanza all'adozione di criteri standard di risposta e di valutazione dei risultati. Criteri uniformi dovrebbero essere scelti perché siano conformi sia per le norme di affidabilità che di validità statistica. Comunque i criteri devono essere riproducibili e correlati con alcuni criteri di valutazione del benessere del paziente come la quantità e la qualità della sopravvivenza.

*Gli Autori dichiarano che la ricerca riportata nel loro lavoro è stata eseguita nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e dei principi internazionali che regolano la ricerca sugli animali.*

### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

*Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.*

### Indirizzo degli Autori:

Andrea Volpe, M.D.

Cattedra di Urologia, Università Cattolica S. Cuore

Policlinico A. Gemelli

L.go Francesco Vito 1, 00168 Roma

*dr.avolpe@gmail.com*

## Bibliografia

1. H Wolf, W Shipley, D Mc Lead, C Robertson: Types, Phases of Study and therapeutical approaches. Denis L, Nijijima T, Prout G, Schröder FH (Eds): Developments in Bladder Cancer. Progress in Clinical and Biological Research 12, A.R. Liss, New York, 1986 pp. 273-276
2. Warr O, Mc Kinney S, Tannock I: Influence of measurement error on assessment of response to anticancer chemotherapy. J Clin Oncol 1984; 2:1040-6
3. Byar D, Kailhara S, Sylvester R, Freedman L, Hanmigan J, Koiso K, Oyhashi T. Sugawa: Statistical analysis technique and sample size determination for clinical trials of treatments for bladder cancer. In: Denis L, Nijijima T, Prout G, Schröder FH (Eds): Developments in Bladder Cancer. Progress in Clinical and Biological Research 12, A.R. Liss, New York, 1986. pp 49-64.
4. Schröder FH, Sylvester R, Gustofson H, Kawai T, Kurth KH, Matsuda M, Miyakawa M, Newling DWW, Studer U: Response criteria for phase III studies of superficial bladder cancer. In: Denis L, Nijijima T, Prout G, Schröder FH (Eds): Developments in Bladder Cancer. Progress in Clinical and Biological Research 12, A.R. Liss, New York, 1986. pp 299-307
5. Who handbook for reporting results of Cancer Treatment. WHO offset publication n° 48. World Heath Organization. Geneve, 1979
6. Bouffieux O, van der Meijden A, Kurth KH, Jackse G, Bono AV, Hall R, Oosterlinck W and Sylvester R. Objective response of superficial bladder tumors to intravesical treatment (including review of response marker lesions). In EORTC genitourinary Group Monograph 11: Recent Progress in Bladder and Kidney Cancer. Ed. F.H. Schröder, Wiley Liss, New York 1992. pp 29-42.

*Giunto in redazione il 10.07.2008*

*Accettato il 30.09.2008*