

IL RUOLO ATTUALE DELLA DIAGNOSI FOTODINAMICA (PDD) NELLA GESTIONE DEL CARCINOMA VESCICALE NON MUSCOLO-INVASIVO: POSITION PAPER DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI UROLOGIA (SIU)



***F. Soria*¹, *A. Mari*², *M. Moschini*³, *R. Bartoletti*⁴, *V. Ficarra*⁵, *G. Carrieri*⁶**

¹Divisione di Urologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Torino School of Medicine, Torino, Italia.

²Unità di Urologia Oncologica Mininvasiva e Andrologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Ospedale Careggi, Università di Firenze, Firenze, Italia.

³Divisione di Oncologia Sperimentale/Unità di Urologia, Istituto di Ricerca Urologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia.

⁴Urology Unit, Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, University of Pisa, Pisa, Italy.

⁵Urologic Section, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy.

⁶Department of Urology and Kidney Transplantation, University of Foggia, Foggia, Italy.

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
2. RACCOMANDAZIONI ATTUALI PER L'USO DELLA PDD NELLE LINEE GUIDA NAZIONALI	2
3. LA POSIZIONE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI UROLOGIA (SIU)	3
3.1 TURB iniziale	3
3.2 Re-TURB	4
3.3 TURB per recidiva della malattia	5
3.4 Applicazioni aggiuntive	5
4. CONCLUSIONI	6
5. BIBLIOGRAFIA	7

1. INTRODUZIONE

Il tumore vescicale (BCa) è un tumore maligno diffuso a livello globale, classificandosi come il nono tumore più comune al mondo, con tassi di incidenza più elevati nei Paesi sviluppati. In Italia, il BCa rappresenta il quarto tumore più frequente negli uomini e il quinto in generale, con circa 27.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno. L'incidenza e la prevalenza del BCa in Italia sono tra le più alte a livello globale, riflettendo schemi epidemiologici distintivi e, probabilmente, fattori di rischio legati allo stile di vita prevalenti nel Paese ¹.

La diagnosi e la gestione del BCa si basano principalmente sulla resezione transuretrale della vescica (TURB), essenziale sia per la diagnosi che per le decisioni terapeutiche e di follow-up. Mentre la TURB consente la valutazione dell'estensione del tumore, le valutazioni istopatologiche iniziali possono non catturare completamente la reale natura della malattia. Questa limitazione è in parte attribuibile alla variabilità nelle tecniche di resezione, come quella "piecemeal" o "en-bloc", ma dipende principalmente dalla qualità della resezione stessa, che influisce significativamente sulla qualità dei campioni e sull'accuratezza della stadiazione tumorale^{2,3}.

La presenza del muscolo detrusore nel campione della TURB è considerata un indicatore della qualità della resezione, e la sua assenza è correlata a un rischio maggiore di malattia residua e sottostadiazione, rendendo necessaria una seconda resezione (re-TURB)⁴. Ulteriori indicazioni per la re-TURB includono la conferma della rimozione di tutti i tessuti potenzialmente tumorali, l'ottenimento di una stadiazione il più possibile accurata, in particolare nei tumori T1, e il trattamento delle resezioni iniziali incomplete⁵.

Oltre alla resezione completa e accurata della lesione primaria, gli obiettivi della resezione iniziale sono identificare la presenza di carcinoma in situ (CIS) concomitante o di lesioni aggiuntive al fine di migliorare la stratificazione del rischio e prevenire la persistenza della malattia. Secondo le linee guida attuali, il riconoscimento di questi elementi è fondamentale poiché possono influenzare significativamente le decisioni terapeutiche e la prognosi del paziente. Tuttavia, entrambi possono non essere rilevati con una cistoscopia standard effettuata con luce bianca.

La diagnosi fotodinamica (PDD) migliora significativamente la rilevazione del BCa. L'accumulo selettivo di protoporfirina IX nelle cellule neoplastiche, stimolato da lunghezze d'onda specifiche, consente una visualizzazione differenziata tra tessuti tumorali e sani. Utilizzando i fotosensibilizzanti acido 5-aminolevulinico (5-ALA) o esaminolevulinato (HAL), la PDD migliora la visibilità del tumore sotto luce blu, facilitando così una diagnosi più precisa.

Recensioni sistematiche e meta-analisi recenti hanno esaminato l'efficacia della PDD nella gestione del BCa. Una revisione completa di 14 studi controllati randomizzati (RCT), di cui 6 utilizzavano 5-ALA e 9 HAL, ha evidenziato che la PDD è in grado di ridurre il rischio di recidiva della malattia sia a breve che a lungo termine, pur non influenzando i tassi di progressione della malattia e di mortalità⁶. Al contrario, un recente RCT multicentrico ha dimostrato che la TURB guidata da PDD non ha ridotto i tassi di recidiva né si è rivelata costo-efficace rispetto alla cistoscopia con luce bianca⁷. Tuttavia, una revisione Cochrane estesa su 16 RCT che hanno coinvolto 4.325 pazienti ha ulteriormente supportato che la TURB assistita da PDD potrebbe ritardare sia la recidiva che la progressione, sebbene le evidenze fossero eterogenee⁸.

2. RACCOMANDAZIONI ATTUALI PER L'USO DELLA PDD NELLE LINEE GUIDA NAZIONALI

Nonostante i suoi vantaggi, l'adozione diffusa della PDD è limitata da considerazioni sui costi e dalla mancanza di linee guida unificate sulla sua applicazione, evidenziando la necessità di una continua valutazione della sua costo-efficacia in diversi contesti sanitari. Nel 2010, un consensus europeo ha esaminato l'applicazione della PDD per la diagnosi e la gestione del carcinoma vescicale non muscolo-invasivo (NMIBC). Questo gruppo ha raccomandato il suo utilizzo durante la TURB iniziale e per i pazienti con citologia urinaria positiva ma risultati negativi alla cistoscopia con luce bianca. I benefici sono stati particolarmente notati per la valutazione di pazienti con CIS o tumori multifocali. Tuttavia, il consensus ha sconsigliato il suo utilizzo nei casi in cui fosse indicata la cistectomia o in contesti ambulatoriali con cistoscopia flessibile, a causa dei benefici limitati e delle difficoltà pratiche. Complessivamente, la PDD è stata considerata utile per migliorare la visualizzazione dei tumori, favorire una resezione completa e potenzialmente ridurre la frequenza dei follow-up, anche se venivano richiesti ulteriori studi per confermare questi benefici⁹.

Negli ultimi anni, diverse linee guida nazionali hanno fornito raccomandazioni sull'uso della PDD nella gestione del NMIBC (Tabella 1).

Le linee guida S3 tedesche evidenziano l'importanza della PDD per i pazienti con CIS noto o sospetto, dove la cistoscopia tradizionale con luce bianca potrebbe non rilevare lesioni piatte. Tali linee guida supportano anche l'uso della PDD per migliorare la completezza della resezione del tumore, riducendo i tassi di recidiva e la necessità di frequenti cistoscopie di sorveglianza. Tuttavia, l'uso della PDD deve essere valutato nel contesto del singolo scenario clinico e della strategia terapeutica complessiva¹⁰.

Mentre le linee guida del British National Health Service (NHS) non menzionano specificamente indicazioni per la PDD¹¹, le linee guida "DaBlaCa" danesi raccomandano la PDD per la TURB iniziale per migliorare la rilevazione del CIS e garantire una resezione completa del tumore. Inoltre, consigliano PDD per il primo follow-up dopo il trattamento con BCG per CIS e in caso di citologia positiva ad alto grado con riscontri normali alla cistoscopia e alla tomografia computerizzata (CT)¹².

Le linee guida francesi e norvegesi sostengono l'uso della PDD per la TURB iniziale per migliorare la rilevazione del CIS e di altre lesioni non visibili che la cistoscopia convenzionale potrebbe non individuare, riducendo così il rischio di recidiva e supportando una gestione più efficace del NMIBC¹³.

In modo simile, le linee guida dell'American Urological Association (AUA) e della Society of Urologic Oncology (SUO) raccomandano la PDD al momento della TURB (specialmente per la resezione iniziale) per migliorare la rilevazione del tumore e ridurre i tassi di recidiva. Nelle linee guida canadesi, questa raccomandazione è sostenuta da evidenze di livello 1, ma con una raccomandazione debole, suggerendo discrezionalità in base a contesti clinici specifici o alla disponibilità di risorse^{14,15}.

3. LA POSIZIONE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI UROLOGIA (SIU)

Ad oggi, la SIU non ha fornito raccomandazioni specifiche sull'uso della PDD nella gestione del carcinoma vescicale non muscolo-invasivo (NMIBC). Tuttavia, nel settembre 2023, si è tenuto un incontro in presenza con esperti italiani con una lunga e consolidata esperienza nel trattamento del BCa. L'obiettivo dell'incontro era quello di definire le indicazioni attuali per l'uso della PDD sulla base delle evidenze disponibili, dalla TURB iniziale alla re-TURB e al follow-up. Tali indicazioni sono riportate e riassunte nella Figura 1.

3.1 – TURB iniziale

La TURB iniziale rappresenta il primo e più critico step nella gestione del carcinoma vescicale. Essa mira a rimuovere tutte le lesioni visibili e a fornire una corretta stadiazione del tumore, risultando quindi essenziale per una stratificazione del rischio accurata con implicazioni pratiche sulle decisioni terapeutiche e di follow-up ¹⁶.

Nel caso di sospetto BCa primario, la PDD può essere utilizzata per rilevare la presenza di CIS o non perdere piccole lesioni papillari potenzialmente responsabili della persistenza della malattia alla cistoscopia a 3 mesi. Le biopsie e le resezioni guidate dalla PDD si sono dimostrate più sensibili rispetto alle procedure standard con luce bianca nel rilevare il BCa, in particolare il CIS ⁵.

Una revisione sistematica e meta-analisi di 27 studi ha dimostrato una sensibilità superiore della PDD rispetto alla luce bianca nel rilevare il BCa (92% contro 71%, rispettivamente), a scapito di una specificità inferiore (57% contro 72%, rispettivamente) ¹⁷. Questa differenza è risultata ancora più rilevante concentrandosi unicamente sul CIS, con una diagnosi aggiuntiva riportata nel 40% dei casi utilizzando la PDD ¹⁸. Infine, l'uso della PDD nella resezione iniziale ha portato a un minor numero di tumori residui alla cistoscopia di controllo, con un rischio relativo di 0,37 ¹⁷.

Di seguito sono riportati diversi scenari clinici in cui la PDD può essere utilizzata nella TURB iniziale:

1. Imaging negativo/cistoscopia negativa in ambulatorio e citologia urinaria positiva: Il CIS può manifestarsi come un'area rossastra e vellutata oppure potrebbe non essere visibile affatto alla cistoscopia con luce bianca. In caso di citologia positiva e mucosa apparentemente normale alla cistoscopia, si dovrebbe sospettare la presenza di CIS. La citologia urinaria ha una sensibilità per il CIS di circa il 60%. In questo scenario clinico, le linee guida internazionali raccomandano biopsie multiple casuali della vescica (il cosiddetto "bladder mapping") o biopsie guidate dalla PDD per rilevare il CIS ^{19,20}. La PDD ha dimostrato di aumentare la rilevazione del CIS dal 23%-68% con la sola luce bianca al 91%-97% con l'uso combinato di luce bianca e PDD ²¹. In una revisione sistematica della letteratura, Rink et al. hanno riportato un aumento del tasso di rilevazione del CIS di circa il 25%-30% con l'aggiunta della PDD alla luce bianca ²².
2. Lesione papillare con citologia positiva:
3. In presenza di una lesione papillare associata a citologia positiva, la probabilità di tumore ad alto grado è elevata, a causa dell'alta sensibilità della citologia urinaria per le malattie ad alto grado ²³. In questo scenario clinico, la PDD può essere utilizzata per rilevare il CIS concomitante al fine di migliorare la stratificazione del rischio e

guidare le decisioni terapeutiche e di follow-up. In una serie retrospettiva di 146 pazienti affetti da NMIBC T1G3 trattati con TUR e biopsie multiple della vescica, il CIS concomitante è stato riscontrato nel 65% dei casi²⁴.

4. Dimensioni del tumore > 3 cm: Tumori di dimensioni > 3 cm sono associati a prognosi oncologiche peggiori nel NMIBC. In una serie retrospettiva multicentrica di 3.401 pazienti con NMIBC primario trattati con TURB +/- chemioterapia intravesicale tra il 1990 e il 2018, le dimensioni del tumore > 3 cm sono risultate essere un predittore indipendente di progressione della malattia, insieme a stadio del tumore, grado, CIS concomitante, multifocalità e età²⁵. Sulla base di questi risultati, le dimensioni del tumore > 3 cm sono state incluse come fattore di rischio aggiuntivo nel modello di stratificazione del rischio aggiornato EAU 2021. Inoltre, dimensioni maggiori del tumore sono un predittore indipendente di malattia ad alto grado, con il 70% dei tumori > 3 cm associati a patologie ad alto grado²⁶. Pertanto, in presenza di un tumore papillare con dimensioni > 3 cm, la PDD può essere utilizzata per rilevare il CIS concomitante, data l'alta probabilità di malattia ad alto grado.
5. Tumori multifocali: La recidiva precoce dopo TURB è spesso il risultato di una resezione inadeguata o di lesioni non rilevate durante la TURB iniziale. Infatti, la sensibilità della cistoscopia con luce bianca non è ottimale, con la possibilità di non individuare piccole lesioni papillari, specialmente in presenza di tumori multipli. Uno studio prospettico recente ha valutato l'accuratezza della cistoscopia nel rilevare la recidiva della malattia durante la sorveglianza del NMIBC²⁷. Tutte le cistoscopie sono state registrate e successivamente rivalutate da tre urologi indipendenti: su 181 cistoscopie negative, i revisori hanno identificato tumori aggiuntivi in 18 casi e la recidiva della malattia è stata confermata dalla patologia finale in 17 di questi, portando a una sensibilità complessiva dell'81%. La TURB guidata dalla PDD ha dimostrato di ridurre la recidiva precoce della malattia, probabilmente come risultato di un effetto combinato che migliora la completezza della resezione e riduce il rischio di perdere piccole lesioni papillari. Mariappan et al. hanno riportato un tasso inferiore di recidiva precoce (definita come la presenza di recidiva della malattia alla re-TURB o alla cistoscopia di 3 mesi) nei pazienti sottoposti a TURB con PDD rispetto a quelli trattati con resezione standard con luce bianca (13,6% contro 30,9%, rispettivamente)²⁸. Pertanto, soprattutto in caso di tumori multipli, la PDD può essere utilizzata con l'obiettivo di evitare la perdita di piccole lesioni papillari, migliorando così la sopravvivenza libera da recidiva.
6. Caratteristiche macroscopiche atipiche alla cistoscopia: La presenza di caratteristiche macroscopiche atipiche alla cistoscopia, come un'architettura sessile o solida, è solitamente considerata un fattore prognostico sfavorevole a causa di una maggiore probabilità di presentare malattia ad alto grado e/o CIS. In una revisione sistematica e meta-analisi sull'impatto oncologico dei risultati cistoscopici nel NMIBC, i tumori solidi sono stati associati a una sopravvivenza libera da recidiva (RFS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza cancro-specifica (CSS) peggiori rispetto alle lesioni papillari²⁹. Allo stesso modo, l'architettura sessile è stata associata a una RFS e PFS peggiori rispetto ai tumori peduncolati. In presenza di caratteristiche macroscopiche atipiche alla cistoscopia, la PDD può essere utilizzata con l'obiettivo di rilevare il CIS primario (specialmente in caso di lesioni piatte) o il CIS concomitante (in caso di tumori solidi).

3.2 – Re-TURB

Le linee guida dell'EAU raccomandano la re-TURB nei seguenti casi: resezione iniziale incompleta, assenza del muscolo detrusore nel campione dopo la resezione iniziale (ad eccezione dei tumori TaLG e del CIS primario), e in tutti i tumori T1²⁵. Lo scopo della re-TURB è l'eliminazione di qualsiasi tumore residuo, la ri-resezione nel sito precedente per stabilire una stadiazione patologica corretta, l'ottenimento di eventuali elementi mancanti utili per una migliore stratificazione del rischio (ad esempio, la presenza di CIS o il coinvolgimento dell'uretra prostatica).

Per rilevare la presenza e l'estensione del CIS concomitante e ottenere tutte le informazioni aggiuntive possibili, la PDD può essere utilizzata in tutte le re-TURB, se non già eseguita durante la resezione iniziale.

3.3 – TURB per recidiva della malattia

In caso di recidiva della malattia rilevata durante il follow-up, la PDD può essere utilizzata in caso di citologia positiva, tumore con dimensioni superiori a 3 cm e tumori multifocali. Le ragioni per l'uso della PDD in questi scenari sono state discusse nella sezione dedicata alla TURB iniziale.

Inoltre, la PDD può essere utilizzata nelle seguenti situazioni:

- Recidiva della malattia in pazienti con NMIBC ad alto rischio.
- Recidiva della malattia in pazienti con NMIBC a rischio intermedio classificati come intermedio-alto.

I pazienti ad alto rischio hanno una maggiore probabilità di sviluppare recidive di malattia ad alto grado e persino di progredire verso una malattia muscolo-invasiva. In questi casi, la PDD può essere principalmente utilizzata per rilevare la presenza di CIS concomitante.

I pazienti con NMIBC a rischio intermedio possono essere ulteriormente suddivisi in sottogruppi sulla base del rischio di recidiva e progressione. Nel 2022, l'International Bladder Cancer Group (IBCG) ha proposto un algoritmo di sub-stratification basato sulla presenza o assenza di fattori di rischio aggiuntivi come multifocalità, dimensioni del tumore, recidiva precoce, recidiva frequente e fallimento di trattamenti intravesicali precedenti³⁰. Recentemente, questo modello di sub-stratification è stato validato clinicamente, aprendo la strada alla sua implementazione nella pratica clinica³¹. I pazienti appartenenti al gruppo NMIBC intermedio-alto affrontano un rischio di recidiva e progressione simile ai pazienti con NMIBC ad alto rischio. Pertanto, in caso di recidiva, questi pazienti presentano un rischio considerevole di malattia ad alto grado, e la PDD può essere utilizzata per rilevare CIS concomitante.

3.4 – Applicazioni aggiuntive

La PDD può essere utilizzata per determinare la risposta al trattamento con Bacillus Calmette-Guérin (BCG) nei pazienti con CIS. La risposta al BCG in questo gruppo dovrebbe essere valutata a 6 mesi, dopo l'induzione e un secondo ciclo di BCG (re-induzione o mantenimento)³². Evidenze dimostrano che i pazienti con CIS persistente a 3 mesi dall'induzione del BCG possono infatti trarre beneficio da un ciclo aggiuntivo di BCG, con una risposta completa in oltre il 50% dei casi⁵. Pertanto, a 6 mesi, i pazienti con CIS dovrebbero ricevere biopsie guidate da PDD o un mapping della vescica con luce bianca per escludere la presenza di malattia non responsiva al BCG.

4. CONCLUSIONI

A settembre 2023, un expert meeting ha avuto l'obiettivo di delineare le indicazioni per l'uso della PDD, dalla TURB iniziale fino alle resezioni di follow-up. Il consenso ha evidenziato il ruolo della PDD durante la TURB iniziale per rilevare il CIS e le piccole lesioni papillari che altrimenti potrebbero essere trascurate, portando alla persistenza della malattia. In particolare, nella TURB iniziale, è stato posto l'accento su alcuni scenari clinici in cui la PDD è indicata, ossia in caso di:

- imaging negativo/cistoscopia ambulatoriale negativa e citologia positiva
- lesione papillare in presenza di citologia positiva
- dimensioni del tumore > 3cm
- multifocalità
- aspetti macroscopici atipici di malattia

Questo al fine incrementare del CIS concomitante, limitare la mancata diagnosi di piccole lesioni tumorali responsabili della persistenza di malattia, e fornire elementi utili ad una migliore stratificazione del rischio. In setting di reTURB la PDD è indicata in tutte le procedure, eccezion fatta nei casi in cui sia già stata eseguita durante la TURB iniziale. Nel follow up l'utilizzo della PDD è indicato in tutte gli scenari clinici già discussi per la TURB iniziale, oltre che nel follow up del NMIBC a rischio alto o intermedio/alto. Infine, la PDD è indicata per monitorare la risposta del CIS al BCG dopo adequate therapy (induzione + mantenimento/reinduzione).

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] De Nunzio C, Giannatempo P, Passalacqua R, Fiorini E, Luccarini I, Brigido A. Epidemiology and unmet needs of bladder cancer in Italy: a critical review. *Minerva Urol Nefrol* 2020;72:1–12. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.19.03498-2>.
- [2] D’Andrea D, Soria F, Hurle R, Enikeev D, Kotov S, Régnier S, et al. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Oncol* 2023;6:508–15. <https://doi.org/10.1016/J.EUO.2023.07.010>.
- [3] Yuen-Chun Teoh J, Cheng C-H, Tsang C-F, Kai-Man Li J, Kwun-Chung Cheng B, Hoi-Chak Chan W, et al. Transurethral En Bloc Resection Versus Standard Resection of Bladder Tumour: A Randomised, Multicentre, Phase 3 Trial. *Eur Urol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.015>.
- [4] Krajewski W, Nowak L, Poletajew S, Tukiendorf A, Moschini M, Mari A, et al. The Impact of Restaging Transurethral Resection of Bladder Tumor on Survival Parameters in T1 Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol* 2020;34:795–804. <https://doi.org/10.1089/END.2020.0301>.
- [5] Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol* 2022;81:75–94. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2021.08.010>.
- [6] Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2017;197:548–58. <https://doi.org/10.1016/J.JURO.2016.10.061>.
- [7] Heer R, Lewis R, Vadiveloo T, Yu G, Mariappan P, Cresswell J, et al. A Randomized Trial of PHOTodynamic Surgery in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *NEJM Evidence* 2022;1. <https://doi.org/10.1056/EVIDOA2200092>.
- [8] Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue vs white light for transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: an abridged Cochrane Review. *BJU Int* 2022;130:730–40. <https://doi.org/10.1111/BJU.15723>.
- [9] Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmström PU, Riedl C, et al. Hexaminolevulinat-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *Eur Urol* 2010;57:607–14. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2010.01.025>.
- [10] Oncology Guideline Program | S3 Guideline Bladder Cancer | Version 2.0 | March 2020 n.d.
- [11] Urology: Towards better care for patients with bladder cancer. A practical guide to improving bladder cancer management. The British Association of Urological Surgeons (BURST). January 2022 n.d.
- [12] DaBlaCa - Guidelines for the Investigation of Bladder Tumors. Dansk BlæreCancer Gruppe n.d.
- [13] French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) n.d.
- [14] Canadian Urological Association guideline on the management of non-muscle-invasive bladder cancer (2021). The Canadian Urological Association n.d.
- [15] Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, Chang SS, Holmes RS, James AC, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017; Amended 2020, 2024). *J Urol* 2024;212:3–10. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003981>.
- [16] Mostafid H, Babjuk M, Bochner B, Lerner SP, Witjes F, Palou J, et al. Transurethral Resection of Bladder Tumour: The Neglected Procedure in the Technology Race in Bladder Cancer. *Eur Urol* 2020;77:669–70. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2020.03.005>.
- [17] Mowatt G, N’Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer

compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27:3–10. <https://doi.org/10.1017/S0266462310001364>.

[18] Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010;57:595–606. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2009.11.041>.

[19] 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. *J Urol* 2016;196:1021–9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049>.

[20] Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol* 2022;81:75–94. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2021.08.010>.

[21] Casey RG, Catto JWF, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, et al. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. *Eur Urol* 2015;67:876–88. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2014.10.040>.

[22] Rink M, Babjuk M, Catto JWF, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, et al. Hexyl Aminolevulinat–Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Non–Muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Review of the Current Literature. *Eur Urol* 2013;64:624–38. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.007>.

[23] Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2015;33:66.e25–66.e31. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.06.008>.

[24] Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, 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;62:118–25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.029>.

[25] 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. *Eur Urol* 2021;79:480–8. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2020.12.033>.

[26] Shapur N, Pode D, Katz R, Shapiro A, Yutkin V, Pizov G, et al. Predicting the risk of high-grade bladder cancer using noninvasive data. *Urol Int* 2011;87:319–24. <https://doi.org/10.1159/000328635>.

[27] Gulddammer CS, Vásquez JL, Kristensen VM, Norus T, Nadler N, Jensen JB, et al. Cystoscopy Accuracy in Detecting Bladder Tumors: A Prospective Video-Confirmed Study. *Cancers (Basel)* 2023;16. <https://doi.org/10.3390/CANCERS16010160>.

[28] Mariappan P, Rai B, El-Mokadem I, Anderson CH, Lee H, Stewart S, et al. Real-life Experience: Early Recurrence With Hexvix Photodynamic Diagnosis-assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour vs Good-quality White Light TURBT in New Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology* 2015;86:327–31. <https://doi.org/10.1016/J.UROLOGY.2015.04.015>.

[29] Yanagisawa T, Quhal F, Kawada T, Mostafaei H, Motlagh RS, Laukhtina E, et al. Oncological impact of cystoscopic findings in non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *BJU Int* 2023;131:643–59. <https://doi.org/10.1111/BJU.15944>.

[30] Tan WS, Contieri R, Buffi NM, Lughezzani G, Grajales V, Soloway M, et al. International Bladder Cancer Group Intermediate-risk Nonmuscle-invasive Bladder Cancer Scoring System Predicts Outcomes of Patients on Active Surveillance. *J Urol* 2023;210:763–70. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003639>.

[31] Soria F, Rosazza M, Livoti S, Moschini M, De Angelis M, Giudice F Del, et al. Clinical Validation of the Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Scoring System and Substratification Model Proposed by the International Bladder Cancer Group: A Multicenter Young Academic Urologists Urothelial Working Group Collaboration. *Eur Urol Oncol* 2024. <https://doi.org/10.1016/J.EUO.2024.06.004>.

[32] Kamat AM, Apolo AB, Babjuk M, Bivalacqua TJ, Black PC, Buckley R, et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Bladder Cancer: Recommendations From the Society for Immunotherapy of Cancer and the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol* 2023;41:5437–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00307>.

Tabella 1

Raccomandazioni attuali delle linee guida internazionali per l'utilizzo della PDD nel NMIBC

Linee guida	Raccomandazioni per l'utilizzo della PDD
European 2010 Consensus	Raccomandata per la TURB iniziale e per pazienti con citologia urinaria positiva ma cistoscopia a luce bianca negativa. Sconsigliata in caso di cistectomia o in contesti ambulatoriali con cistoscopia flessibile. Sottolineati i benefici nel rilevare CIS e tumori multifocali.
German S3 Guidelines	Raccomandata per pazienti con CIS noto o sospetto, enfatizzando il ruolo nel migliorare la completezza della resezione tumorale e ridurre i tassi di recidiva. Si consiglia un uso personalizzato in base al contesto clinico.
British NHS Guide	Non affronta specificamente la PDD, ma si concentra sull'ottimizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici e sull'integrazione delle tecnologie emergenti.
Danish "DaBlaCa" Guidelines	Raccomandata per la TURB iniziale per migliorare il rilevamento del CIS e garantire una resezione tumorale completa. Raccomandata anche per il primo follow-up dopo trattamento BCG e in caso di sospetto tumore di alto grado con cistoscopia e urografia TC normali.
French AFU Cancer Committee Guidelines	Raccomandata principalmente per la TURB iniziale per migliorare il rilevamento di CIS e altre lesioni non visibili, al fine di ottenere resezioni tumorali più complete e ridurre i rischi di recidiva.
Norwegian Guidelines	Raccomandata per migliorare la visualizzazione dei tumori durante la TURB, in particolare per rilevare il CIS e altre lesioni non visibili, contribuendo a una gestione più efficace del NMIBC.
American AUA/SUO Guidelines	Raccomandata al momento della TURB per migliorare il rilevamento tumorale e ridurre i tassi di recidiva. Notata per migliorare l'identificazione di lesioni sottili come il CIS, con considerazioni sui falsi positivi e sugli aggiustamenti nei tempi dopo terapia intravesicale.
Canadian Urological Association Guidelines	Raccomandata durante la TURB iniziale per migliorare il rilevamento tumorale e potenzialmente ridurre il rischio di recidiva, sottolineando il ruolo nel rilevare lesioni come il CIS non identificate dalla cistoscopia standard.

Figura 1

Raccomandazioni della Società Italiana di Urologia (SIU) per l'utilizzo della PDD nel NMIBC

TURB iniziale	Re-TURB	TURB per recidiva di malattia
Citologia positiva	In tutti i casi se non già eseguita nella TURB iniziale	Citologia positiva
Tumore multifocale		Tumore multifocale
Dimensione > 3 cm		Dimensione > 3 cm
Aspetti macroscopici atipici (tumori solidi o piatti)		Recidiva in pazienti ad alto rischio: - T1 - HG - CIS
		Pazienti a rischio intermedio/alto

Applicazioni aggiuntive:

- Valutazione della risposta del CIS al BCG a sei mesi

CON IL SUPPORTO NON CONDIZIONANTE DI

