

**Miglioramento della
gestione
dei tumori vescicali
non infiltranti il mu-
scolo (NMIBC)
con la diagnosi foto-
dinamica (PDD)**



Mauro Caponera

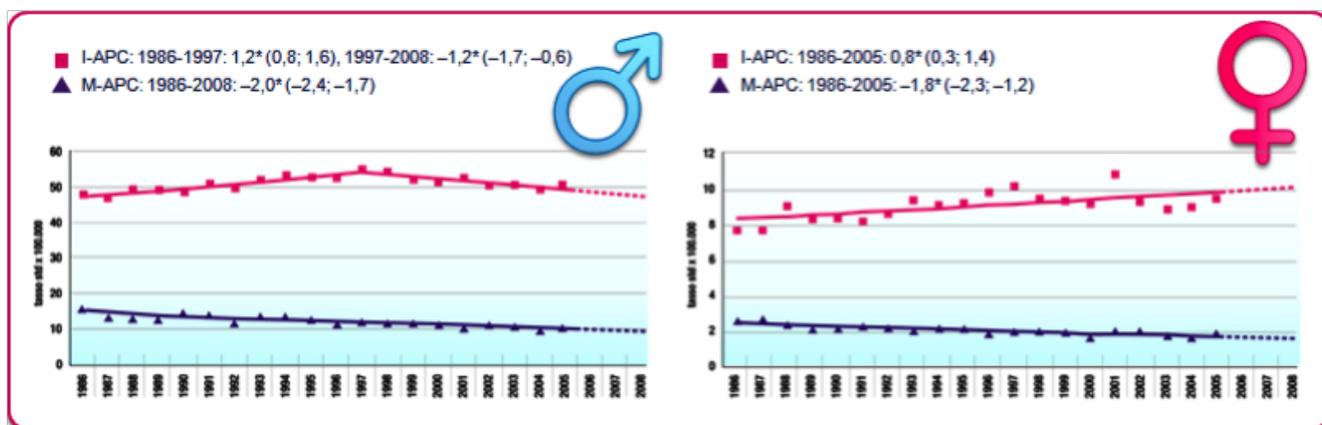
INDICE

1. Epidemiologia,	pag 2
2. Fattori di rischio	pag 2
3. Definizione	pag 3
4. Dubbi sulle metodiche tradizionali per la gestione clinica del NMIBC	pag 6
5. Metodiche per migliorare la gestione del NMIBC	pag 9
6. Miglioramento della TURB mediante utilizzo della diagnosi fotodinamica	pag 11
7. Conclusioni	pag 19
8. Bibliografia	pag 20

1. Epidemiologia

Il tumore vescicale rappresenta la neoplasia più frequente del tratto urinario, collocandosi al 7° posto tra tutte le neoplasie. Mentre nel Mondo l'incidenza è di 9/100000 casi per gli uomini e 2/100000 per le donne, in Europa raggiunge rispettivamente la quota di 27 e 6 per le donne, con picchi di 41.5 e 4.8 in Spagna; i valori minimi si osservano in Finlandia (18.1 uomini e 4.3 donne) [1].

Andamenti temporali di incidenza e mortalità in Italia



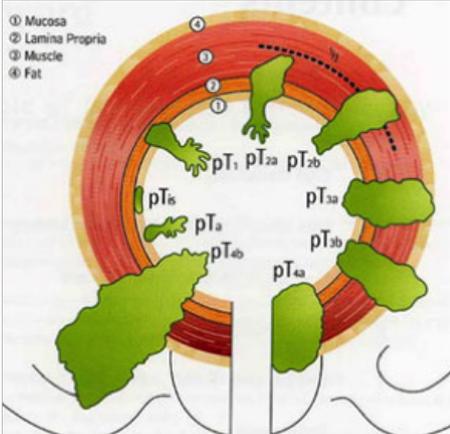
- Tra i Paesi Europei, l'Italia è al secondo posto con i più alti tassi d'incidenza: 29,8/100.000 uomini e 4,7/100.000 donne.
- In termini di mortalità, il carcinoma della vescica rappresenta il 7% dei decessi neoplastici negli uomini e l'1,5% nelle donne [2].
- In Europa, l'European Cancer Observatory ha stimato un'incidenza di 123.135 pazienti nel 2012 (96.442 uomini e 26.693 donne) con carcinoma vescicale, mentre in America, l'American Cancer Society riporta dati di incidenza di 72.570 pazienti (54.610 uomini e 17.960 donne) nel 2013.

2. Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta, insieme all'esposizione professionale a noti carcinogeni, costituisce il fattore di rischio più noto. Tra le sostanze implicate nella carcinogenesi, si annoverano le amine aromatiche e gli idrocarburi policiclici aromatici (fumo di sigaretta), le stesse sostanze e gli idrocarburi clorati dell'industria delle pitture, dei coloranti, del metallo e del petrolio, le radiazioni, la presenza di cloro e arsenico nell'acqua potabile, l'esposizione prolungata e costante a tinture per capelli e l'assunzione prolungata di fenacetina. Infine, la schistosomiasi, come infezione endemica cronica della vescica, predispone significativamente alle neoplasie vescicali, soprattutto la variante squamosa [3,4]. Un adeguato consumo di verdure, invece, sembra esercitare un effetto protettivo [5].

3. Definizione

Le neoplasie vescicali non infiltranti il muscolo (NMIBC) sono “limitate” alla mucosa e alla lamina propria, senza infiltrazione della muscolatura detrusoriale (Ta e T1, rispettivamente). Tra esse si annovera il carcinoma in situ (cis), neoplasia piatta altamente aggressiva, a sua volta definibile come primario (isolato, senza altra neoplasia concomitante né recidiva di cis), secondario (rilevato nel corso di follow-up per neoplasia precedente non cis), concomitante (in presenza di qualsiasi altro tumore vescicale) o recidivo (recidiva di cis isolato dopo iniziale risposta positiva al trattamento endovescicale) [6].



T- Tumore Primario		N- Linfonodi	
Tx	tumore non identificabile	Nx	linfonodi regionali non valutabili
T0	tumore non evidenziabile	N0	linfonodi regionali liberi da metastasi
Ta	carcinoma papillare non invasivo	N1	metastasi in un singolo linfonodo (dimensioni ≤ 2cm)
Tis	carcinoma <i>in situ</i>	N2	metastasi in un singolo linfonodo (dimensioni 2-5cm) o in più linfonodi multipli ma < 5cm
T1	il tumore invade il tessuto connettivale <u>subepiteliale</u>	N3	metastasi linfonodali > 5cm
T2	il tumore invade la tonaca muscolare T2a: il tumore invade superficialmente il muscolo (metà interna) T2b: il tumore invade in profondità il muscolo (metà esterna)	M- Metastasia Distanza	
T3	il tumore invade il tessuto perivescicale T3a microscopicamente T3b macroscopicamente (masse <u>extravesicali</u>)	Mx	metastasi a distanza non accertabili
T4	il tumore invade gli organi adiacenti: prostata, vagina, parete pelvica, parete addominale T4a il tumore invade la prostata, l'utero e la vagina. T4b il tumore invade la parete pelvica o la parete addominale	M0	metastasi a distanza assenti
		M1	metastasi a distanza

Stadiazione TNM 2009

Il grado di aggressività (o di differenziazione) è stato oggetto di revisione nel 2004 da parte della WHO, con variazioni del precedente sistema risalente al 1973 [7].

1973 WHO Grading

Papilloma uroteliale
 Grado 1: ben differenziato
 Grado 2: moderatamente differenziato
 Grado 3: scarsamente differenziato

2004 WHO grading

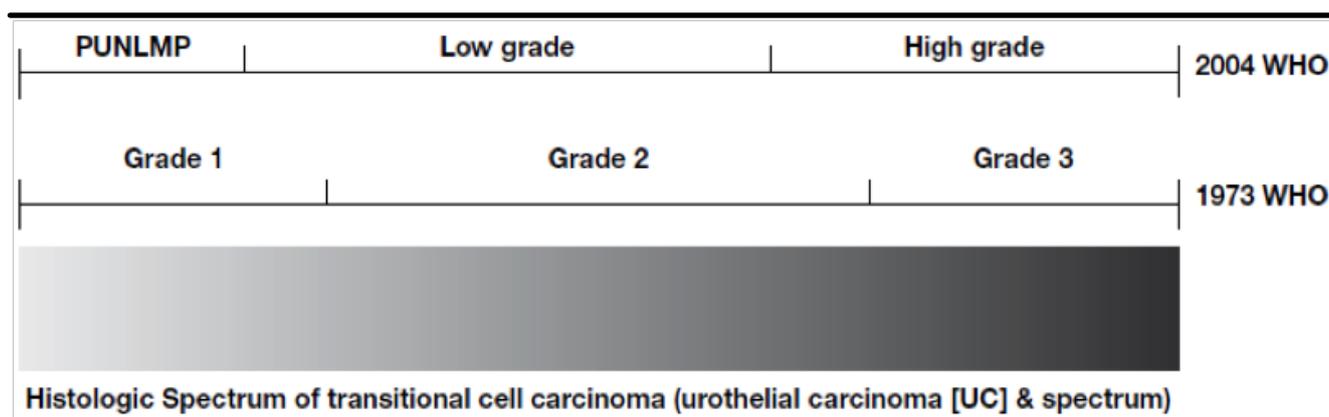
Lesioni piatte intraepiteliali

- iperplasia uroteliale
- atipia uroteliale reattiva
- atipia di significato incerto
- displasia uroteliali
- carcinoma in situ (CIS)

Lesioni papillari non invasive

- papilloma
- papilloma invertito
- neoplasia uroteliale di bassa potenzialità maligna (PUNLMP)
- Carcinoma uroteliale papillare non invasivo

questa classificazione introduce una nuova entità isto-patologica, la PUNLPM, e ne elimina un'altra, corrispondente al carcinoma uroteliale a grado intermedio di malignità (G2).



Il “trasferimento” da una categoria all’attuale è ben evidenziabile dalla tabella sottostante

La classificazione WHO 2004 comporta sul piano clinico una variazione delle classi di rischio: L’attribuzione da parte del Patologo del grado G2 secondo WHO 1973 ad un “alto grado” secondo WHO 2004, determina il trasferimento del paziente dalla categoria a ‘rischio intermedio’ alla categoria ‘alto rischio’



La classificazione WHO 2004 enfatizza l’esistenza di 2 entità cliniche nettamente distinte per caratterizzazione biologica e atteggiamento prognostico:

- * neoplasia a basso grado, suddivise in:
 - neoplasia a basso rischio di progressione e recidiva
 - neoplasia a basso rischio di progressione ed alto rischio di recidiva
- * neoplasia ad alto grado (alto rischio di progressione e di recidiva)

Sulla base di questi dati, è possibile raggruppare per categorie di rischio di recidiva e progressione i NMIBC secondo l’EORTC:

- **Basso Rischio:** neoplasie senza infiltrazione della sottomucosa (Ta), primitive, singole, grado G1, dimensioni ≤ 3cm
- **Alto Rischio:** neoplasie con infiltrazione della sottomucosa (T1), ogni grado G3, multifocali, plurirecidue e i CIS
- **Rischio Intermedio:** neoplasie Ta, T1, grado G1-G2, singoli o recidivi, dimensioni ≥ 3cm

I dati che si possono ritenere acquisiti in base alle Tabelle di Rischio EORTC per ciò che concerne il parametro grado possono essere così riassunti:

- le neoplasie di grado G1 rientrano sia nella categoria dei bassi rischi (la maggioranza) che in quelle dei rischi intermedi

- il grado rappresenta il parametro predittivo più importante per il rischio di progressione (prioritario rispetto a stadio, multifocalità, recidività e volume della neoplasia)
- il grado rappresenta un parametro moderatamente predittivo per il rischio di recidiva (secondario rispetto alla multifocalità, all'intervallo di tempo tra TUR e prima recidiva, al volume della lesione e prioritario rispetto allo stadio)
- il grado costituisce un fattore predittivo prioritario rispetto allo stadio sia per quanto riguarda il rischio di recidiva che di progressione

Il rischio globale di progressione dopo resezione endoscopica di un NMIBC è globalmente dell'11%. Tale rischio, tuttavia, varia sensibilmente in rapporto alla categoria di rischio di appartenenza del paziente. Escludendo i pazienti con grado G2, le neoplasie a basso grado (G1) si caratterizzano per un rischio medio di recidiva a 5 anni del 41.5% (16-67%) a fronte di un rischio medio di progressione globale (per stadio e/o grado) del 5.9% (0-17.4%). All'opposto, le neoplasie ad alto grado (G3) si associano ad un rischio di recidiva e di progressione a 5 anni rispettivamente del 73.5% (54-82%) e del 31.5% (15- 47%).

Questi dati sanciscono, **per le neoplasie a basso grado**, un obiettivo clinico primario rappresentato dalla prevenzione delle recidive e un obiettivo clinico secondario rappresentato dalla prevenzione della progressione. Viceversa, **per le neoplasie di alto grado**, si afferma come obiettivo clinico primario la prevenzione della progressione e come obiettivo secondario la prevenzione delle recidive [4].

I parametri clinici e patologici classici (grado, stadio, invasione vascolare e linfatica), pur fornendo importanti informazioni prognostiche, hanno a tutt'oggi una limitata capacità nel predire la recidiva, la progressione, lo sviluppo di metastasi o la risposta alla terapia e la sopravvivenza.

*Analisi statistiche multivariate evidenziano come il numero dei tumori, la recurrence rate, le dimensioni ed il grado sono i più **importanti fattori prognostici per la recidiva**, mentre grado, recurrence rate e dimensioni del tumore sono **fattori prognostici per la progressione**.*

A tal riguardo, anche se ancora raccomandato dalle linee guida, il calcolatore di rischio per le recidive e la progressione del NMIBC sviluppato da Sylvester e coll., presenta alcune limitazioni. E' stato infatti creato basandosi su dati ormai troppo datati e, quindi, senza l'uso di singole instillazioni postoperatorie, con pochi pazienti trattati con il BCG, senza uno schema di mantenimento con il BCG, senza l'uso di re-TUR, con un follow-up relativamente breve e con la vecchia suddivisione in gradi (1,2 e 3). Attualmente, lo schema derivante dallo studio CUETO [76,77] sembra fornire dati più applicabili all'attuale situazione.

Differenze tra tabelle di Sylvester e tabelle CUETO					
gruppo di rischio	intervallo	RR-EORTC (%)	RR-CUETO (%)	PR-EORTC (%)	PR-CUETO (%)
basso rischio	1 anno	15	8	<1	1,2
	5 anni	31	21	<1	3,8
rischio intermedio	1 anno	24-48	12-25	1-5	3-5,6
	5 anni	46-62	36-48	6-17	12-21
alto rischio	1 anno	61	42	17	14
	5 anni	78	68	45	34

4. Dubbi sulle metodiche tradizionali per la gestione clinica del NMIBC

Cistoscopia

- riveste un ruolo importante nella diagnosi e trattamento del NMIBC, ma è totalmente “operatore-dipendente” (8)
- la cistoscopia è un’eccellente modalità per distinguere fra lesioni benigne e maligne, ma non è altrettanto precisa nella valutazione del grado e nella presenza di invasione (9)
- le aree eritematose viste alla cistoscopia (red patches) sono risultate istologicamente maligne solo nel 12% dei casi e sempre in pazienti sopra i 60 anni e spesso (16 su 23) in pazienti con anamnesi positiva per TCC (10)
- la cistoscopia consente di rilevare aree di CIS solo nel 57% dei casi (11)

Citologia Urinaria

- ha elevata sensibilità nei tumori di alto grado (84-100%) ma bassa in quelli di basso grado; per questo motivo le linee guida dell’EAU dal 2013 ne hanno limitato l’utilità alla “previsone di lesioni di alto grado prima della TURB” (38)
- la sensibilità per il cis varia dal 28 al 100%, a causa della perdita di coesione dello strato epiteliale della vescica in caso di cis, con conseguente elevato numero di cellule disperse nelle urine con elevato grado di anaplasia (12)
- la citologia è quindi utile in presenza di neoplasia di grado elevato o cis, spesso negativa in presenza di neoplasia di basso grado
- se negativa, non esclude la presenza di una neoplasia e, quando positiva, indica una neoplasia dell’urotelio, in qualsiasi parte di esso, dai calici all’uretra prossimale
- l’interpretazione è operatore-dipendente ed influenzata da vari fattori (infezioni, catetere, calcolosi o instillazioni) (13)

Markers prognostici

- l’analisi degli studi pubblicati dal 2004 ad oggi non permette di evidenziare markers diagnostici di tale forza da sopravanzare la citologia urinaria, mostrando per tutti bassi livelli di evidenza
- non ne è raccomandato l’uso nello screening della popolazione a rischio di neoplasia vescicale (4)
- nessuno dei test finora sviluppati può sostituire la cistoscopia e, quindi, non sono raccomandati per la diagnosi né per il follow-up dei NMIBC ad alto rischio
- nel follow-up dei NMIBC a rischio basso/intermedio, i markers forniscono una sensibilità superiore alla citologia, ma falliscono nel rilevare circa il 50% dei NMIBC di basso gradi rilevabili con la cistoscopia (14-18)

Resezione Trans-Uretrale del Tumore Vescicale (TURB)

- scopo della TUR nel NMIBC è una diagnosi corretta e la completa rimozione di tutte le lesioni visibili
- ciò è fondamentale per consentire un corretto inquadramento della malattia, utile a fornire le indicazioni più idonee per il follow-up ed il trattamento della stessa (istologia, stadio, grado, diametro e numero delle lesioni, presenza di cis concomitante)
- è stato dimostrato un rischio significativo di neoplasia residua dopo TURB nelle lesioni Ta-T1, con quote del 33-53% dei casi (19-21)
- la sottostadiazione di un NMIBC T1 è stata osservata nel 4-25% dei casi, con valori che raggiungono il 50% dopo cistectomia (22,23)
- il trattamento di un NMIBC di alto grado e di un MIBC (T2) è completamente diverso: di conseguenza, con le attuali metodiche, si ha un'inaccettabile percentuale di dubbio sul reale stadio e/o residuo di malattia, con differenze importanti sulla sopravvivenza

Table 1 – Descriptive clinicopathologic characteristics of 1136 patients treated with radical cystectomy and bilateral lymphadenectomy for clinical T1G3 urothelial carcinoma of the bladder*

Characteristic	Patients, n (%)
Age (yr)	1135
<50	82 (7.2)
50–59.9	208 (18.3)
60–69.9	436 (38.4)
70–79.9	349 (30.7)
>80	60 (5.3)
Gender	1121
Female	220 (19.6)
Male	901 (80.4)
Pathologic stage	1127
pT0 (no tumour)	68 (6.1)
pTa	42 (3.7)
pTis	132 (11.7)
pT1	325 (28.8)
pT2	239 (21.2)
pT3	219 (19.4)
pT4	102 (9.1)
>pT1	560 (49.7)
Non-organ confined (T3/4 and/or N+)	376 (33.4)
Concomitant CIS	1133
Absent	532 (47.0)
Present	601 (53.0)
STSM status	1127
Absent	1056 (93.7)
Present	71 (6.3)
LVI	1094
Absent	828 (75.7)
Present	266 (24.3)
LN metastasis	1098
Absent	914 (83.2)
Present	184 (16.2)

soft tissue
surgical margins

lymphovascular
invasion

lymph nodes

Il Problema delle Recidive

- Il 50-70% dei pazienti con neoplasie non infiltranti il muscolo presenta una o più recidive dopo il trattamento iniziale, in particolare i tumori a basso grado la recidiva aumenta con CIS concomitante
- è stato osservato che l'alto indice di recidiva, maggiore del 70% a 5 anni, comporta un enorme carico di lavoro per gli urologi e un notevole inconveniente per i pazienti (24)
- l'asportazione endoscopica della neoplasia costituisce il momento fondamentale per l'inquadramento diagnostico e terapeutico della malattia; di qui l'importanza dell'accuratezza della metodica e l'eventuale ripetizione della TUR entro 2-6 settimane dalla precedente in caso di TUR incompleta, assenza di muscolatura nel campione (ad eccezione dei NMIBC TaLG e cis primitivo), nei T1 e nei G3 (HG) (ad eccezione del cis primitivo)
- un importante fattore correlato alle recidive a breve termine è legato all'impossibilità di riconoscere alcune lesioni nonché alla resezione incompleta dei tumori primari ed alle modalità della resezione stessa
- la prassi della ripetizione della TUR poche settimane dopo la resezione iniziale dimostra che la resezione incompleta è comune: la cistoscopia, anche se eseguita da urologi esperti, non è in grado di rilevare piccoli tumori papillari satellitari, carcinomi primari o recidivi, specialmente quelli con crescita multifocale e, in particolare il CIS (25,26)
- la presenza di tumori residui e il conseguente rischio di recidiva e progressione, oltre ad avere un impatto clinico sulla prognosi del paziente e sulla sua qualità di vita, determinano un carico di lavoro elevato per gli specialisti e un notevole assorbimento di risorse sanitarie (27) la maggiore capacità di individuare le neoplasie vescicali è dunque una delle principali aree di bisogni clinici da soddisfare
- il carcinoma vescicale non muscolo-invasivo presenta multifocalità, alto tasso di recidiva e rischio di progressione; di conseguenza, comporta un notevole impatto sociale e un elevato costo per la maggior incidenza di queste rispetto ad altre neoplasie, per le percentuali di recidiva, per la necessità di ripetuti trattamenti, per il lungo follow-up e per la progressione a malattia infiltrante
- rispetto alle altre neoplasie, i costi di trattamento per paziente relativi alla neoplasia della vescica, sono quelli che si protraggono per il maggior periodo di tempo (28)
- dati di letteratura riportano che il carcinoma della vescica, misurato sulla base del costo cumulativo per paziente, dalla diagnosi fino alla morte, è il tumore più costoso da trattare (29)
- in Italia il costo medio di una TUR è di 2242 euro circa mentre una cistectomia radicale nel caso di forme infiltranti ha un costo intorno a 6860 euro (30)
- l'impatto economico di maggior rilevanza è attribuibile alla TUR, soprattutto perché molto più frequente della cistectomia e considerata il gold standard di trattamento (circa 700000 TURB/anno in Europa)
- Solo dallo sviluppo di strategie volte a ridurre la progressione della malattia, il tasso di recidiva, e la gravità delle complicanze associate è possibile ridurre i costi associati a questo carcinoma

5. Metodiche per migliorare la gestione del NMIBC

La prognosi dei pazienti con un NMIBC ad alto rischio non è migliorata in modo significativo negli ultimi decenni. Una delle ragioni più importanti per la mancanza di miglioramento consiste nell'accuratezza della stadiazione clinica, anche quando si utilizzano le moderne tecniche di imaging. Per fare un'accurata selezione tra le varie opzioni terapeutiche (chirurgia radicale, chemioterapia, conservazione della vescica) è indispensabile migliorare l'accuratezza della stadiazione e gli urologi, insieme ai radiologi, dovrebbero lavorare a questo aspetto (31).

Le potenziali cause delle recidive precoci, presenti in circa il 50% dei casi, consistono in:

- TUR incompleta
- tumore residuo
- impianto di cellule neoplastiche
- biologia tumorale aggressiva

Sicuramente è possibile intervenire con il fine di migliorare la procedura fino alla scomparsa delle prime tre cause. Il processo di stadiazione inizia al momento della prima TURB. E' indispensabile accettare la sfida di questo intervento apparentemente semplice e sono necessari anatomopatologi dedicati all'esame istologico del campione prelevato. E' necessario altresì un costante contatto costruttivo e di reciproco scambio di informazioni tra Urologo e Patologo.

Miglioramento della TURB

- * Accurata e completa conoscenza della malattia pregressa se presente (storia clinica, istologia, trattamenti eseguiti, controlli) ed attuale (numero, dimensioni e sede delle lesioni) (32)
- * avere a disposizione il referto della citologia urinaria (33)
- * accurata palpazione bimanuale della vescica subito prima della TURB
- * iniziare la procedura con l'uretroscopia
- * valutare con la cistoscopia tutte le zone della vescica ed annotare le lesioni su un diagramma
- * biopsia dell'uretra prostatica (neoplasie multiple e/o di grandi dimensioni, citologia positiva e cistoscopia negativa, neoplasie localizzate sul trigono e sul collo vescicale, recidive di T1HG e/o cis, aree sospette all'uretroscopia)
- * la presenza di NMIBC T1HG aumenta il rischio di cis associato da <2% (NMIBC LG) all'11.7% (34)
- * biopsie a freddo (mapping vescicale: trigono, cupola, pareti laterali e posteriore): valgono le stesse regole della biopsia dell'uretra prostatica, oltre che prelievi sulle aree vescicali suggestive per neoplasia piatta (ricordare che il cis è spesso indistinguibile dalle lesioni infiammatorie)

- * resezione completa della neoplasia, possibilmente in blocco (lesioni <1 cm), separando la porzione esofitica dalla parete vescicale sottostante con, al termine, una biopsia della porzione più profonda della resezione (evitando inutili perforazioni fino al grasso perivescicale, che non costituiscono una corretta resezione stadiante; questa deve comprendere la muscolatura fino, al massimo, all'avventizia)
- * qualora la lesione sia francamente non infiltrante (di piccole dimensioni, a piccola base di impianto e frange esili, soprattutto se recidiva di NMIBC a basso rischio), è preferibile resecare solo superficialmente
- * nei pazienti con positività alla palpazione bimanuale preoperatoria, questa dovrebbe essere ripetuta al termine della TURB
- * cauterizzazione accurata delle fonti di sanguinamento e dei margini di resezione (la più probabile fonte di recidive precoci è costituita dal tumore presente sui margini della prima TURB) (35)
- * evitare di insistere con la cauterizzazione sulla base delle lesioni da asportare, per ridurre gli artefatti da elettrocauterio che potrebbero incidere sull'esame istologico

Varie pubblicazioni hanno sottolineato come, con un adeguato programma di training e frequenti controlli della qualità della TURB, sia possibile ridurre gli errori e migliorare la stadiazione (36,37).

Miglioramento del dato anatomopatologico

Ulteriore ed indispensabile possibilità di miglioramento dei risultati è costituita da una stretta e costruttiva collaborazione con l'anatomopatologo.

A tal proposito, segue l'elenco dei dati necessari ad un corretto inquadramento della malattia:

- * sede del prelievo (che deve essere specificata dall'operatore)
- * grado di ciascuna lesione
- * stadio di ciascuna lesione
- * presenza di cis
- * presenza di muscolo nel campione
- * presenza di invasione linfovaskolare
- * presenza di caratteristiche istologiche anomale

6. Miglioramento della TURB mediante utilizzo della diagnosi fotodinamica

Senza una corretta stadiazione della malattia vescicale non è possibile attribuire la categoria di rischio alla stessa, cosa che determina un trattamento quantomeno poco mirato. In base alle più recenti indicazioni (38), i NMIBC dovrebbero essere stratificati per rischio in:

Gruppo di rischio	Definizione
Tumori a basso rischio	Primitivo, monofocale, Ta, LG/G1, <3 cm, no cis
Tumori a rischio intermedio	Tutti quelli che non rientrano nelle categorie a basso ed alto rischio
Tumori ad alto rischio	Ciascuno dei seguenti: T1 HG/G3 cis Ta multipli, recidivi, >3 cm, G1-2 (tutte concomitanti)

A ciò va aggiunta un'ulteriore schematizzazione per ciò che concerne il rischio di recidiva delle neoplasie di basso grado, che vengono ulteriormente suddivise in:

1- Neoplasie a Basso Rischio di Progressione e Recidiva

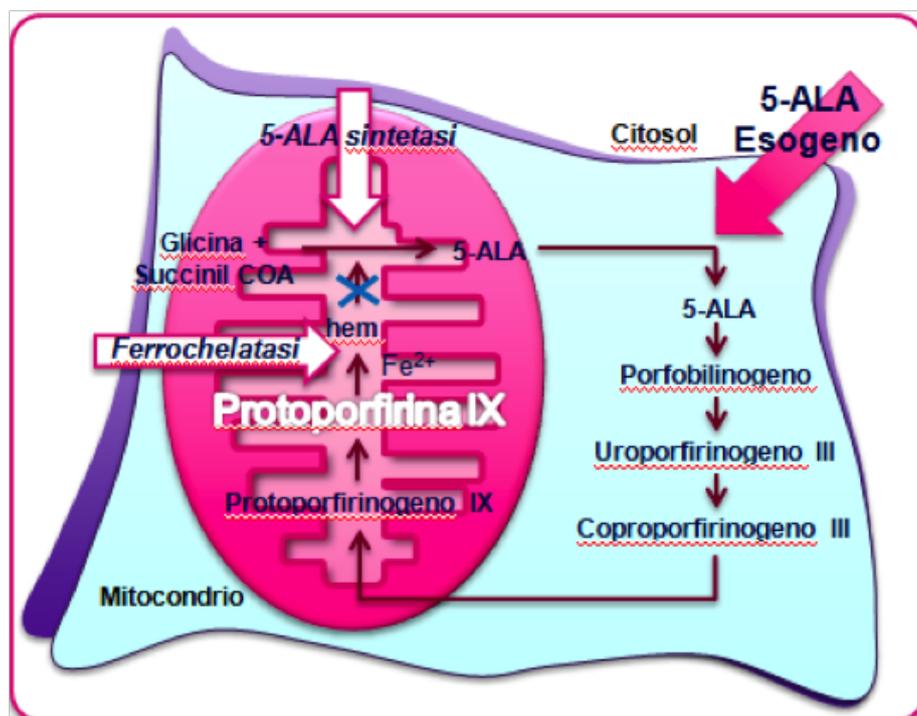
Questa categoria di neoplasie include carcinomi uroteliali papillari di basso grado, senza infiltrazione della lamina propria (Ta), di prima diagnosi, singoli e con diametro <3cm (no Re-TUR, singola dose postoperatoria)

2- Neoplasie a Basso Rischio di Progressione e Alto Rischio di Recidiva

Rientrano in questa categoria i carcinomi uroteliali papillari di basso grado, senza o con infiltrazione della lamina propria (Ta-T1), primitivi, multifocali e con diametro > 3 cm e i carcinomi uroteliali papillari a basso grado, recidivi (singola dose postoperatoria e CHT per 1 anno)

E' evidente che una metodica che consenta di eseguire una ablazione completa di tutte le neoplasie presenti, soprattutto quelle che comportano un'elevata possibilità di recidiva e progressione (T1, HG, CIS, multifocali, recidivi, >3 cm), potrebbe ridurre il rischio di malattia residua, recidiva "precoce", mancata visualizzazione di eventuali carcinomi in situ non visibili. A tal proposito, già negli anni '90, è stato utilizzato un precursore dell'esaminolevulinato, l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA). Questo è coinvolto nella biosintesi dell'eme ed è il precu-

sore della protoporfirina IX (PpIX), sostanza naturale presente a livello cellulare. La PpIX è sintetizzata a livello cellulare in concentrazioni ridotte, tali da non determinare fotosensibilità. La cellula neoplastica, in cui si verifica un maggior accumulo di PpIX, è caratteristicamente fluorescente qualora venga stimolata da una luce di colore blu ($\lambda=375-400\text{nm}$). (39)



Il passaggio finale delle reazioni che avvengono nelle cellule che hanno captato il pro-farmaco, consiste sempre nella formazione di protoporfirina IX a livello mitocondriale

L'estere esilico del 5-ALA è l'esaminolevulinato, o Hexvix®, lipofilo rispetto al 5-ALA (che è idrofilo, cosa che ne rende difficoltoso l'assorbimento attraverso le membrane cellulari) ed in grado di determinare una fluorescenza doppia a concentrazioni 45 volte inferiori. E' l'unico agente fotoattivo approvato nella rilevazione del carcinoma vescicale. Dopo l'instillazione in vescica, il farmaco viene trasportato attivamente nel citoplasma uroteliale ed incorporato nel metabolismo cellulare della biosintesi dell'eme. Le anomalie enzimatiche cellulari, presenti nelle cellule cancerose e nelle lesioni precancerose, conducono all'accumulo di protoporfirina IX (porfirina fotoattiva). Il farmaco viene eliminato nel tessuto uroteliale normale. Quando la parete vescicale viene illuminata con una luce blu, di lunghezza d'onda compresa tra 380 e 450 nm, la porfirina presente nelle cellule anormali emette una luce rossa fluorescente, mentre l'urotelio normale appare blu.

Ciò consente di migliorare la differenziazione tra tessuto maligno e tessuto benigno ed una valutazione molto più precisa dei margini della neoplasia (40).

La somministrazione dell'Hexvix® avviene tramite semplice cateterismo vescicale, dopo svuotamento spontaneo della vescica, circa un'ora prima della procedura. All'atto della cistoscopia intraoperatoria, dopo aver svuotato la vescica dal farmaco, è possibile utilizzare la luce blu per la diagnosi fotodinamica.

Le porfirine intracellulari (comprese le PpIX) emettono luce rossa se eccitate con la luce blu e, di conseguenza, le lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche emetteranno una luminescenza rossa su uno sfondo blu.

- inizialmente si esegue la cistoscopia con la luce bianca per identificare l'anatomia della vescica e le possibili lesioni che richiedono la resezione o la biopsia;

- successivamente si accende la luce blu e si esegue la cistoscopia a fluorescenza; tutte le lesioni che vengono riscontrate con la luce blu vengono resecate con la luce bianca per una migliore percezione della profondità
- per verificare la completa resezione si consiglia una nuova visualizzazione con luce blu
- scopo dell'utilizzo della luce blu è quello di consentire l'identificazione di nuove lesioni e valutare la completezza della resezione; di conseguenza quindi, in tutti i casi verrà eseguita la cistoscopia con la luce bianca sia con la luce blu, in modo da ottenere una mappa completa di tutte le lesioni presenti ed escludere la presenza di residui (41)

I primi studi clinici evidenziavano la sensibilità (96% vs 73%) e specificità (79% vs 93%) della metodica rispetto alla luce bianca convenzionale nell'identificazione delle lesioni neoplastiche (42).

In un altro studio, che aveva come endpoint primario quello di determinare la percentuale di pazienti in cui la cistoscopia a fluorescenza consentiva di visualizzare lesioni CIS aggiuntive rispetto alla cistoscopia standard a luce bianca, ciò è stato rilevato nel 97% dei casi mediante la cistoscopia con esaminolevulinato e nel 58% dei pazienti con la cistoscopia standard (43). Anche nelle lesioni Ta, comunque, la detection rate aumentava dall'88% (luce bianca) al 97% (diagnosi fotodinamica).

Studi successivi hanno condotto a verificare che l'uso della diagnosi fotodinamica consente di aumentare la quota di decisioni terapeutiche successive alla TURB del 14%, in base ad una informazione aggiuntiva, presente nel 55% in più dei casi trattati con tale metodica (44).

In un altro studio il vantaggio della cistoscopia a fluorescenza rispetto alla cistoscopia standard è risultato particolarmente evidente nell'individuazione dei CIS, con una sensibilità del 91-97% con la cistoscopia a fluorescenza vs 23-68% con la sola cistoscopia a luce bianca (45).

In una serie prospettica separata di 115 pazienti (che non son stati sottoposti a trattamento adiuvante), i tassi di recidiva dopo 60 mesi sono stati del 59% dopo cistoscopia a fluorescenza e del 75% in seguito a cistoscopia con luce bianca (46).

L'utilizzo di esaminolevulinato ha una ricaduta anche sulla recidiva stessa; è stato infatti riportato che la sopravvivenza libera da recidiva è significativamente più lunga nel gruppo con esaminolevulinato rispetto a quello con la sola luce bianca ($p=0,02$) (47).

A supporto di questa osservazione il lavoro di Geavlete documenta che esaminolevulinato aumenta l'indice di rilevazione del tumore per i CIS e i pTa. Di conseguenza, il tasso di recidiva risulta significativamente migliorato: dopo uno e due anni i tassi di recidiva erano rispettivamente del 21,6% vs 32,5% e del 31,2% vs 45,6% confrontando esaminolevulinato vs cistoscopia a luce bianca (48).

6.1 Vantaggi dell'Hexvix

a- Nelle neoplasie vescicali in generale: le metanalisi effettuate su tutti gli studi disponibili sulla diagnosi fotodinamica erano inficiate dal fatto che venivano integrate informazioni derivanti sia dall'uso del 5-ALA sia dell'Hexvix, ignorandone le peculiari differenze ed il fatto che l'Hexvix è l'unico agente fotoattivo approvato per uso diagnostico nel carcinoma vescicale. Analizzando esclusivamente le metanalisi di studi clinici ben controllati tra Hexvix e cistoscopia a luce bianca, con lo scopo di rilevare la quota di diagnosi delle neoplasie papillari (Ta/T1) e di quella piatte (cis), insieme all'impatto sulla recidiva neoplastica, sono stati identificati 8 studi. I criteri di eleggibilità comprendevano: che lo studio fosse prospettico; che reclutasse pazienti con NMIBC noto o sospetto (Ta/T1 o cis) diagnosticato mediante cistoscopia o citologia urinaria positiva per cellule neoplastiche; che avesse confrontato una singola instillazione di Hexvix con cistoscopia a luce bianca e luce blu

sia in gruppi randomizzati di pazienti con controllo sia in quelli di confronto intrapazienti; che distinguesse la rilevazione eseguita per tipo di lesione come evidenziata sia con luce bianca sia con luce blu separatamente; che aderisse alle istruzioni raccomandate per l'uso dell'Hexvix ed utilizzasse esclusivamente l'istologia per confermare la natura della lesione. In tal modo, usando PubMed e la Cochrane Library, sono state identificate 122 pubblicazioni, delle quali 104 immediatamente scartate in quanto irrilevanti sulla base del titolo o degli abstracts, altre 8 escluse perché non confacenti ai criteri di inclusione. Delle 10 restanti, un gruppo non era in grado di fornire tutti i dati richiesti; di conseguenza, sono stati considerati 8 studi (espressi in 9 pubblicazioni). In tutti i casi il confronto era tra cistoscopia a luce bianca da sola e cistoscopia a luce bianca seguita da quella a luce blu, con strumentario Karl Storz e confronto interpaziente precedente alla TURB. Ciò ha consentito di documentare lesioni rilevate con entrambi i metodi, con la sola luce bianca o con la sola luce blu, per un totale di 1293 pazienti studiati.

Studio	Pazienti	Tipo di studio	Diagnosi/ Recidiva
Schmidbauer 2004	211	Confronto tra pazienti, WL poi BL	D
Grossman 2007, Fradet 207	196	Confronto tra pazienti, WL poi BL	D
Jocham 2005	146	Confronto tra pazienti, WL poi BL	D
Stenzl 2010	365	Detection: within patient comparison, WL then BL Comparison of randomized parallel groups Recurrence: Group 1 vs Group 2	D, R 9 mesi
Hermann 2011	escluso	Confronto di gruppi paralleli randomizzati Diagnosi e recidiva: Gruppo 1 vs Gruppo 2	D, R
Burgués 2011	308	Confronto tra pazienti, WL poi BL	D
Drăgoescu 2011	42	Confronto di gruppi paralleli randomizzati	D, R
Ray 2009	45	Confronto tra pazienti, WL poi BL	D
Totale di pazienti trattati con HAL	1293		

b- Nei sottogruppi: i risultati hanno dimostrato che la cistoscopia con Hexvix consentiva di rilevare un numero significativamente superiore di neoplasie, sia Ta/T1 sia cis. In 5 studi si evidenziava una detection rate addizionale delle neoplasie Ta, dal 9.7% al 19.4% di tutti i Ta rilevati. In tutti gli studi, la quota di diagnosi addizionale delle neoplasie Ta era significativamente superiore alla luce bianca ($p < 0.001$, RR 2.136 a favore della cistoscopia con Hexvix, CI: 1.578-2.890).

Per le neoplasie T1, la diagnosi addizionale si rilevava nel 3.6-12.5 del totale dei T1 rilevati, con ulteriori 34/361 casi (9.4%) evidenziati solo con luce blu ($p = 0.068$, RR 1.807, CI: 0.957-3.412).

Per i casi di cis, 5 studi evidenziavano un aumento di diagnosi nel 31.9-50.5% dei casi totali, con 203/510 casi di cis (39.8%) rilevati esclusivamente con l'Hexvix ($p < 0.001$, RR 10.949, CI: 6.808-17.610) (11, 49, 50, 26, 47, 53, 54, 55).

Nei pazienti con NMIBC Ta sono stati rilevati minori vantaggi (RR: 3.992; CI: 1.833-7.040) ed una minima riduzione delle recidive (RR: 1.970; CI: 1.399-2.775). Vantaggi significativamente superiori sono stati invece riscontrati nei gruppi a rischio intermedio ed elevato (rispettivamente, RR: 3.132; CI: 1.992-4.926; $p < 0.001$ e RR: 1.867; CI: 1.186-2.939; $p = 0.007$), mentre non si rilevavano differenze nel gruppo a basso rischio (RR: 0.702; CI: 0.244-2.021; $p = 0.512$).

Per ciò che riguarda i T1, si è osservato un vantaggio in termini di diagnosi iniziale di NMIBC (RR: 3.978; CI: 1.617-9.785; $p=0.003$), ma non per ciò che concerne le recidive neoplastiche. Sicuramente superiori i risultati nel cis, sia per la diagnosi iniziale (RR: 20.651; CI: 7.766-54.909; $p<0.001$) sia per le recidive (RR: 7.581; CI: 4.364-13.168; $p<0.001$).

Nel confronto con la luce bianca, la cistoscopia con Hexvix consentiva di rilevare un numero statisticamente significativo di lesioni aggiuntive nei casi Ta e T1 (168/790, cioè 21.3% dei casi, in pazienti con almeno 1 lesione in più evidenziata con l'Hexvix, $p<0.001$). Tali percentuali sulle neoplasie primitive aggiuntive rilevate esclusivamente con la luce blu aumentano dai Ta/T1 (+16.8%, $p<0.001$) ai Ta/T1 ad elevato rischio (+22%, $p<0.001$). Nel gruppo Ta a basso rischio, l'aumento è del 7.9% ($p<0.001$) ed in quelli Ta a rischio intermedio del 33.3% ($p<0.001$).

Nel caso del cis, almeno 1 lesione è stata identificata esclusivamente con la diagnosi fotodinamica nel 23.8% dei casi nei quali la luce bianca non aveva consentito di rilevare alcuna lesione. Una lesione aggiuntiva di cis è stata rilevata esclusivamente dalla luce blu nel 27.3% dei pazienti con cis primitivo ($p<0.001$) e nel 21.2% di quelli con cis recidivo ($p<0.001$). Ad ulteriore conferma, la recente metanalisi di Bürger rileva una detection rate significativamente più elevata per i cis, con un range dal 31.9 al 70.6% ($p<0.001$). Inoltre, il 48% dei cis è stato rilevato esclusivamente con la luce blu (OR 12.372; 95% CI 6.343-24.133; $p<0.001$) (73)

c- Nella riduzione delle recidive: 3 studi hanno analizzato l'impatto sulle recidive di NMIBC a gruppi paralleli (26, 47 e 55). In tutti e 3 la cistoscopia a luce blu era associata ad una riduzione delle recidive, con una percentuali di 34.5% per la luce bianca e di 45.4% per quella blu, a favore di quest'ultima ($p=0.006$). Da ciò si desume una riduzione relativa significativa a 12 mesi, pari al 24% a favore della luce blu (RR: 0.761, CI: 0.627-0.924; $p=0.006$). Anche nei sottogruppi T1 o cis, vi era una riduzione nella percentuale di recidiva pari al 16.6% (RR: 0.696; CI: 0.482; $p=0.052$). Anche nel sottogruppo Ta, vi è una riduzione al limite della significatività statistica (RR: 0.804; CI: 0.653-0.991; $p=0.040$). In una serie prospettica separata di 115 pazienti (che non son stati sottoposti a trattamento adiuvante), i tassi di recidiva dopo 60 mesi sono stati del 59% dopo cistoscopia a fluorescenza e del 75% in seguito a cistoscopia con luce bianca (46). A supporto di questa osservazione il lavoro di Geavlete documenta che esaminolevulinato aumenta l'indice di rilevazione del tumore per i CIS e i pTa. Di conseguenza, il tasso di recidiva risulta significativamente migliorato: dopo uno e due anni i tassi di recidiva erano rispettivamente del 21,6 % vs 32,5% e del 31,2% vs 45,6% confrontando esaminolevulinato vs cistoscopia a luce bianca (48). Ad ulteriore conferma, uno studio non analizzato nella metanalisi (56) ha mostrato un vantaggio in termini di riduzione delle recidive estesa fino a 5 anni con l'uso di una singola cistoscopia con Hexvix. Anche il tempo alla prima recidiva varia da 5-8 mesi per la luce bianca rispetto a 12-17 mesi con quella blu nel lavoro di Kausch e coll. (50), mentre in quello di Karaolides e coll. (75) il tempo medio alla prima recidiva per la luce blu era 13.6 mesi rispetto a 7.0 mesi per quella bianca.

d- Nel migliorare la radicalità della TURB (tumore residuo): numerosi studi hanno consentito di tradurre la migliore visione e detection rate dei NMIBC ottenibile con l'Hexvix in una maggiore radicalità operatoria (28, 48, 57, 58). Il tumore residuo è stato definito nello studio di Kausch e coll. (50) come evidenza istologica di tumore alla seconda resezione eseguita 10 giorni – 6 settimane dopo la prima TURB. Su un totale di 394 pazienti, derivanti da tre studi clinici che hanno confrontato la TURB con luce bianca seguita da quella a luce blu con quella a sola luce bianca, la quota di tumore residuo era del 4.5-32.7% per la luce blu rispetto al 25.2-53.1% per la luce bianca. Anche Shen e coll. (51) hanno mostrato un vantaggio significativo con l'uso della luce blu sul tumore residuo, con un RR 2.77 volte maggiore nel gruppo a luce bianca rispetto a quello a luce blu ($p=0.002$).

e- Nel migliorare l'appropriatezza del trattamento : lo studio di Jocham (52) ha rilevato che il miglioramento della diagnosi, in base alla maggior accuratezza di rilevazione di neoplasie e lesioni nei pazienti con NMIBC, porta ad un trattamento più appropriato nel 20% circa dei casi, con un 13% in più di procedure aggiuntive ed un 8.7% di resezione più completa. Tali risultati sono simili a quelli rilevabili nello studio di Fradet (44), con informazioni aggiuntive per il 55% dei pazienti e 14% di modificazione del trattamento successivo, in base ai risultati più attendibili. Anche un recente studio dell'NHS Technology Adoption Centre (59) mostra come l'uso dell'Hexvix migliori la qualità del percorso di cura per il trattamento dei pazienti ad alto rischio, con una riduzione di circa il 21% nel rischio di progressione. Un trattamento adattato al rischio del paziente consente un risparmio della vescica in circa il 50% dei pazienti con malattia T1HG, fornendo un adeguato follow-up agli stessi.

f- Nella sopravvivenza libera da malattia: lo studio condotto da Stenzl nel 2010 (26) aveva mostrato una riduzione assoluta del 9% delle recidive a nove mesi, basandosi sui dati tratti da 814 pazienti sottoposti in modo prospettico e randomizzato a cistoscopia a luce bianca e luce blu, suggerendo che è sufficiente trattare 11 pazienti per evitare 1 recidiva. Questo studio confermava quello, antecedente, condotto da Grossman (49), nel quale i pazienti sottoposti a cistoscopia con Hexvix, al tempo mediano di follow-up (55.1 mesi) risultavano liberi da malattia nel 38% dei casi, rispetto al gruppo valutato con luce bianca che, al tempo mediano (53 mesi) era libero da malattia nel 31.8% dei casi, con un tempo mediano alla recidiva di 16.4 mesi per la luce blu e di 9.4 per quella bianca ($p=0.04$). Altri studi hanno confermato questi dati (Hermann e coll. 2011, Geavlete e coll. 2012; Karaolides e coll. 2012) (47, 48, 75). Hermann e coll. hanno dimostrato una recurrence rate del 30.5% per la luce blu rispetto ad una del 47.3% per la luce bianca a 12 mesi ($p=0.05$).

g- Nella riduzione del numero di TUR: la cistoscopia a fluorescenza permette di evidenziare meglio la presenza di tessuto patologico, soprattutto in caso di displasie piatte (CIS) e/o aggressive (alto grado). Ciò consente una maggiore radicalità nell'asportazione migliorando, di conseguenza, l'efficacia delle TUR. Questo comporta una riduzione del numero di resezioni transuretrali nel follow-up e una maggiore appropriatezza di trattamento (24, 48, 57).

6.2 Indicazioni all'uso dell'Hexvix

Alla luce delle considerazioni fin qui esposte, con il supporto di varie linee guida (EAU, SIGN, Auro.It), la cistoscopia a fluorescenza con esaminolevulinato è di particolare rilevanza per l'identificazione delle lesioni di alto grado e del CIS; dovrebbe perciò essere utilizzata nei pazienti (5, 38, 45, 60):

- nei quali si sospetta la presenza di tumore ad alto grado
- con citologia urinaria positiva e cistoscopia convenzionale negativa
- con una precedente neoplasia ad alto grado
- in caso di recidiva in quelli non precedentemente valutati con Hexvix, per confermare la stadiazione e identificare la presenza o l'assenza di tumori concomitanti, inclusi i CIS
- da sottoporre a Re-TURB
- sottoposti a follow-up iniziale dei cis e/ NMIBC HG

La diagnosi fotodinamica risulta particolarmente utile a scopi didattici e in programmi di miglioramento della qualità della TURB, nei confronti dei quali si è concentrata l'attenzione dei maggiori esperti negli ultimi anni.

6.3 Sicurezza dell'Hexvix

Il lavoro di Fradet e Grossman (44) riporta un totale di 800 eventi avversi riscontrati in 240 pazienti su 298 (80,5%).

Il 2,4% di questi eventi (19 casi) è stato ricondotto all'uso di esaminolevulinato.

Quindi, a meno che non venga documentata una pregressa reazione avversa all'esaminolevulinato, tale sostanza è ben tollerata e presenta un ampio margine di sicurezza.

Ovviamente, esistono controindicazioni all'uso dell'Hexvix che, a parte una documentata ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti contenuti nel solvente (disodio fosfato diidrato, potassio diidrogeno fosfato, acido cloridrico, sodio cloruro, sodio idrossido), consistono nella presenza di porfiria. Pur non essendoci segnalazioni avverse, non disponendo di dati sufficienti, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza.

6.4 Analisi del rapporto costo/beneficio

Molti studi Paese-specifici hanno dimostrato il positivo rapporto costo/beneficio della TURB con PDD in aggiunta all'uso della luce bianca nei rispettivi sistemi sanitari. L'analisi di costo ha sottolineato che la diagnosi fotodinamica nella neoplasia vescicale non infiltrante il muscolo ha il potenziale:

- per identificare più pazienti e, in questi, contribuisce a ridurre il numero di pazienti in progressione e la degenza ospedaliera: in un periodo di 5 anni, permette di ridurre circa 2100 posti letto al giorno.
- per migliorare la diagnosi e la gestione del paziente.

Uno dei più recenti ha valutato tale aspetto in Italia, secondo il nostro sistema sanitario, rilevando che la maggiore completezza della resezione e la conseguente migliore stadiazione della malattia portano ad una riduzione delle successive TURB (75 TURB in meno ogni 1000 sospetti NMIBC) e del tempo di permanenza in ospedale (164 giorni evitati ogni 1000 sospetti NMIBC). Nel lungo termine, ciò si traduce in migliori risultati sulla salute dei pazienti (0.052 QALY guadagnati) ed in una riduzione dei costi tale da superare l'iniziale investimento nella nuova tecnologia (61). Nell'analogo studio di Zaak et al (46), su in serie di 115 pazienti (non sottoposti a trattamento adiuvante), la quota di recidive a 60 mesi era del 59% dopo PDD e del 75% dopo TUR standard. In tale studio sono state evitate almeno 20 TURB nel periodo di 5 anni, con un risparmio di circa 140 €/TURB, dopo adeguato confronto dei costi delle rispettive metodiche (catetere preoperatorio per l'instillazione, farmaco somministrato, attrezzatura, TURB, costo dell'istologia, biopsie). Inoltre, il vantaggio ottenuto con la riduzione delle recidive si è prolungato fino all'8° anno (62). Hedelin et al (63) hanno rilevato che se l'Hexvix venisse utilizzato in tutti i pazienti con NMIBC ad alto rischio (circa 15% del totale delle nuove diagnosi, circa 1720 casi/anno solo in Svezia), si risparmierebbero 500.000 € solo il primo anno. Qualora poi la PDD venisse utilizzata per tutte le TURB dei pazienti a rischio intermedio ed elevato, il risparmio per il primo anno sarebbe di 363.000 e 405.000 € rispettivamente. A ciò si aggiunga che l'uso dell'Hexvix alla prima diagnosi, associato all'uso in tutte le TURB per recidiva nel corso dei primi due anni, ha consentito una riduzione di 23 cistectomie e 180 TURB in una casistica di 2032 pazienti con nuova diagnosi di carcinoma vescicale (64). Questi dati sono ulteriormente avallati dallo studio di Burger in Germania (65).

Un recente studio (66) condotto negli USA ha dimostrato un risparmio di circa 5000 \$/paziente in 5 anni; ciò consente un risparmio del 15% in 5 anni che riveste una notevole importanza, considerando che il costo medio in tale Paese è di circa 96.000-187.000\$/paziente.

Nessuno di questi studi, comunque, ha valutato cosa accade a livello personale e familiare: negli USA, un paziente a basso reddito con NMIBC, sottoposto a trattamento per tale patologia, spende approssimativamente il 27% dei propri guadagni annuali in spese mediche, con una cifra di circa 5605 \$/anno per attesa agli appuntamenti e alle prestazioni e viaggi (67,68).

6.5 Falsi Positivi e come evitarli

Come accade per la cistoscopia a luce bianca, anche quella a luce blu ha una accuratezza operatore-dipendente (37). Se confrontata con quella a luce bianca, la cistoscopia a luce blu ha percentuale di falsi positivi lievemente più elevata o non statisticamente rilevante, e una percentuale di falsi negativi notevolmente più bassa. In particolare, analizzando i risultati degli studi clinici inclusi nella presente review che hanno considerato questo aspetto (26, 44, 48, 53), la percentuale di falsi positivi era 11-39% con HAL e 10-31% con luce bianca, sebbene in uno degli studi nel quale tutti i pazienti venivano sottoposti a TURB a luce bianca (compresi quelli che successivamente venivano sottoposti a TURB con HAL) (47), queste percentuali erano 32 e 55% rispettivamente. Nello studio BLUE (51), i falsi negativi erano il 2.2% per la luce blu, rispetto al 25.8% della luce bianca.

I falsi positivi sono legati principalmente ad errori nella procedura e a veri falsi positivi:

- falsa fluorescenza, causata dall'incidenza dell'ottica rispetto alla superficie vescicale da valutare. E' sufficiente mantenere il cistoscopio perpendicolare alla superficie per evitare questa falsa positività.
- sanguinamento, in quanto l'assorbimento e la diffusione di luce blu provocata dall'emoglobina può intaccare la qualità dell'immagine perché assorbe luce essenzialmente alla stessa lunghezza d'onda e alla stessa frequenza della PPIX. E' sufficiente ridurre la distanza tra la parte distale del cistoscopio e la parete della vescica; una buona irrigazione e una completa emostasi assicurano anche che le condizioni ottiche migliorino.
- mezzo torbido e con sospensione; è sufficiente svuotare ed irrigare correttamente la vescica all'inizio della procedura.
- pieghe che rendono la luce non correttamente incidente; è sufficiente una adeguata distensione vescicale nell'esame iniziale delle pareti. Tutte le aree sospette vanno valutate con ottica 30° e 70°, meglio se da 2-3 angolazioni diverse.
- photobleaching: con tale termine si identifica un fenomeno dovuto alla prolungata o eccessiva esposizione a radiazioni luminose delle cellule fluorescenti, che causa un decadimento della fluorescenza che, a sua volta, impedisce quindi una successiva osservazione. E' sufficiente valutare immediatamente la lesione, riducendo al minimo indispensabile l'uso della luce blu (ev. resezione a luce bianca).
- lesioni con aumentata proliferazione cellulare (flogosi, iperplasia uroteliale, tessuto di granulazione post-Turb, post-terapia endovescicale). Le lesioni fluorescenti non neoplastiche presentano una intensità di fluorescenza minore e seguono i vasi sottomucosi. E' importante sottolineare che la distinzione istologica tra carcinoma in situ (cis) ed atipia reattiva su base esclusivamente morfologica può essere difficoltosa in alcuni casi. Dato che questa distinzione è cruciale da un punto di vista terapeutico e prognostico, si è cercato di porre diagnosi differenziale tramite un panel immunoistochimico (69).

Ray e colleghi, ad esempio, hanno descritto una percentuale di falsi positivi del 64% in pazienti trattati con instillazioni di BCG (70). A tal riguardo, Draga et al. raccomandano di proporre un'eventuale TURB a 9-12 settimane dopo una precedente TURB o instillazioni di BCG (71).

Mynderse e coll. (72) hanno dimostrato che è sufficiente un'adeguata curva di apprendimento per ridurre totalmente i falsi positivi (12% per HAL rispetto ad 11% per la luce bianca).

Infine, è utile valutare la sensibilità e la specificità della metodica piuttosto che i falsi positivi che, nella peggiore delle ipotesi, possono portare solo ad una diagnosi di benignità della lesione evidenziata.

6.6 Attrezzatura

La valutazione a luce blu richiede un sistema video migliore rispetto alla valutazione a luce bianca in quanto necessita di “più luce”. Requisito fondamentale è l'integrità del sistema, con adeguata manutenzione e sterilizzazione. A ciò si aggiunga che la corretta impostazione del sistema rende la visione migliore.

7. Conclusioni

I più recenti studi di metanalisi pubblicati hanno analizzato i risultati di studi prospettici randomizzati con l'esclusivo utilizzo di Hexvix, anziché 5-ALA e HAL. Con l'uso dei dati numerici anziché dei risultati della pubblicazione, si è stati in grado di fornire un quadro più corretto dell'attività dell'Hexvix rispetto ai precedenti studi (73, 74).

In generale, con l'utilizzo dell'Hexvix alla prima TURB vi è una maggiore detection rate, con un vantaggio ancor più evidente nel caso del cis.

La radicalità della TURB è maggiore, con conseguente riduzione della quota di tumore residuo, cosa che determina ripercussioni sull'iter successivo della malattia. Le indicazioni successive all'uso di Hexvix sono più corrette, essendo conseguenti ad una diagnosi più precisa. Vi è una riduzione delle recidive ad 1 anno, con aumento della RFS.

E' stato documentato un aumento della sopravvivenza libera da malattia ed una riduzione del numero di TUR.

Analizzando i dati, si evince che quello dei falsi positivi è un falso problema, in quanto la maggiore sensibilità nettamente controbilancia questi ma, cosa ancor più importante, porta ad analizzare meglio falsi positivi che tali non sono, essendo costituiti spesso da malattia evidenziabile alla luce blu ma misconosciuta all'esame istologico per le caratteristiche simili tra atipia reattiva e cis. Inoltre, con l'esperienza, i falsi positivi si riducono completamente.

Il vantaggio nella diagnosi è ampio, soprattutto nei casi a rischio più elevato, che sono quelli nei quali maggiore deve essere lo sforzo per il miglioramento.

E' stata ampiamente dimostrata la sicurezza del farmaco, con eventi avversi correlati alla resezione piuttosto che all'Hexvix.

L'analisi del rapporto costo/beneficio è a favore dell'uso dell'esaminolevulinato.

8. Bibliografia

1. Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. <http://www.iarc.fr/en/publications/eresources/cancerbases/index.php>
2. I numeri del cancro in Italia 2013 AIOM-AIRTUM. http://www.google.it/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.aiom.it%2FC_Common%2FDownload.asp%3Ffile%3D%2F%24Site%24%2F2013_I_numeri_del_cancro.pdf&ei=7kflUr2IOoS1yAPDyIGICg&usq=AFQjCNHCGkElcioiFyyozifn4Dfcn8x6bw
3. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009 Jun;27(3):289-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219610>
4. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb;63(2):234-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502>
5. 11° Auroline Linee Guida su: Neoplasie della vescica e delle Alte Vie Urinarie, 2009, Auro. It <http://www.auro.it/wp-content/uploads/2013/11/lg11.pdf>
6. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol* Jul-Oct 1998;4(4-5):130-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227218>
7. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2013 http://www.uroweb.org/gls/pdf/05_TaT1_Bladder_Cancer_LR.pdf
8. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010 Jan;183(1):76-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913254>
9. Cina S.J., Epstein J.I., Endrizzi J.M., Harmon W.J., Seay T.M., Schoenberg M.P. : Correlation of Cystoscopic Impression With Histologic Diagnosis of Biopsy Specimens of the Bladder. *Human Pathology* 32(6) 630-637 2001 [http://www.humanpathol.com/article/S0046-8177\(01\)75458-5/abstract](http://www.humanpathol.com/article/S0046-8177(01)75458-5/abstract)
10. Swinn M.J., Walker M.M., Harbin L.J., Adshead J.M., Witherow R.O'N, Vale J.A., Patel A.: Biopsy of the Red Patch at Cystoscopy: Is It Worthwhile? *Eur Urol* 45 471-474 (2004) [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(03\)00624-9/fulltext](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(03)00624-9/fulltext)
11. Schmidbauer J. Witjes F., Schmeller N., Donat R., Susani M, Marberger M.; Hexvix PCB301/01 Study Group: Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004 Jan;171(1):135-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665861>
12. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494853>
13. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41(3):284-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229>
14. Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008 May;53(5):909-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162285>
15. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010 Jul-

- Aug;28(4):441-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610281>
16. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536-41 [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(09\)00055-4/fulltext](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(09)00055-4/fulltext)
 17. Catto JWF. Old and new urinary markers: Which one is the PSA for bladder cancer? *Eur Urol Suppl*.2008;7:422-5 [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(07\)00237-0/fulltext](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(07)00237-0/fulltext)
 18. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticanc* 2010 Jun;10(6):787-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553203>
 19. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002 May;41(5):523-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794>
 20. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010 May;57(5):843-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354>
 21. Mariappan P, Finney SM, Head E, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012 Jun;109(11):1666-73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044434>
 22. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical Outcome in a Contemporary Series of Re-staged Patients with Clinical T1 Bladder Cancer. *Eur Urol* 2009 Dec;56(6):903-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632765>
 23. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):300-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766384>
 24. Jain S, Kockelbergh RC. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer. *BJU Int*. 2005 Jul;96(1):17-21 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2004.05559.x/abstract>
 25. Zaak D, Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int*. 2005; 96(2):217-22 http://www.journals.elsevierhealth.com/medline/record/ivp_14644096_96_217
 26. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, Kriegmair M, Karl A, Shen Y, Grossman HB. Hexaminolevulinat guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010;184(5):1907-1 [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(10\)04070-X/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(10)04070-X/abstract)
 27. Jain S, Kockelbergh RC. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer. *BJU Int*. 2005 Jul;96(1):17-2 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464410X.2004.05559.x/abstract>
 28. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, Hennenlotter J, Kruck S and Stenzl A. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009; 27:295 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694315/>
 29. Aldousari S, Kassouf W. Update on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2010; 4(1):56-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812001/>
 30. Racioppi M, Palermo G, D'Addessi A, Pinto F, Sacco E, D'Agostino D, Vittori M, Bassi PF. Hot topics in urological health economics. A mini review. *Arch Ital Urol Androl*. 2012

- Jun;84(2):47-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908771>
31. Herr H, Dotan Z, Donat S, Bajorin D. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007;177:437-43 <http://www.iupui.edu/~urology/papers/bladder/neoadjuvantbladder.pdf>
 32. M.Babjuk. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol, suppl.* 8 (2009) 542-548 http://www.urosource.com/fileadmin/European_Urology/european_urology/Babjuk%20Sept%20Supp.pdf
 33. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on Bladder Tumor Markers. *Urology* 2005;66(suppl 6A):35-63. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429505014925>
 34. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012 Jul;62(1):118-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101115>
 35. Harry W. Herr, S. Machele. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJUJ*, vol.102, issue 9b:1942-1946, nov. 2008 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2008.07966.x/abstract>
 36. Raj Persad, Donald Lamm, Maurizio Brausi, Mark Soloway, Joan Palou, Andreas Böhle, Marc Colombel, Hideyuki Akaza, Roger Buckley, J. Alfred Witjes. Current Approaches to the Management of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Comparison of Current Guidelines and Recommendations. *Eur Urol, suppl.*7 (2008): 637-650 [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(08\)00105-X/pdf](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)00105-X/pdf)
 37. Maximilian Burger, Willem Oosterlinck, Badrinath Konety, Sam Chang, Sigurdur Gudjonsson, Raj Pruthi, Mark Soloway, Eduardo Solsona, Paul Sved, Marko Babjuk, Maurizio A. Brausi, Christopher Cheng, Eva Comperat, Colin Dinney, Wolfgang Otto, Jay Shah, Joachim Thüroff and J. Alfred Witjes. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol*, vol.63, issue 1:1-14, Jan 2013 [http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(12\)01014-7/fulltext](http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(12)01014-7/fulltext)
 38. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Böhle A, Palou Redorta J, Rouprêt M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013 Oct;64(4):639-<http://www.uroweb.org/gls/EU/Babjuk.pdf>
 39. Jain S, Kockelbergh RC. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2005 Jul;96(1):17-21. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2004.05559.x/abstract>
 40. Jichlinski, P. and Jacqmin, D. (2008) Photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 7: 529-535.
 41. Mark JR, Gelpi-Hammerschmidt F, Trabulsi EJ, Gomella LG. Blue light cystoscopy for detection and treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Can J Urol.* 2012; 19(2):6227-31 <http://www.canjurol.com/pdfs/HOW/HOW-DrMark.pdf>
 42. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, Johanson E, Gärtner T, Lange N, van den Bergh H, Leisinger HJ. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer--a multicenter study. *J Urol.* 2003; 170(1):226-229. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796694>
 43. Schmidbauer J, Witjes F, Scjmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial CIS with HAL cystoscopy. *J Urol* 2004; 171: 135-8 (PCB 301/01). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665861>
 44. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, Droller MJ; PC B302/01 Study Group. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol.* 2007 Jul;178(1):68-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311115>

[gov/pubmed/17499291](http://pubmed/17499291)

45. Bunce C, Ayres BE, Griffiths TR, Mostafid H, Kelly J, Persad R, Kockelbergh R. The role of hexylaminolaevulinate in the diagnosis and follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2010 Feb;105 Suppl 2:2-7 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2009.09150.x/abstract>
46. Zaak D, Wieland WF, Stief CG et al (2008) Routine use of photodynamic diagnosis of bladder cancer. *Pract Econ Issues Eur Urol Suppl* 7:536–541 http://urosource.com/fileadmin/European_Urology/european_urology/PIIS1569905608000729.pdf
47. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, Duun S. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8 Pt 2):E297-303 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2011.10090.x/abstract>
48. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Stanescu F, Geavlete P. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? *BJU Int.* 2012; 109(4):549-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21711438>
49. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y et al. PC B302/01 Study Group. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol.* 2007; 178:62-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499283>
50. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, Jocham D, Ziegler A, Vonthein R. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospectives studies. *Eur Urol* 2010 Apr;57(4):595-606. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.11.041.Epub> 2009 dec 2
51. Shen P, Yang J, Wei W, Li Y, Li D, Zeng H, Wang J. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012 Sep;110(6 Pt B):E209-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10892.x.Epub> 2012 Jan 31
52. Jocham D, Witjes F, Wagner S et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective phase III multicenter study. *J Urol* 2005; 174(3):862-6. http://www.urosource.com/fileadmin/European_Urology/Collaborative_Reviews/2010/Kausch_collab_rev.pdf
53. Burgués JP, Conde G, Oliva J et al. Hexaminolevulinate photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer: experience of the BLUE group. *Actas Urol Esp.* 2011;35(8):439-45. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173578611000606?via=sd&cc=y>
54. Ray ER, Chatterton K, Thomas K et al. Hexaminolevulinate photodynamic diagnosis for multifocal recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Endourol.* 2009;23(6):983-8. http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/19441882/Hexylaminolevulinate_photodynamic_diagnosis_for_multifocal_recurrent_nonmuscle_invasive_bladder_cancer_
55. Drügoescu O, Tomescu P, Pünus A et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Rom J Morphol Embryol.* 2011; 52(1):123-7. <http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/520111123127.pdf>
56. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012; 188(1):58-62. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(12\)03010-8/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)03010-8/abstract)
57. Lapini A, Minervini A, Masala A, Schips L, Pycha A, Cindolo L, Giannella R, Martini T, Vittori G, Zani D, Bellomo F, Cosciani Cunico S. A comparison of hexaminolevulinate (Hexvix®) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. *Surg Endosc.* 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22729704>
58. Leonardo C, Michetti PM, Fraili A, Maurizi A, De Dominicis C. La fotodinamica nei tumori

non muscolo-invasivi della vescica. UROtime Dicembre 2009 Anno XXI- N.4.

59. NHS Technology Adoption Centre. The Cost Impact of Implementing PDD of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in England. Headline Report. June 2011.
60. Management of transitional cell carcinoma of the bladder. SIGN Guidelines, n.85. <http://www.sign.ac.uk>
61. Bennison C et al. Benefit of Hexaminolevulinate (HAL) technology for patients and healthcare system in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) in Italy. HTAi Seoul 2013; Abstract # S13-3. <http://www.hthai2013.org>
62. Denzinger S, Burger M, Walter B et al (2007). Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 69:675-679. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.12.023>
63. Malmstrom PU, Hedelin H (2006). Potential cost savings through the use of fluorescence cystoscopy in superficial bladder cancer: development of an economic model. *Urology* 68 (Suppl 1):40-41 <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.128>
64. Malmström PU et al. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinate: analysis of health economic in Sweden. *Scan J Urol Nephrol*, 2009; 43:192-8. <http://dx.doi.org/10.1080/00365590902808541>
65. Burger M, Zaak D, Stief CG et al. Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A German-based cost analysis. *Eur Urol* 2007; 52:142-147. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.064>
66. Garfield SS, Gavaghan MB, Armstrong SO, Jones JS. The cost-effectiveness of blue light cystoscopy in bladder cancer detection: United States projections based on clinical data showing 4.5 years of follow up after a single hexaminolevulinate hydrochloride instillation. *Can J Urol*. Apr 2013;20(2):6682-9 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587507
67. Langa KM, Fendrick AM, Chernew ME et al (2004). Out-of-pocket health-care expenditures among older Americans with cancer. *Value Health* 7:186-194. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2004.72334.x>
68. Yabroff KR, Davis WW, Lamont EB et al (2007). Patient time costs associated with cancer care. *J Natl Cancer Inst* 99:14-23. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djk001>
69. McKenney, Jesse K. M.D.; Desai, Sangeeta M.D.; Cohen, Cynthia M.D.; Amin, Mahul B. M.D. Discriminatory Immunohistochemical Staining of Urothelial Carcinoma in Situ and Non-neoplastic Urothelium: An Analysis of Cytokeratin 20, p53, and CD44 Antigens. *American Journal of Surgical Pathology*. August 2001. Vol 25, issue 8, pp 1074-78. http://journals.lww.com/ajsp/Abstract/2001/08000/Discriminatory_Immunohistochemical_Staining_of.13.aspx
70. Ray E., Thomas K., Ajayi L. The true value of Hexvix® photodynamic diagnosis following intravesical bacille Calmette Guerin treatment for superficial bladder cancer. *J Urol* 2007; 177(Suppl. 4): 524, abstract 1583.
71. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, Jonges TN, van Swol CF, Bosch JL (2010). Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol*. 2010 Apr; 57(4):655-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.037>
72. Mynderse, L., Stenzl, A. and Denzinger, S. Hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer lesions and reduces early recurrences *J Urol* 2009 (181):abstract 1909
73. Bürger, M., Grossman, H., Droller, M., Schmidbauer, J., Hermann, G., Dragoescu, O. et al. Photodynamic diagnosis of non-muscleinvasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013; 64: 846–854. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.059>

74. Elferink PO and Witjes JA. Blue-light cystoscopy in the evaluation of non-muscle-invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol* 2014, Vol 6(1) 25–33. <http://dx.doi.org/10.1177/1756287213510590>
75. Karaolides, T., Skolarikos, A., Bourdounis, A., Konandreas, A., Mygdalis, V., Thanos, A. et al. Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences? *Urology* 2012 (80): 354–359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2012.03.067>
76. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, Portillo J, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Montesinos M, Isorna S, Muntañola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrences and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2195-203 <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2009.07.016>
77. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Ojea A, Portillo J, Montesinos M, Gonzalez M, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Isorna S, Muntañola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011 Sep;60(3):423-30 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.033>