

Con il patrocinio di



La gestione del tumore non muscolo invasivo della vescica: necessità di una nuova standardizzazione della pratica clinica

a cura di

***Paolo Gontero¹, Alberto Lapini², Rodolfo Hurle³,
Andrea Tubaro⁴, Vincenzo Mirone⁵***

1. Professore Ordinario di Urologia dell'Università degli Studi di Torino. Direttore della Clinica Urologica dell'Ospedale Molinette della Città della Salute e della Scienza di Torino.
2. Responsabile e Coordinatore della Prostate Cancer Unit dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze.
3. Responsabile della patologia oncologica vescicale ed uroteliale presso l'Humanitas Cancer Center di Rozzano (MI).
4. Professore Ordinario di Urologia e Direttore della Scuola di Specializzazione in Urologia - Sapienza Università di Roma. Responsabile UOC di Urologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea di Roma.
5. Professore Ordinario di Urologia e Direttore della Scuola di Specializzazione in Urologia - Università degli Studi "Federico II" di Napoli. Primario dell'UOC di Urologia e Centro di Chirurgia Robotica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli.

Con il patrocinio di



La gestione del tumore non muscolo invasivo della vescica: necessità di una nuova standardizzazione della pratica clinica

Si ringrazia il *Dott. Paolo Geretto**
per la revisione editoriale

* SSD Neuro-Urologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

INDICE

Introduzione	7
Razionale	8
Presentazione della survey e considerazioni del Gruppo di lavoro	8
1 Esami diagnostici	9
2 TURB: importanza della corretta esecuzione	10
3 Early instillation	12
4 Re-TURB	14
5 Instillazioni differite	14
Con chemioterapico	
Con BCG	
CONCLUSIONI	16
Bibliografia	21
<i>Risposte alle principali domande del paziente</i>	23
Bibliografia	26

Introduzione

Il tumore della vescica è una patologia estremamente diffusa, rappresentando il 5° tumore per incidenza nella popolazione generale in Italia. L'80% dei tumori di vescica alla diagnosi è di tipo non muscolo invasivo (NMIBC). Nonostante la frequenza elevata di tale tipo di patologia, tra i vari centri che si occupano di oncologia vescicale è presente una grande disomogeneità sulla gestione di tale patologia, sia dal punto di vista diagnostico, che dal punto di vista terapeutico che per quanto riguarda il follow-up.

Tale progressivo disallineamento della pratica clinica rispetto agli altri centri e rispetto alle linee guida^[1], a nostro parere ha un'origine multifattoriale. In primo luogo, il fatto che il NMIBC sia un tumore relativamente a buona prognosi spesso porta a considerare tale patologia come di secondaria importanza, demandandone la gestione a figure professionali quali gli specializzandi o, nel caso della terapia endocavitaria, agli infermieri. In secondo luogo, la carenza di farmaci quali il BCG (Bacillo di Calmette-Guérin) e la Mitomicina C (MMC) per effettuare la terapia endocavitaria (BCG e MMC shortage) ha imposto l'adozione di regimi terapeutici parziali per permettere l'accesso alle cure al maggior numero di persone possibili determinando una progressiva riduzione della compliance alle linee guida.

In terzo luogo, la recente pandemia COVID ha spesso portato ad una difficoltà all'accesso alle pratiche diagnostiche e terapeutiche, fatto che si è ripercosso sulla corretta gestione del NMIBC.

Più recentemente, la stabilizzazione della produzione e dell'approvvigionamento di BCG e di MMC ha arginato le problematiche di shortage e la progressiva risoluzione della pandemia COVID ha permesso di riprendere una pratica clinica normale.

Per tale motivo riteniamo che il momento sia particolarmente favorevole per promuovere una nuova attenzione per quanto riguarda la gestione del NMIBC e un nuovo riallineamento alle linee guida della pratica clinica quotidiana.

Razionale

Al fine di delineare un ritratto “real life” della pratica clinica quotidiana nella gestione del NMIBC e avere un quadro preciso della misura in cui tale pratica sia in accordo con le indicazioni fornite dall’evidenza scientifica e riassunte nelle linee guida, il presente gruppo di lavoro ha creato una survey con la collaborazione dell’azienda Medac Pharma, delle società scientifiche SIU e SIUrO e della associazione dei pazienti PaLiNUro (Associazione Pazienti Liberi Dalle Neoplasie Uroteliali) riguardante la pratica clinica nella gestione del NMIBC in cui sono state incluse 16 domande (Tab 1), e sono state distribuite tramite web survey e in corso dei congressi nazionali SIU e SIUrO. In seguito all’analisi dei risultati di tale survey è emersa in primo luogo una notevole eterogeneità nella gestione del NMIBC tra i vari centri partecipanti, e in secondo luogo un notevole disallineamento della pratica clinica quotidiana nella gestione del NMIBC rispetto a quelle che sono le raccomandazioni delle linee guida. Pertanto, il presente gruppo di lavoro ha provveduto ad elaborare delle indicazioni di stampo prevalentemente pratico, atte sia a sottolineare degli aspetti trattati nelle linee guida che rappresentano maggiormente una criticità nella pratica clinica sia a fornire delle raccomandazioni pragmatiche riguardo a quegli aspetti nei confronti dei quali l’evidenza scientifica è meno chiara e le linee guida sono meno dirimenti.

Presentazione della survey e considerazioni del Gruppo di lavoro

Hanno risposto alla survey 200 urologi o specializzandi in Urologia provenienti da 58 province, in cui in Nord Italia era più rappresentato, in seguito il Centro Italia e infine il Sud. I risultati della survey sono stati elencati nella Tab 1.

Alla prima domanda, ovvero quale fosse il volume di TURB per anno del centro di appartenenza, ha evidenziato che l’80% degli intervistati lavorava in un centro con volume di TURB >100/anno (definito come alto volume), mentre il 20% lavorava presso un centro con volume <100/anno (definito come basso volume). Alla seconda domanda (Quale figura professionale esegue le instillazioni nel suo Centro?), il 5% dei partecipanti ha risposto “oncologo”, l’89% ha risposto “Urologo” e il 6% ha risposto “Entrambi”. Effettuando una stratificazione per centri è emerso che l’oncologo si occupa più frequentemente delle instillazioni nei centri a basso volume rispetto che nei centri a maggior volume.

1 Esami diagnostici

Come si evince dalla Tab. 1, la terza domanda posta agli intervistati era: “quando richiede la citologia urinaria?” La maggior parte dei partecipanti ha risposto “prima della cistoscopia di controllo in caso di alto grado +- CIS” o “sempre prima della cistoscopia di controllo”.

La quarta domanda invece era: “Quali di questi esami utilizza per la stadiazione clinica del paziente in nuova diagnosi, prima della TURB?”. A questa domanda, più frequentemente è stato risposto “cistoscopia”, “Uro-TC”, “ecografia”, mentre una minoranza degli interrogati ha risposto “cistoscopia con PDD o NBI” o “RM”.

Per quanto riguarda la citologia urinaria, secondo le linee guida EAU sarebbe un esame da richiedere nel sospetto di patologia di alto grado. Ciò che è da tenere presente per quanto riguarda la citologia urinaria è la frequente difficoltà nella lettura che porta ad una refertazione ambigua o incompleta. La citologia urinaria, in accordo con le raccomandazioni delle linee guida, dovrebbe essere refertata seguendo i criteri di Parigi^[1,2] e, a tale scopo, si rimarca l'importanza dell'utilizzo di una checklist precompilata, in cui vengano identificati degli item predefiniti da riempire in modo da fornire tutte le informazioni necessarie.

Tale raccomandazione deve essere estesa anche alla refertazione dei prelievi biotici in seguito a TURB, in cui è necessario indicare delle caratteristiche ad elevato impatto sul trattamento e sulla prognosi, nella fattispecie una precisa stadiazione della malattia secondo il sistema TNM, un grading preciso seguendo possibilmente sia il sistema di grading WHO 1973 che il sistema WHO 2004/2016^[3], la presenza di invasione linfovaskolare e la presenza di eventuali varianti istologiche, la presenza di CIS (carcinoma in situ) e la presenza di muscolo detrusore nel campione analizzato^[4]. Per permettere una corretta diagnosi istologica è mandatoria la stretta collaborazione tra urologi e anatomopatologi nell'ambito di riunioni multidisciplinari organizzate periodicamente per la revisione di casi dubbi o complessi.

Nell'ambito della diagnostica strumentale, l'esame più frequentemente eseguito secondo le risposte della survey è la cistoscopia. Una menzione particolare è necessaria nei confronti dei più recenti sistemi di imaging, ovvero la cistoscopia fotodinamica (PDD)^[5] e le tecnologie di narrow band imaging (NBI)^[6] e Storz professional image enhancement system (SPIES)^[7]. In particolare, per quanto

riguarda la metodica PDD, sono presenti studi con elevato livello di evidenza che rimarcano una maggior sensibilità di tale tecnica rispetto alla luce bianca.

Tuttavia, in considerazione dei costi e delle difficoltà organizzative legate alla esecuzione sistematica della diagnostica endoscopica con PDD non è possibile, almeno a livello italiano, assumere tale metodica come standard of care.

Analogamente, le metodiche NBI e SPIES potrebbero garantire un vantaggio nella identificazione di lesioni tumorali, pertanto, anche in considerazione della facilità di utilizzo, tali metodiche potrebbero essere utilizzate con successo presso quei centri che dispongano di tale tecnologia. Tuttavia, il livello di evidenza è ancora piuttosto limitato e il fatto che tali metodiche sono disponibili solo presso alcuni centri ne limita l'utilizzo.

2 TURB: importanza della corretta esecuzione

Per quanto riguarda l'esecuzione della TURB, la maggior parte dei partecipanti ha affermato di utilizzare come tipo di imaging la luce bianca, con associati alcuni che hanno affermato di utilizzare le metodiche NBI, SPIES o PDD. Il tipo di energia utilizzato per la resezione nella maggioranza dei casi era di tipo bipolare.

Le risposte per quanto riguarda la tecnica di resezione comprendevano l'invio separato della base d'impianto, il campionamento separato delle diverse lesioni, l'esecuzione di una tecnica "piecemeal", ovvero la frammentazione della lesione o, in alternativa, la tecnica "en bloc" quando possibile. In alcuni casi veniva indicato il mapping vescicale contestuale. I centri a basso volume riferivano più frequentemente l'esecuzione di una tecnica "en bloc" rispetto ai centri ad alto volume.

Come ricordato nel paragrafo precedente, l'utilizzo di tecnologie di imaging più evolute rispetto alla luce bianca durante l'esecuzione della TURB potrebbe garantire un vantaggio in termini di identificazione di aree sospette per permetterne la biopsia, in particolare per quanto riguarda le lesioni piatte/CIS (carcinoma in situ). In caso di citologia urinaria positiva o in sospetto di CIS, la TURB con ausilio di PDD (se disponibile) è raccomandata in quanto ha dimostrato di aumentare significativamente la detection rate in particolare del CIS e di ridurre la recurrence rate fino al 25% a 12 mesi e fino al 27% a 24 mesi^[8]. Analogamente, l'utilizzo di tecnologie quali l'NBI e lo SPIES possono essere utili anche in virtù della loro semplicità di utilizzo sebbene l'evidenza sia più debole rispetto che la TURB con PDD.

Il prelievo di campioni bioptici vescicali deve essere eseguito a freddo per evitare

artefatti da cauterizzazione ed è raccomandato in caso di presenza di mucosa di aspetto anormale o in caso di citologia urinaria positiva e sospetto di CIS. Analogamente, in caso di CIS endovescicale, in caso di tumore del collo vescicale, in caso di citologia urinaria positiva in assenza di lesioni macroscopiche o in caso di presenza di lesioni sospette a livello dell'uretra prostatica, è raccomandato il prelievo di biopsie dall'uretra prostatica.

Per quanto riguarda la tecnica di TURB, si pone l'accento sulla necessità di campionare separatamente le diverse lesioni e la base d'impianto qualora venga adottata una tecnica "piecemeal" in modo da permettere una caratterizzazione istologica quanto più precisa possibile. Il fatto che nei centri a basso volume venga riferito un maggior numero di procedure "en bloc" che determinano un dispendio di tempo maggiore ed una maggior abilità operatoria rispetto alla tecnica piecemeal potrebbe dare atto del fatto che, in particolare nei centri più grandi, la TURB sia un intervento considerato come ancillare e quindi affidato ad operatori meno esperti e posto al termine delle sedute operatorie. Nonostante il prelievo en bloc possa fornire dei campioni migliori e più facilmente interpretabili dal patologo (es. possibilità di valutare i margini di resezione), sia la tecnica piecemeal che la tecnica en bloc, se eseguite correttamente, possono fornire gli stessi outcomes oncologici^[9]. Analogamente, la fonte di energia utilizzata (monopolare, bipolare, laser) non parrebbe influire sulla qualità della resezione^[10] qualora eseguita da un operatore esperto.

È importante limitare la cauterizzazione a livello del letto di resezione per ridurre gli artefatti e migliorare la possibilità di refertazione anatomopatologica.

Al fine di ottimizzare la qualità della resezione si sottolinea l'utilità di compilare una checklist dell'intervento^[11], che deve includere un check della strumentazione, della storia clinica del paziente, la corretta esecuzione della cistoscopia preliminare e le principali caratteristiche dell'intervento eseguito.

Analogamente, considerata la grande importanza di una corretta caratterizzazione istopatologica e dell'aspetto macroscopico della malattia, si rimarca la necessità di sviluppare sistemi di registrazione delle immagini relative alle lesioni endovesicali, sia per quanto riguarda la fase della cistoscopia diagnostica, sia per quanto riguarda la fase della resezione endoscopica, in modo da poter fornire informazioni aggiuntive all'anatomopatologo e in modo da poter migliorare il follow up di tali lesioni. Un esempio di checklist operatoria viene riportato nella Tab2.

Il presente gruppo di lavoro pone l'accento sulla necessità di attribuire alla TURB l'importanza che le appartiene, in quanto momento di insostituibile importanza nella corretta diagnosi della patologia tumorale vescicale e, altresì, momento di

fondamentale importanza nel suo trattamento. A tale scopo si sottolinea la necessità di organizzare sedute operatorie completamente dedicate alle resezioni vescicali, possibilmente durante la mattina. In tale modo è possibile dedicare la necessaria attenzione all'intervento e risulta più semplice organizzare le instillazioni endovesicali precoci con chemioterapico quando necessario. È invece sconsigliabile inserire la TURB come ultimo intervento della seduta operatoria o come intervento atto a completare una seduta operatoria altrimenti troppo breve. È inoltre necessario implementare il training per l'esecuzione dell'intervento di TURB, in modo da garantire una elevata qualità di resezione e non affidare l'esecuzione della TURB a operatori inesperti (come ad esempio gli specializzandi all'inizio del percorso di specializzazione).

In un lavoro pubblicato nel 2018 è stato evidenziato come, tra gli specializzandi italiani, il 33% affermi di aver eseguito ≥ 5 interventi di TURB ma solo il 17,6% di essi si senta confidente nell'eseguirli^[12].

3 Early instillation

Successivamente, la survey poneva l'accento sulla early instillation. Alla domanda "presso il suo centro esegue la early instillation con chemioterapico quando indicato?" il 63% dei partecipanti rispondeva "sì", mentre il 37% rispondeva "no", con uno sbilanciamento verso i centri ad alto volume per quanto riguarda il "sì". La spiegazione alla non esecuzione della early instillation con chemioterapico risiedeva nella grande maggioranza dei casi in problematiche organizzative.

Il farmaco più utilizzato per le early instillations, come in seguito anche per le instillazioni ritardate, è la Mitomicina C.

La maggior parte dei partecipanti riferiva di eseguire la early instillation con chemioterapico in pazienti clinicamente a basso rischio o a rischio intermedio, mentre una minoranza riferiva di eseguire la early instillation in tutti i pazienti o nei pazienti ad alto rischio. Alla domanda "entro quante ore esegue la early instillation con chemioterapico", la maggior parte rispondeva "entro 6 ore".

L'esecuzione della early instillation rappresenta una importante opportunità terapeutica in quei pazienti con una patologia clinicamente di basso rischio, sebbene mantenga un vantaggio anche nei pazienti con una malattia clinicamente a rischio intermedio^[13]. Tuttavia, l'esecuzione di una instillazione precoce con chemioterapico può risultare complicata in molte situazioni per la necessità di un buon sincronismo tra la sala operatoria, il reparto di degenza e la farmacia per la fornitura del farmaco.

Storicamente, infatti, il farmaco chemioterapico richiedeva la preparazione sotto cappa e richiedeva la somministrazione entro poche ore dopo la preparazione. Inoltre, la necessità di esecuzione della early instillation in tempistiche molto ristrette potrebbe determinare una difficoltà nell'approvvigionamento e nella somministrazione del farmaco presso il reparto di degenza.

Le preparazioni di Mitomicina C attualmente disponibili in commercio, già pronte alla somministrazione tramite un sistema a circuito chiuso, prevengono la necessità di preparazione del farmaco in loco e le problematiche di somministrazione con tempistiche ristrette, rendendo più semplice la gestione organizzativa delle early instillations e, auspicabilmente, permettendo l'estensione dell'esecuzione delle early instillations anche presso centri più in difficoltà dal punto di vista organizzativo. È necessario tenere presente che l'esecuzione della early instillation oltre 24 ore dopo la TURB ne vanifica l'efficacia in quanto le cellule tumorali in sospensione, che rappresentano il target della terapia, sono sedimentate e coperte di matrice extracellulare^[14].

Pertanto, la early instillation dovrebbe concettualmente essere eseguita il prima possibile (anche entro le 2 ore dalla resezione). Tuttavia, per quanto eseguita precocemente, non dovrebbe essere effettuata nel paziente ancora sedato in quanto renderebbe complicato il riconoscimento di una extravasazione del farmaco chemioterapico, normalmente riferito dal paziente come vivo dolore addominale. In relazione a tale affermazione, il presente Gruppo di lavoro pone l'accento sulla necessità che le instillazioni endovesicali tanto di chemioterapico quanto di BCG, che nella grande maggioranza dei centri vengono effettuate dal personale infermieristico, vengano affidate a personale specializzato in tale pratica. Questo garantisce molteplici vantaggi, tra cui la capacità di riconoscimento precoce di eventuali complicanze e di situazioni richiedenti l'omissione della terapia, una miglior informazione dei pazienti circa le modalità di esecuzione della terapia instillativa e, in generale, una miglior esecuzione della manovra tale da ridurre il rischio di complicanze. È inoltre raccomandabile il controllo ecografico del corretto svuotamento vescicale dopo la prima instillazione, in modo da evitare la permanenza eccessiva in vescica del farmaco che potrebbe esporre a un maggior rischio di effetti collaterali. Allo stesso modo, per l'importanza della corretta concentrazione di farmaco all'interno della vescica per garantire il corretto effetto terapeutico, è raccomandato svuotare la vescica prima dell'instillazione, evitare l'introduzione di liquidi a partire da un'ora prima dell'instillazione e durante il periodo di ritenzione del farmaco e prestare particolare attenzione a eventuali pazienti incontinenti o che assumano diuretici.

La corretta informazione dei pazienti, oltre che in corso di visita urologica e durante le instillazioni, deve necessariamente passare attraverso la fornitura di materiale informativo quali brochures e leaflets, come quelle che si possono ottenere attraverso l'EAU patient office (<https://patients.uroweb.org/leaflets/>). La diffusione di questo materiale deve essere effettuata dal centro di riferimento del paziente e deve, in modo analogo, essere adiuvata dalle associazioni dei pazienti.

4 Re-TURB

Proseguendo con i risultati della survey, riguardo alle indicazioni ad una eventuale re-TURB, la maggioranza dei partecipanti ha risposto affermando di proporre la procedura in caso di resezione incompleta, in caso di assenza di muscolo detrusore nel campione prelevato o in tutti i casi di tumore T1. Una quota minore di partecipanti ha risposto di eseguire la re-TURB anche nei TaHG, in caso di assenza di muscolo detrusore anche nei tumori Ta o che presso il proprio centro non è possibile eseguire una re-TURB.

Riguardo a ciò è da sottolineare come, mentre nelle linee guida dell'American Urological Association (AUA)^[15] sia indicato effettuare una re-TURB in tutti i tumori di HG, attenendosi alle linee guida europee, la re-TURB (definita come seconda resezione endoscopica eseguita entro un mese dalla prima resezione) sarebbe da eseguire in caso di assenza di muscolo detrusore in caso di tumore T1 e, più in generale in tutti i tumori T1 o in caso di resezione macroscopicamente incompleta. È infatti stato evidenziato come, nei pazienti con tumore T1, la persistenza di malattia dopo una TURB macroscopicamente completa raggiunga il 58% e la sotto-stadiazione della malattia raggiunga l'11%^[16].

5 Instillazioni differite

Con chemioterapico

Per quanto riguarda le instillazioni differite con chemioterapico, la grande maggioranza dei partecipanti ha affermato di effettuare instillazioni differite utilizzando un protocollo di induzione + mantenimento di 12 mesi, mentre solo il 18% dei partecipanti ha affermato di effettuare il solo protocollo di induzione senza mantenimento. Le instillazioni differite con MMC trovano utilità nel trattamento adiuvante della patologia di rischio intermedio, determinando un significativo vantaggio in termini di rischio di recidiva, sebbene tale vantaggio non sia stato dimostrato per quanto riguarda il rischio di progressione di malattia^[17].

Si sottolinea come la letteratura sia carente di evidenza riguardo al numero preciso di instillazioni con chemioterapico, sia per quanto riguarda il numero di instillazioni di induzione che per quanto riguarda il protocollo di mantenimento. Più frequentemente il numero di instillazioni di induzione consiste in una instillazione a cadenza settimanale per 6 settimane, seguito da una instillazione mensile per terminare 12 mesi totali di terapia^[18]. Il trattamento adiuvante del NMIBC a rischio intermedio, tuttavia, può analogamente giovare di un regime adiuvante di instillazioni con BCG^[18]. Infatti il BCG, a differenza della Mitomicina C, ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di progressione di malattia quando corredato da un adeguato ciclo di mantenimento^[18]. Tuttavia, essendo associato ad un maggior rischio di effetti collaterali, nell'ambito di una patologia di rischio intermedio potrebbe trattarsi di un overtreatment. Ciò potrebbe essere spiegabile con l'ampio spettro di patologia raggruppato sotto il rischio intermedio, che di fatto consiste in tutte quelle patologie non classificabili né come basso rischio né come alto rischio. Attualmente sono state proposte delle modalità di sottoclassificazione della patologia a rischio intermedio^[19] che in futuro potrebbero guidare ad una terapia adiuvante maggiormente mirata ma che al momento necessitano di ulteriore validazione.

Con BCG

Per quanto riguarda invece i regimi di terapia adiuvante con BCG, la maggior parte dei partecipanti alla survey afferma di effettuare un ciclo di induzione associato ad un ciclo di mantenimento di 12 o 36 mesi. In misura minore viene affermato di effettuare un ciclo di mantenimento di 24 mesi o, più raramente solo induzione. Nell'ambito delle instillazioni con BCG, a differenza che per il chemioterapico, il ciclo di mantenimento è fondamentale nella corretta riuscita della terapia. In caso di assenza di ciclo di mantenimento la terapia ha provato essere inferiore alla Mitomicina C^[20]. Allo stesso modo, la durata del ciclo di induzione deve essere calibrata in base alla patologia trattata. In caso di patologia ad alto rischio, un ciclo di mantenimento di 36 mesi ha dimostrato un vantaggio rispetto ad un ciclo di mantenimento di 12 mesi. Per tale motivo è raccomandato un ciclo di mantenimento a dose piena per 36 mesi^[21]. Per contro, nel rischio intermedio la possibile alternativa ad una terapia adiuvante con chemioterapico è una terapia con BCG costituita da una instillazione a settimana per 6 settimane di induzione associato ad un ciclo di mantenimento di 12 mesi costituito da 3 instillazioni settimanali a 3 mesi e 3 instillazioni settimanali a 12 mesi^[21]. Ciò che è da tenere particolarmente in considerazione per quanto riguarda la terapia adiuvante con BCG, è il concetto di BCG unresponsiveness e di "dose sufficiente" di BCG^[22]. Una

esposizione sufficiente al BCG per poter giudicare una patologia “unresponsive” al BCG è aver portato a termine almeno 5 instillazioni su 6 del regime di induzione e almeno 2 su 3 del primo regime di mantenimento^[23].

Pertanto, il riscontro di patologia residua alla prima cistoscopia di controllo dopo 3 mesi lascia spazio ad un regime di reinduzione o alla prosecuzione con un regime di mantenimento, mentre la persistenza di patologia dopo una seconda induzione o un primo ciclo di mantenimento sancisce l'inefficacia del BCG^[23]. Quindi deve orientare la scelta terapeutica verso una condotta demolitiva o verso il reclutamento in trial clinici sperimentali. Le associazioni dei pazienti devono, anche in questo ambito rivestire un ruolo di spicco nell'indirizzamento del paziente, tenendo traccia di tutti i trial clinici attivi in modo da indirizzare i pazienti verso le migliori opzioni terapeutiche disponibili.

Conclusioni

La survey condotta con l'ausilio di Medac Pharma evidenzia una situazione di eterogeneità nella gestione clinica del NMIBC tra i vari centri che si occupano di oncologia vescicale. Analogamente, in una buona percentuale dei casi tale pratica clinica si discosta, talvolta in modo netto, dalle raccomandazioni basate sull'evidenza riportate nelle linee guida.

Le considerazioni e le indicazioni fornite dal presente gruppo di lavoro sono indirizzate verso quegli aspetti nei confronti dei quali è stata evidenziato una maggior criticità e sono raccolte sinteticamente nella Tab3.

A nostro avviso, l'ottimizzazione della gestione del tumore non muscolo invasivo di vescica a livello della pratica clinica quotidiana è attualmente necessaria a livello italiano e deve prevedere in primo luogo una modifica percezione di tale patologia, la quale deve riassumere il ruolo di primaria importanza che le appartiene, sia dal punto di vista epidemiologico che prognostico e, in secondo luogo, l'implementazione di una collaborazione organica e sistematica tra la realtà ospedaliera, le società scientifiche, le case farmaceutiche e le associazioni dei pazienti, che stanno assumendo un ruolo sempre più di spicco nella corretta gestione clinica dei pazienti.

Tab 1 - Survey

Numero di TURB/anno presso Centro di appartenenza	
>200	104 (52%)
101-200	55 (28%)
51-100	28 (14%)
<50	13 (7%)
Quale figura professionale esegue le instillazioni nel suo Centro?	
Urologo	190 (90%)
Oncologo	22 (10%)
Quando richiede la citologia urinaria?	
Prima della cistoscopia di controllo in caso di alto grado +/- CIS	112 (33%)
Sempre prima della cistoscopia di controllo	110 (32%)
Sempre prima della TURB	79 (23%)
Sempre prima della re-TURB	37 (11%)
Mai prima della cistoscopia di controllo	6 (2%)
Quali di questi esami utilizza per la stadiazione clinica del paziente in nuova diagnosi, prima della TURB?	
Cistoscopia	153 (35%)
TC	148 (34%)
Ecografia	113 (26%)
Cistoscopia con NBI o PDD	23 (5%)
RM	4 (1%)
Esegue la TURB con l'ausilio di:	
W-light	143 (56%)
NBI	36 (14%)
PDD	30 (12%)
SPIES	25 (10%)
Altro	21 (8%)
Quale tecnica usa per la resezione vescicale?	
Invio separato della base d'impianto	185 (30%)
En-bloc quando possibile	160 (26%)
Campionamento separato delle diverse lesioni	
Piecemeal (frammenti)	91 (15%)
Mapping contestuale	63 (10%)
Quale energia usa per la resezione vescicale?	
Bipolare	163 (59%)
Monopolare	91 (33%)
Laser	23 (8%)
Presso il suo centro esegue la early instillation con chemioterapico?	
Si	126 (63%)
No	74 (37%)

In caso di early instillation, quale chemioterapico usa?	
Mitomicina C	104 (83%)
Epirubicina	20 (16%)
Gemcitabina	2 (2%)
Doxorubicina	0
In quale categoria di pazienti esegue la early instillation con chemioterapico?	
Pazienti clinicamente a basso rischio	78 (47%)
Pazienti clinicamente a rischio intermedio	53 (32%)
Tutti i pazienti	18 (11%)
Pazienti clinicamente ad alto rischio	17 (10%)
Entro quante ore esegue la early instillation con chemioterapico?	
Entro 6 ore	51 (40%)
Entro 24 ore	40 (32%)
Entro 12 ore	35 (28%)
Se non esegue la early instillation di chemioterapico, per quale motivo?	
Problemi organizzativi	52 (58%)
Altro	22 (24%)
Problemi di farmacia	15 (17%)
Caposala	1 (1%)
In quale tipologia di pazienti esegue la re-TURB, ovvero una nuova TURB entro un mese dalla prima resezione?	
In caso di assenza di muscolo detrusore nel campione prelevato se tumore T1	166 (31%)
In caso di resezione incompleta	161 (30%)
In caso di tumore TaHG	71 (13%)
In caso di assenza di muscolo detrusore nel campione prelevato se tumore Ta	37 (7%)
Presso il mio centro spesso non è possibile eseguire la re-TURB per motivi organizzativi	8 (1%)
Che tipo di protocollo utilizza nell'ambito delle instillazioni con chemioterapico?	
Induzione + mantenimento per 12 mesi	174 (82%)
Induzione	37 (18%)
Quale chemioterapico usa in caso di instillazioni endovesicali differite?	
Mitomicina C	178 (89%)
Epirubicina	18 (9%)
Gemcitabina	3 (2%)
Doxorubicina	1 (1%)
Che tipo di protocollo utilizza nell'ambito delle instillazioni con BCG?	
Induzione + mantenimento per 12 mesi	94 (40%)
Induzione + mantenimento per 36 mesi	93 (40%)
Induzione + mantenimento per 24 mesi	37 (16%)
Induzione	10 (4%)

Tab 2 - Esempio di checklist chirurgica^[24]

PROCEDURE CHECKLIST		
Assessment of prognostic factors		Acceptable responses
1	Describe number of tumors	1, 2-5, >5, diffuse
2	Describe size of largest tumor	For reference: end of cutting loop is approximately 1 cm wide
3	Describe characteristics of tumors	Sessile, nodular, papillary, flat
4	Describe recurrent versus primary tumors	Recurrent, primary
5	Assess for presence of carcinoma <i>in situ</i>	Suspicious, not suspicious
6	Report 2010 AJCC clinical tumor stage	cTis, cTa, cT1, cT2, cT3, cT4
Intraoperative processes		Acceptable responses
7	Bimanual exam under anesthesia	Yes, No
8	Visually complete resection	Yes, No
9	Visualization of detrusor muscle in resection base	Yes, No
10	Visual evaluation for perforation	Yes, No
Options		Acceptable responses
11	Photographic documentation of resection bed	Yes, No
12	Drawing or description of tumor location	Yes, No
13	Separate deep biopsy sent from resection bed	Yes, No

Tab 3 - Riassunto delle raccomandazioni

RACCOMANDAZIONI	
Raccomandazioni generali	Identificazione presso ogni Centro di un medico strutturato Urologo responsabile della corretta gestione del NMIBC
Esami diagnostici	Citologia Urinaria: <ul style="list-style-type: none"> • Refertazione secondo i criteri di Parigi • Compilazione di una checklist precompilata
Esami strumentali	<ul style="list-style-type: none"> • La diagnostica endoscopica con PDD non è applicabile sistematicamente • L'utilizzo di NBI e SPIES è potenzialmente utile quando disponibile
TURB	Organizzazione di una seduta operatoria dedicata alle resezioni vescicali
	Esecuzione della procedura a cura di operatori esperti (es. non specializzandi giovani)
	Sviluppo di sistemi per la registrazione delle immagini
	Prelievo di campioni biotipici vescicali a freddo se: <ul style="list-style-type: none"> • Citologia positiva o in caso di • Sospetto CIS • Aree macroscopicamente sospette a livello endovescicale Raccomandato utilizzo di PDD se disponibile
	Prelievo di campioni biotipici dell'uretra prostatica se: <ul style="list-style-type: none"> • CIS endovescicale • Citologia urinaria positiva in assenza di lesioni macroscopiche endovescicali • Tumore del collo vescicale Aree macroscopicamente sospette a livello dell'uretra prostatica

RACCOMANDAZIONI	
TURB	Esecuzione con outcomes oncologici simili di tecnica: <ul style="list-style-type: none"> • En bloc generalmente per lesioni di max 3 cm, massimo 3 di numero, non sul collo vescicale. • Piecemeal inviando separatamente le diverse lesioni e la base d'impianto
	Limitare la cauterizzazione sul letto di resezione
	Compilare una checklist chirurgica
	Corretta refertazione anatomopatologica: <ul style="list-style-type: none"> • Stadiazione secondo sistema TNM 2017 • Grading secondo sistema WHO 1973 e WHO 2004/2016 • Specificare presenza di invasione linfovaskolare (LVI) • Specificare presenza di varianti istologiche • Specificare presenza o meno di muscolo detrusore nel campione
Early instillation	Esecuzione nei pazienti con patologia clinicamente a basso rischio sempre (se non controindicato)
	Esecuzione nei pazienti clinicamente con rischio intermedio se disponibilità del farmaco
	Esecuzione dell'instillazione il prima possibile dopo la TURB (sempre entro 24h)
	Evitare early instillation in paziente ancora sedato per rischio di non riconoscere extravasazione del farmaco
Terapia endovesicale adiuvante	Implementazione del training del personale che esegue le instillazioni (es. infermieri)
	Controllo ecografico del corretto svuotamento vescicale dopo la prima instillazione
	Restrizione idrica prima e durante l'instillazione con il farmaco
	Fornitura di brochures e leaflets informativi (ad es. facendo riferimento al EAU patient office)
1 Con chemioterapico	Terapia da proporre in NMIBC a rischio intermedio
	Eseguire una instillazione a cadenza settimanale per 6 settimane e, in seguito, una instillazione mensile fino a terminare 12 mesi totali di terapia
2 Con BCG	Terapia effettuabile in NMIBC a rischio intermedio o a rischio alto
	Nella patologia a rischio intermedio eseguire 1 instillazione settimanale per 6 settimane e, in seguito, un mantenimento fino a completare 12 mesi di terapia
	Nella patologia ad alto rischio eseguire 1 instillazione settimanale per 6 settimane e, in seguito, un ciclo di mantenimento a dose piena per 36 mesi
	Una esposizione "sufficiente" al BCG consiste in almeno 5/6 instillazioni del ciclo di induzione e 2/3 instillazioni del primo ciclo di mantenimento
	In caso di ricidiva dopo una esposizione sufficiente al BCG, proporre cistectomia precoce o arruolare in un trial clinico
Re-TURB	Esecuzione entro un mese dalla prima TURB
	Esecuzione in caso di: <ul style="list-style-type: none"> • Assenza di muscolo detrusore • Patologia T1 • Resezione incompleta

BIBLIOGRAFIA

- [1] Compérat E, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, et al. Non-muscleinvasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines on. 2022.
- [2] Rosenthal D.L. et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Springer, Zwitserland.
- [3] Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 72:801–13. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.04.015>.
- [4] Grignon D., et al. Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide, 1st Edition. 2018, International Collaboration on Cancer Reporting: Sydney, Australia
- [5] Mowatt G, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, Fraser C, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: systematic review and meta-analysis Short title: Photodynamic diagnosis of bladder cancer. vol. 27. 2011.
- [6] Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging–Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging–Assisted TURBT in Primary Non–Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol* 2016;70:506–15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.053>.
- [7] Howard JM, Woldu SL, Daneshmand S, Lotan Y. Enhanced Endoscopy with IMAGE1 S CHROMA Improves Detection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During Transurethral Resection. *J Endourol.* 2021 May;35(5):647-651. doi: 10.1089/end.2020.0821. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33176470.
- [8] Veeratterapillay R, Gravestock P, Nambiar A, Gupta A, Aboumarzouk O, Rai B, et al. Time to Turn on the Blue Lights: A Systematic Review and Meta-analysis of Photodynamic Diagnosis for Bladder Cancer. *Eur Urol Open Sci* 2021;31:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.06.011>.
- [9] Yanagisawa T, Mori K, Motlagh RS, Kawada T, Mostafaei H, Quhal F, Laukhtina E, Rajwa P, Aydh A, König F, Pallauf M, Pradere B, D'Andrea D, Compérat E, Miki J, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. En Bloc Resection for Bladder Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Its Differential Effect on Safety, Recurrence and Histopathology. *J Urol.* 2022 Apr;207(4):754-768. doi:10.1097/JU.0000000000002444. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35060770.
- [10] Sugihara T, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsui H, Nishimatsu H, Nakagawa T, Fushimi K, Kattan MW, Homma Y. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol.* 2014 Nov;192(5):1355-9. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.100. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24893311.
- [11] Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D'Andrea D, Preto M, Gust KM, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int* 2019;123:646–50. <https://doi.org/10.1111/bju.14557>.
- [12] Cucci A, Patrino G, Gandaglia G, Rizzo M, Esperto F, Parnanzini D, et al. Urology Residency Training in Italy: Results of the First National Survey. *Eur Urol Focus* 2018;4:280–7. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.06.006>.

- [13] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy after Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2016;69:231–44. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>.
- [14] Pode D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodayky I, Biran S. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol*. 1986 Aug;136(2):482-6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)44926-3. PMID: 3525861.
- [15] Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *Journal of Urology* 2016;196:1021–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049>.
- [16] Naselli A, Hurle R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G, et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018;4:558–67. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.12.011>.
- [17] Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res*. 2001 Jan-Feb;21(1B):765-9. PMID: 11299841.
- [18] Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1964-70. doi: 10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c. PMID: 12394686.
- [19] Soria F, D'Andrea D, Abufaraj M, Moschini M, Giordano A, Gust KM, et al. Stratification of Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Implications for Adjuvant Therapies. *Eur Urol Focus* 2021;7:566–73. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.004>.
- [20] Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Kregge S, Rintala E, et al. An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009;56:247–56. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.038>.
- [21] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus calmette-guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: One-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462–72. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.039>.
- [22] Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: Recommendations from the International Bladder Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:1935–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.4070>.
- [23] Lebacle C, Loriot Y, Irani J. BCG-unresponsive high-grade non-muscle invasive bladder cancer: what does the practicing urologist need to know? *World J Urol*. 2021 Nov;39(11):4037-4046. doi: 10.1007/s00345-021-03666-w. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33772322; PMCID: PMC7997797.
- [24] Anderson C, Weber R, Patel D, Lowrance W, Mellis A, Cookson M, et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *Journal of Urology* 2016;196:1014–20. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.151>

Risposte alle principali domande del paziente

L'urologo incontra il paziente

In seguito alla realizzazione di questo positioning paper, sono state raccolte 10 domande proposte dai pazienti dell'associazione PaLiNUro nei confronti delle quali, a loro avviso, l'informazione ai pazienti è più frequentemente frammentaria o carente, che vengono presentate come appendice del positioning paper corredate di risposte da parte del Board.

Qual è l'arco di tempo nel quale si devono effettuare le Instillazioni di BCG o di Mitomicina e con quale cadenza?

L'arco di tempo per le instillazioni di BCG o Mitomicina varia a seconda della modalità di trattamento e della gravità del tumore. Solitamente, per il BCG, la terapia consiste in una instillazione a settimana per 6 settimane seguite da un primo ciclo di mantenimento (3 instillazioni settimanali) a 3 mesi dalla TURB con successivi cicli a 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi dalla TURB^[1,2]. La durata del mantenimento è in relazione anche alla classe di rischio ed alla tollerabilità delle instillazioni^[1]. Per la Mitomicina, il ciclo prevede una instillazione a settimana^[3]. Sono possibili anche regimi che prevedono instillazioni ogni 2 settimane, ogni mese oppure ogni 3 mesi.^[3]

Quanto tempo deve essere tenuto il farmaco in vescica?

Il tempo raccomandato di permanenza del farmaco nella vescica deve essere come minimo di 1 ora ed un massimo di 2 ore^[2,3]. Una permanenza inferiore ad un'ora è insufficiente a garantire una efficacia adeguata mentre un tempo superiore alle 2 ore potrebbe da una parte aumentare il rischio di effetti collaterali e, dall'altra, non garantisce una maggior efficacia terapeutica perché la progressiva diluizione del farmaco con l'urina lo porta ad una concentrazione sub-terapeutica.

Come ci si deve comportare dopo l'instillazione (supini, rotazione, seduti, distesi)?

Secondo alcuni autori, dopo l'instillazione sarebbe consigliabile rimanere sdraiati, girarsi prima su un lato e poi sull'altro e passare da supino a prono per distribuire uniformemente il farmaco sulla superficie della vescica^[2].

Tuttavia, l'evidenza scientifica a riguardo è molto limitata ed è un tipo di gestione che in molti centri pone delle importanti problematiche organizzative. Per questo motivo, a seconda del centro, potrà venire indicato sia di rimanere sdraiati modificando progressivamente la posizione, sia di attendere in sala d'attesa il termine della terapia.

***In caso di reazioni avverse al BCG (flogosi, stranguria, urgenza minzionale)
-da segnalare attraverso leaflet -a chi si deve rivolgere il paziente e quali farmaci
dovrebbero essere prescritti?***

In caso di reazioni avverse al BCG, il paziente dovrebbe contattare immediatamente il proprio urologo di riferimento che in funzione della sintomatologia riferita prescrive le terapie più idonee e valuta l'eventuale sospensione temporanea o definitiva del farmaco stesso. In generale una lieve sintomatologia minzionale dopo le instillazioni con BCG può essere normale e nella maggioranza dei casi si risolve spontaneamente nel giro di pochi giorni. La sintomatologia può essere controllata con dei comuni antidolorifici come il paracetamolo o i FANS (avendo cura di assumere questi farmaci a stomaco pieno o con adeguata copertura gastrica), tuttavia se dopo alcuni giorni non si verifica la regressione completa dei sintomi è necessario rivolgersi al proprio specialista di riferimento^[4].

In caso di febbre o sintomi generali è comunque necessario rivolgersi rapidamente al centro di riferimento.

***Qual è la percentuale di soggetti sottoposti a ciclo di instillazioni
che non rappresenta recidive o progressione di malattia
(per converso, quanti poi si sottopongono a cistectomia)***

La percentuale di soggetti che non ripresentano recidive o progressione di malattia è molto variabile e dipende dalla diagnosi iniziale sulla quale è stata posta indicazione al trattamento con BCG o Mitomicina. Per via di questa variabilità, è difficile indicare delle stime accurate del rischio di recidiva e progressione. Tuttavia, il rischio di progressione (e quindi la probabilità che venga posta indicazione ad un intervento di cistectomia) aumenta notevolmente in quei casi in cui si ripresenti una malattia ad alto rischio (ad esempio il CIS-carcinoma in situ o un tumore di alto grado) in corso di trattamento con BCG^[5,6].

***In caso il tumore facesse ricomparsa dopo i 24/36 mesi di cura con BCG
nella stessa stadiazione o modalità primaria si deve ripetere o meno la terapia
di instillazioni?***

In caso di recidiva di stesso stadio e grado del tumore dopo il trattamento (che nel caso specifico è da considerarsi completo), la necessità di una terapia di mantenimento ogni 6 mesi dopo il primo anno di trattamento deve essere ulteriormente valutata sulla base della classificazione del tumore e della risposta clinica^[2].

Le altre alternative che potranno essere proposte, in base anche al tipo di malattia, alle caratteristiche del paziente e alle disponibilità del Centro di riferimento potranno essere l'instillazione di farmaci chemioterapici con protocolli alternativi (ad es. EMDA e HIVEC^[7,8]) o l'intervento chirurgico di cistectomia precoce.

Le instillazioni di BCG/Mitomicina riducono la capacità contenitiva della vescica stessa?

Le instillazioni di BCG/Mitomicina possono causare infiammazione della parete della vescica e causare un temporaneo effetto sulla capacità contenitiva della vescica, ma di solito questo effetto solitamente è transitorio e scompare dopo il trattamento^[2]. Qualora questa sintomatologia si protraesse a lungo o se dovesse insorgere anche febbre o macroematuria (sangue nelle urine) in particolare in corso in terapia con BCG il trattamento deve essere procrastinato fino alla risoluzione della febbre o della macroematuria concomitanti, ed è necessario rivolgersi al proprio Urologo di riferimento^[2].

Per gli uomini le instillazioni di BCG possono creare effetti alla prostata (ingrossamento, infiammazione, livelli di PSA)?

Le instillazioni di BCG possono causare fenomeni infiammatori della prostata che vanno sotto il nome di prostatite granulomatosa ed incrementare i valori di PSA (anche in assenza di sintomatologia urinaria) fino al 40% dei casi^[9]. In questo caso va comunque escluso che l'innalzamento del PSA sia dovuto a cause estranee all'instillazione sebbene generalmente tenda successivamente a rientrare nel range di normalità una volta finito il ciclo di instillazioni.^[10]

Prima di procedere con instillazioni di BCG è necessario fare uno screening sulla TBC? E successivamente?

No, non è necessario. È infatti stato dimostrato come il test di Mantoux non abbia alcun valore predittivo per quanto riguarda gli outcomes oncologici né per quanto riguarda il rischio di sviluppare effetti collaterali nei pazienti che vengono sottoposti a instillazioni con BCG^[11]. Anche una pregressa infezione nota da TBC non influisce sui risultati della terapia con BCG^[12].

Prima di procedere con le instillazioni (e dopo) è necessario effettuare URINOCOLTURA?

E in caso di presenza di batteri quali effetti ha la prosecuzione della terapia?

È consigliabile effettuare un esame delle urine e una urinocoltura prima del trattamento e durante in relazione alla presenza di una sintomatologia del basso tratto urinario (urgenza, elevata frequenza minzionale).

Nel caso in cui il paziente non ha disturbi urinari non è necessario sospendere la terapia anche se l'urinocoltura è positiva. È infatti stato dimostrato che la presenza di batteri nelle urine in assenza di sintomi non aumenta il rischio di complicanze in corso di instillazioni con BCG^[13].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, Van De Beek C, Van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus calmette-guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: One-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462–72. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.039>.
- [2] BCG-medac®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- [3] Miturox®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- [4] Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Brausi M, Spermon JR, et al. Clinical Practice Recommendations for the Prevention and Management of Intravesical Therapy-Associated Adverse Events. *European Urology, Supplements* 2008;7:667–74. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2008.08.001>.
- [5] Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel [Formula presented]. *Eur Urol* 2021;79:480–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.033>.
- [6] Ritch CR, Velasquez MC, Kwon D, Becerra MF, Soodana-Prakash N, Atluri VS, Almengo K, Alameddine M, Kineish O, Kava BR, Punnen S, Parekh DJ, Gonzalgo ML. Use and Validation of the AUA/SUO Risk Grouping for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer in a Contemporary Cohort. *J Urol*. 2020 Mar;203(3):505-511. doi: 10.1097/JU.0000000000000593. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609178.
- [7] Vartolomei MD, Ferro M, Roth B, Teoh JY, Gontero P, Shariat SF. Device-assisted intravesical chemotherapy treatment for nonmuscle invasive bladder cancer: 2022 update. *Curr Opin Urol*. 2022 Sep 1;32(5):575-583. doi: 10.1097/MOU.0000000000001010. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35749398.
- [8] Melgarejo-Segura MT, Morales-Martínez A, Yáñez-Castillo Y, Arrabal-Polo MÁ, Gómez-Lechuga P, Pareja-Vilchez M, Jiménez-Moleón JJ, Martín MA. A systematic review of the efficacy of intravesical electromotive drug administration therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2022 Oct 31:S1078-1439(22)00351-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.09.016. Epub ahead of print. PMID: 36328923.
- [9] Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z, Cypele H, Siegel YI, Fajtelovich S, Lindner A. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin. *J Urol*. 2000 Nov;164(5):1546-9. PMID: 11025701.
- [10] Beltrami P, Ruggera L, Cazzoletti L, Schiavone D, Zattoni F. Are prostate biopsies mandatory in patients with prostate-specific antigen increase during intravesical immuno- or chemotherapy for superficial bladder cancer? *Prostate* 2008;68:1241–7. <https://doi.org/10.1002/pros.20790>.
- [11] Krajewski W, Zdrojowy R, Grzegółka J, Krajewski P, Wróbel M, Luczak M, Kolodziej A. Does Mantoux Test Result Predicts BCG Immunotherapy Efficiency and Severe Toxicity in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Urol J*. 2019 Oct 21;16(5):458-462. doi: 10.22037/uj.v0i0.4542. PMID: 30471076.
- [12] Hsu CW, Chiu YC, Hu HY, Fan YH, Hong SC, Cheng WM. Can we treat bladder cancer with intravesical Bacillus Calmette-Guérin in patients with prior tuberculosis infection? A population-based cohort study. *BMC Urol* 2020;20. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00642-1>.
- [13] Zhao LC, Meeks JJ, Helfand BT, Ross FR, Herr HW, Kundu SD. Screening urine analysis before bacille Calmette-Guérin instillation does not reduce the rate of infectious complications. *BJU Int* 2012;109:1819–21. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10735.x>.

P O S I T I O N P A P E R

NECESSITÀ DI UNA NUOVA STANDARDIZZAZIONE DELLA PRATICA CLINICA

Con il contributo non vincolante di

