

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Modalități de abordare în
managementul tumorilor vezicale
superficiale.

Doctorand **Mihály Zoltán Attila**

Conducător de doctorat **Prof. dr. Ioan Coman**

CUPRINS

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Tumorile vezicale: o problemă majoră de sănătate publică	3
2. Factori de diagnostic și prognostic la tumorile vezicale neinvazive	3
3. Diagnostic și tratament	3
4. Monitorizare postoperatorie	5
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	6
1. Ipoteza de lucru/obiective	6
2. Studiul 1 - Validarea valorii diagnostice a NMP 22 proteină de matrice nucleară în funcție de stadiul și gradul tumoral	7
3. Studiul 2 - Avantajele rezecției cu Holmium Laser în tumorile vezicale pediculate	11
4. Studiul 3 - Monitorizarea cromatografică al tratamentului cu epirubicină la pacienții cu tumori vezicale	13
5. Studiul 4 - Avantajele imunoterapiei intravezicale cu BCG doză înjumătățită în cancerul vezical superficial	16

Cuvinte cheie: tumoră vezicală superficială, NMP 22, rezecție laser holmium tumori vezicale, cromatografie de lichide epirubicină, imunoterapie intravezicală cu BCG

Tumorile vezicale: o problemă majoră de sănătate publică

Tumorile vezicale sunt reprezentate de un grup heterogen de tumori cu evoluție oncologică variabilă și imprevizibilă, cu o prevalență ridicată și cu scăderea dramatică a vârstei de apariție, cu un prognostic rezervat în cazul diagnosticului tardiv și tratamentului inadecvat.

O înțelegere aprofundată a epidemiologiei cancerului vezical poate ajuta la prevenirea și la depistarea precoce a bolii. În plus, bazat pe riscul de recurență și progresie tumorală se impune necesitatea sintezei epidemiologiei, stadializării, gradului tumoral și stratificarea riscului pentru a determina strategii terapeutice corespunzătoare fiecărei grupe de risc.

Factorii de risc cel mai bine documentați sunt fumatul și expunerea la agenți cancerigeni uroteliali ocupaționali. Ca și cost socio-economic, cancerul vezical superficial este considerat malignitatea cea mai costisitoare din momentul diagnosticului și până la deces, datorită ratei mari de recurență și numeroaselor reintervenții. Peste jumătate din cazuri recidivează și necesită repetate reintervenții.

1. Factori de diagnostic și prognostic la tumorile vezicale neinvazive.

Subtipurile patologice majore sunt reprezentate în proporție de peste 90% de carcinomul cu celule tranziționale, mult mai rar carcinomul cu celule scuamoase și adenocarcinomul. Recent au fost descrise subtipuri cu celule tranziționale cu importanță terapeutică și prognostică. Variantele în cuiburi și micropapilar sunt rezistente la tratamentul instilațional intravezical și necesită tratament agresiv timpuriu cu toate că se prezintă ca și superficiale. La acești pacienți cistectomia radicală poate reprezenta varianta optimă de tratament. Acest fapt s-a confirmat și la pacienții aflați în protocoalele noastre de urmărire și tratament unde subtipul în cuiburi a avut o evoluție ascunsă, în paralel cu imunoterapia intravezicală cu BCG.

2. Diagnostic și tratament

Tumorile vezicale evoluează de multe ori asimptomatic, chiar și în cazul hematuriei macroscopice examenul clinic de cele mai multe ori nu evidențiază nimic. Reevaluarea metodelor diagnostice cu accent pe metodele uzuale, evaluarea rolului și beneficiului acestora și orientarea spre rolul tot mai accentuat al biomarkerilor.

Deoarece majoritatea pacienților se prezintă cu hematurie macroscopică sau istoric de hematurie, investigațiile de primă intenție sunt cele imagistice, completate ulterior de citologia urinară, markeri tumorali, cistoscopie și rezecție endoscopică, radiografie reno-vezicală simplă. La cazuri selecționate se impun metode imagistice avansate de diagnostic pentru stabilirea extensiei

tumorale – urografie intravenoasă, tomografie computerizată, imagine prin rezonanță magnetică - , radiografie toracică.

Markerii tumorali urinari. În ultimele două decade au fost efectuate numeroase studii privind profilul genetic al pacienților cu tumori vezicale. S-au identificat astfel „grupe de pacienți cu risc” în funcție de prezența unor mutații la nivelul oncogenelor care controlează ciclul celular. Markerii tumorali urinari promiteau o valoare diagnostică crescută și o monitorizare relativ ușoară. Markerul urinar ales de noi ca obiect de studiu a fost NMP22 o proteină de matrice nucleară.

Cistoscopia și rezecția transuretrală. Cistoscopia reprezintă procedura ce permite vizualizarea în timp real a suprafeței vezicale, ce descrie localizarea, forma, dimensiunea, numărul formațiunilor tumorale, precum aspectul mucoasei netumorale, factori importanți de diagnostic și prognostic. În cele din urmă diagnosticul de tumoră vezicală este stabilit de cistoscopie și raportul histopatologic al țesutului rezecat. Obiectivele TUR-V sunt diagnostice: pentru a stabili corect stadiul și gradul tumoral; și terapeutic prin rezecția în strat profund a tuturor leziunilor vizibile.

Stadializarea tumorală. Formațiunile tumorale rezecate de la nivelul vezicii urinare sunt trimise separat la departamentul de anatomie patologică pentru gradare și stadializare tumorală. Excepție fac tumorile subcentimetrice unde se rezecă tumora împreună cu baza tumorii.

Cea mai recentă clasificare a leziunilor maligne vezicale a fost instituită în 2002 de către OMS și aprobată de către UICC (Union International Contre le Cancer). După evidențierea ecografică sau cistoscopică a formațiunilor tumorale se efectuează rezecția transuretrală a formațiunilor și în funcție de rezultatul examenului histopatologic și aspectul intraoperator sunt împărțiți în grupe de risc și urmează diferite protocoale de urmărire și tratament, conform tabelelor de risc EORTC – Organizația Europeană pentru Cercetare și Tratament al Cancerului și recent CUETO – Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico sunt utile pentru calcularea scorurilor de recurență și progresie tumorală.

Tratamentul adjuvant intravezical. Cu toate că la majoritatea tumorilor vezicale superficiale rezecția transuretrală corectă are viză de radicalitate, pentru scăderea riscului de recidivă și progresie tumorală este nevoie de un tratament adjuvant local intravezical, cu diferite medicamente citostatice sau imunostimulante având protocoale diferite de administrare.

Chemoterapia intravezicală peroperatorie. După efectuarea TUR-V persistă un risc semnificativ pentru tumoră reziduală. Pentru a diminua în continuare șansa recidivei tumorale se efectuează ca și standard în Ghidurile Asociației Europene de Urologie instilația chemoterapeutică intravezicală peroperatorie.

Imunoterapia intravezicală cu Bacillus Calmette-Guerin. În prezent, imunoterapia intravezicală cu Bacilul Calmette Guerin BCG este cea mai eficientă metodă de prevenire a recidivei

tumorale și singura în măsură să prevină progresia tumorală. Cu toate că instilațiile cu BCG sunt un tratament foarte eficient, nu trebuie administrat la toți pacienții cu tumori vezicale superficiale datorită toxicității ridicate a produsului și numeroaselor efecte adverse. În cele din urmă decizia utilizării BCG depinde de riscul de recurență și de progresie propriu fiecărui pacient.

4. Monitorizare postoperatorie.

Pacienții cu tumori vezicale superficiale, datorită riscului de recidivă și progresie necesită o monitorizare postoperatorie riguroasă și individualizată în funcție de categoria de risc.

Recomandările formulate de diferitele ghiduri de practică urologică se bazează pe experiențe retrospective. Detectarea precoce a recidivelor agresive și invazive este esențială, pentru că orice întârziere duce la scăderea dramatică a șansei de vindecare. Un factor de prognostic foarte important este situația găsită la cistoscopia de 3 luni de la rezecția transuretrală, de aceea prima cistoscopie se efectuează la 3 luni postoperator la toate categoriile de pacienți cu tumori vezicale superficiale.

Considerente generale.

Povoara cancerului vezical poate fi redus prin implementarea unor strategii:

- **Prevenție-** factorii ocupaționali nu sunt în totalitate expuși și nu există protocoale internaționale menite să vizeze riscul expunerii. Nici caracterul nociv al fumatului nu este și nu va fi înțeles de către indivizi, dar cel puțin la pacienții care au deja tumori vezicale să se încerce conștientizarea gravității problemei și prin renunțarea la fumat să putem întârzia momentul recidivei tumorale.

- **Diagnostic precoce-** gradul de conștientizare a simptomatologiei tumorilor vezicale este esențial. Hematuria ca prim simptom este deseori subestimat. Este nevoie de campanii publicitare, de informare a populației, și nu în ultimul rând a medicilor de familie cu și despre cancerul vezical asemănător campaniilor cu privire la patologii ca și cancerul de prostata, de sân sau de col uterin.

- **Intervenție activă în evoluția naturală a bolii-** prin protocoale internaționale standardizate care să permită urologului o abordare corectă pentru un diagnostic corect, stadializare adecvată, intervenții precoce și corecte înainte ca aceste tumori superficiale să progreseze spre o afecțiune agresivă ce pune viața în pericol.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective

Abordarea, diagnosticul și tratamentul tumorilor vezicale sunt entități bine definite și standardizate de Ghidurile Asociației Europene de Urologie, revizuite anual pe baza cunoștințelor existente precum a studiilor și meta analizelor publicate. **Evaluarea** pacientului cu hematurie macroscopică, suspect de tumoră vezicală, urmat de **rezeția transuretrală** și tratamentul instilațional intravezical **peroperator** și adjuvant, precum **imunoterapia intravezicală cu Bacillus Calmette-Guerin** au rolul de prevenție a recidivei și a progresiei tumorale.

Obiectivele tezei au fost:

- evaluare sensibilității și specificității markerului tumoral urinar NMP 22, ca metodă de diagnostic și monitorizare a pacienților cu tumori vezicale superficiale pentru a scădea frecvența cistoscopiilor
- introducerea laserului holmium ca sursă alternativă de energie pentru rezeția în bloc a specimenelor tumorale și a ablației laser a tumorilor papilare recurente
- monitorizarea cromatografică a absorbției sistemice a chemoterapeuticelor administrate intravezical peroperator
- inițierea imunoterapiei instilaționale intravezicale și modularea dozelor pentru o toleranță și aderență mai bună la tratament, precum pentru reducerea efectelor adverse și nu în ultimul rând a costului de tratament, suportat în întregime de pacient

Studiu 1. - Evaluarea valorii diagnostice a proteinei de matrice nucleară NMP 22 în funcție de stadiul și gradul tumoral

Introducere

Numeroși markeri tumorali au fost testați pentru diagnosticul și monitorizarea tumorilor vezicale. Markerul NMP-22 prezintă nivelul urinar al proteinei NUMA, ce este o proteină de matrice nucleară implicată în proliferarea celulară prin interferarea cu transmiterea informației genetice și stimularea aderenței celulare și un important regulator al mitozei celulare. În celulele tumorale datorită numărului ridicat al mitozelor NMP 22 este eliberat din celule în cantități detectabile.

Obiective

Scopul acestui studiu a fost validarea sensibilității și specificității markerului tumoral urinar NMP22® BladderChek® în grupul nostru de pacienți cu tumori vezicale în funcție de stadiul și gradul tumoral, pentru a identifica categoria de pacienți care ar putea beneficia de acest test neinvaziv în protocolul de diagnostic și de monitorizare.

Material și metodă

S-au recoltat probe de urină de la 266 pacienți cu suspiciune imagistică de tumoră vezicală pentru a efectua testul cu NMP22® BladderChek®. Nivelul NMP 22 a fost măsurat printr-un flux test calitativ imunocromatografic lateral, cu o valoare "cut-off" de 10 U/ml. În continuare pacienții cu tumori vezicale au fost supuși cistoscopiei și rezecției transuretrale a vezicii (TUR-V). Gradarea histologică s-a realizat în conformitate cu sistemul OMS 1973 de gradare, iar stadializarea tumorală conform clasificării TNM 2009 al tumorilor vezicale, urmând a fi corelate cu rezultatele testelor.

Analiza statistică

Variabilele cantitative au fost sumarizate prin utilizarea mediei și a deviației pentru datele care s-au dovedit a fi normal distribuite; în caz contrar s-a utilizat mediana și respectiv prima și a treia cvartilă (Q1, Q3). Variabilele calitative au fost sumarizate ca procent și intervalul de confidență de 95% asociat, interval obținut prin aplicarea unei formule optimizate asemănătoare cu cea prezentată în. Testul Mann-Whitney a fost aplicat pentru a compara grupuri diferite în cazul în care variabilele cantitative s-au dovedit a nu fi normal distribuite. Testul Z pentru proporții a fost aplicat pentru a compara două grupuri.

Rezultate

Un eșantion de 265 pacienți au fost incluși în studiu; 35 femei (13%, 95%CI [9; 18]) și 230 bărbați (87%, 95%CI [82; 91]). Procentul subiecților de gen feminin incluse în studiu a fost semnificativ mai mic în comparație cu procentul subiecților de gen masculin (Statistica Z = 35,82, p < 0,0001). Mediana vârstei subiecților incluși în studiu a fost de 66 ani (intervalul de variație [56; 72]).

Tabel I. Evaluarea NMP22 ca test diagnostic: întregul eșantion

	Tumor +	Tumor -	Total
NMP22+	149	0	149
NMP22-	88	27	115
Total	238	27	265

Acuratețea = 0.667 [0.636; 0.667]; Rata clasificării greșite = 0.333 [0.333; 0.364]

Sensibilitatea = 0.629 [0.612; 0.629]; Specificitatea = 1 [0.851; 1];

Valoarea predictivă pozitivă = 1 [0.973; 1]; Valoarea predictivă negativă = 0.235 [0.200; 0.235]

Indice Youden = 0.629 [0.463; 0.629]; Numărul necesar a fi diagnosticat = 1.591 [1.591; 2.161]

Tabel II. Evaluarea NMP22 ca test diagnostic: în funcție de invazia tumorală

pT1	Tum	Tu	T
	or+	mor-	otal
NMP22+	41	0	1
NMP22-	40	27	7
Total	81	27	08

AC = 0.630 [0.560; 0.630]; MCR = 0.370 [0.370; 0.440];
 Se = 0.506 [0.460; 0.506]; Sp = 1 [0.860; 1];
 PPV = 1 [0.908; 1]; NPV = 0.403 [0.347; 0.403];
 YJ = 0.506 [0.320; 0.506]; NND= 1.976 [1.976; 3.129]

pT2	Tum	Tu	T
	or+	mor-	otal
NMP22+	28	0	8
NMP22-	9	27	6
Total	37	27	4

AC = 0.878 [0.785; 0.878]; MCR = 0.122 [0.122; 0.215];
 Se = 0.757 [0.663; 0.757]; Sp = 1 [0.907; 1];
 PPV = 1 [0.877; 1]; NPV = 0.804 [0.729; 0.804];
 YJ = 0.757 [0.570; 0.757]; NND = 1.321 [1.321; 1.754]

pT3	Tum	Tu	T
	or+	mor-	otal
NMP22+	30	0	0
NMP22-	9	27	9
Total	32	27	9

AC = 0.864 [0.760; 0.864]; MCR = 0.136 [0.136; 0.136]

pT4	Tum	Tu	T
	or+	mor-	otal
NMP22+	7	0	7
NMP22-	5	27	2
Total	12	27	9

AC = 0.872 [0.732; 0.872]; MCR = 0.128 [0.128; 0.128]

0.240];
 Se = 0.769 [0.682; 0.769]; Sp = 1 [0.874; 1];
 PPV = 1 [0.874; 1]; NPV = 0.750 [0.655; 0.750];
 YJ = 0.769 [0.556; 0.769]; NND = 1.300 [1.300;
 1.800]

0.268];
 Se = 0.583 [0.356; 0.583]; Sp = 1 [0.899; 1];
 PPV = 1 [0.610; 1]; NPV = 0.844 [0.758; 0.844];
 YJ = 0.583 [0.254; 0.583]; NND = 1.714 [1.714;
 3.930]

pTa	Tum or+	Tu mor-	T otal
NMP22+	43	0	43
NMP22-	32	27	59
Total	75	27	102

AC = 0.686 [0.613; 0.686]; MCR = 0.314 [0.314;
 0.387];
 Se = 0.573 [0.523; 0.573]; Sp = 1 [0.861; 1];
 PPV = 1 [0.973; 1]; NPV = 0.458 [0.394; 0.458];
 YJ = 0.573 [0.384; 0.573];
 NND = 1.744 [1.744; 2.602]

Acuratețea = AC; Rata clasificării greșite = MCR;
 Sensibilitatea = Se; Specificitatea = Sp; Valoarea
 predictivă pozitivă = PPV; Valoarea predictivă
 negativă = PNV; Indice Youden = YJ; Număr necesar a
 fi diagnosticat = NND; pTa: Non-invasive papillary
 carcinoma; pT1: Tumor invades subepithelial
 connective tissue; pT2: Tumor invades muscularis;
 pT3: Tumor invades perivesical tissue; pT4: Tumor
 invades adjacent organs

Tabel III. Evaluarea NMP22 ca test diagnostic: în funcție de gradul de diferențiere tumorală.

Grade1	Tum or+	Tu mor-	T otal
NMP22= poz	67	0	67
NMP22= neg	51	27	78
Total	118	27	145

AC = 0.648 [0.595; 0.648]; MCR = 0.352 [0.352;
 0.405];
 Se = 0.568 [0.535; 0.568]; Sp = 1 [0.856; 1];
 PPV = 1 [0.942; 1]; NPV = 0.346 [0.296; 0.345];
 YJ = 0.568 [0.391; 0.568]; NND = 1.761 [1.761;
 2.559]

Grade2	Tu mor+	Tu mor-	T otal
NMP22=poz	34	0	34
NMP22=neg	21	27	48
Total	55	27	82

AC = 0.744 [0.655; 0.744]; MCR = 0.256 [0.256;
 0.345];
 Se = 0.618 [0.552; 0.345]; Sp = 1 [0.865; 1];
 PPV = 1 [0.893; 1]; NPV = 0.563 [0.487; 0.563];
 YJ = 0.618 [0.418; 0.618]; NND = 1.618 [1.618;
 2.394];

Grade3	Tum	Tu	T
--------	-----	----	---

Undifferenti	Tu	Tu	T
--------------	----	----	---

	or+	mor-	otal	ated	mor+	mor-	otal
NMP22= poz	46	0	6	NMP22=poz	4	0	4
NMP22= neg	14	27	1	NMP22=neg	2	27	9
Total	60	27	7	Total	6	27	3
AC = 0.839 [0.756; 0.839]; MCR = 0.161 [0.161; 0.244]; Se = 0.767 [0.707; 0.767]; Sp = 1 [0.867; 1]; PPV = 1 [0.922; 1]; NPV = 0.659 [0.571; 0.659]; YJ = 0.767 [0.574; 0.767]; NND = 1.304 [1.304; 1.743];				AC = 0.939 [0.805; 0.939]; MCR = 0.061 [0.061; 0.195]; Se = 0.667 [0.296; 0.667]; Sp = 1 [0.918; 1]; PPV = 1 [0.444 1]; NPV = 0.931 [0.854; 0.931]; YJ = 0.667 [0.213; 0.667]; NND = 1.500 [1.500; 4.689]			

Overall Fraction Correct = AC; Miss-classification rate = MCR; Sensibility = Se; Specificity = Sp;

Positive predictive value = PPV; Negative predictive value = PNV; Youden's J = YJ;

Number needed to diagnose = NND;

Grade1: well differentiated; Grade2: moderately differentiated; Grade3: poorly differentiated; Grade4: Undifferentiated

Concluzii

Rezultatele demonstrează că NMP22® BladderChek® este o metodă ușor de aplicat, cu obținerea rezultatului în 30 de minute. Totuși, în cancerul vezical superficial non musculo invaziv demonstrează o sensibilitate și specificitate săracă, pentru aceasta, nu poate fi recomandat pentru screeningul sau monitorizarea tumorilor vezicale în practica medicală de rutină.

Pacienții care se prezintă direct cu fenotip invaziv sau progresează spre boală invazivă pe perioada monitorizării ar putea beneficia de NMP22® BladderChek® test.

În prezent, nici un singur marker nu ne poate ghida în monitorizarea postoperatorie și nu poate contribui la scăderea frecvenței cistoscopiilor.

Studiu 2. - Tratamentul transuretral cu laser Holmium a tumorilor vezicale superficiale.

Introducere

Rezecția transuretrală a formațiunilor tumorale vezicale este procedura gold standard de tratament și stadializare diagnostică, dar există evidențe ce arată o rată destul de ridicată a recidivelor după rezecția inițială ce diferă de la o instituție la alta. Experiența și îndemânarea chirurgului sunt esențiale pentru siguranța și corectitudinea transuretrorezecției, dar unele modificări tehnice sau procedurale ar putea avea, de asemenea, un impact asupra rezultatelor.

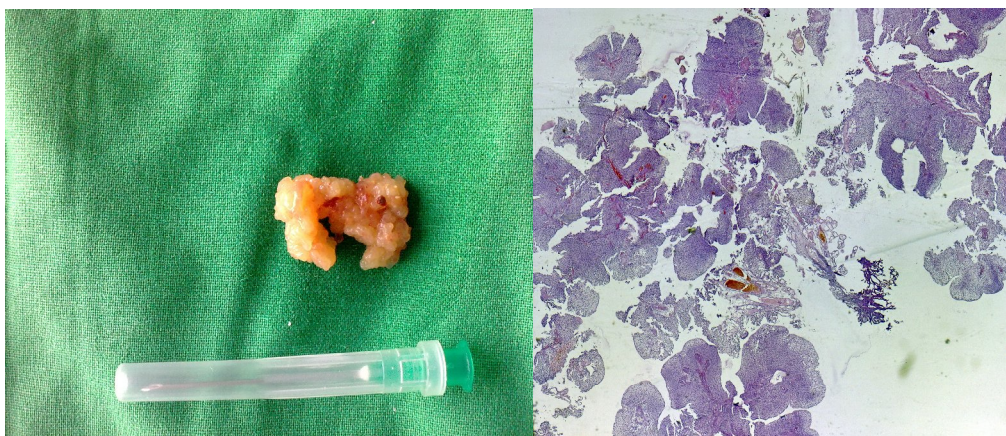
Material și metodă

Având în dotare un Laser Holmium Vers Pulse de 100 W , la un lot restrâns și bine selectat de pacienți cu tumori superficiale, pediculate și nu foarte voluminoase, am efectuat după obținerea consimțământului informat, ablatia laser sau rezecția en bloc a formațiunilor tumorale.

Rezultate

La primul lot, vaporizarea laser a permis ablația formațiunilor de 2,5 cm diametru. Sângerarea intraoperatorie a fost nesensibilă. Nu s-a declanșat reflexul obturator.

La al doilea lot de pacienți dimensiunea formațiunilor rezecate a fost între 0,8 și 4 cm. Rezecția s-a efectuat în condiții de siguranță, fără sângerare vizibilă și fără apariția reflexului obturator. Formațiunile tumorale au fost extrase întregi, fără fragmentare. Patul tumorii a fost rezecat cu ansa de rezecție și trimis separat la examen histopatologic.



Aspectul macroscopic (imaginea din stanga) si cel microscopic (imaginea din dreapta) al unei formațiuni rezecate cu laserul holmium.

Concluzii

Ablația laser holmium a tumorilor papilare superficiale recidivate este o metodă fezabilă cu sângerare și disconfort redus și ar putea fi utilizat în anestezie locală, fără cateterizare în condiții de ambulator.

Rezecția laser holmium a formațiunilor tumorale pediculate este posibilă în limite de siguranță. Nu declanșează reflexul obturator. Țesutul tumoral obținut permite un diagnostic histopatologic de calitate.

Studiu 3. MONITORIZAREA CROMATOGRAFICĂ A EPIRUBICINEI LA PACIENȚII CU TUMORI VEZICALE

Introducere.

Epirubicina este un antibiotic din clasa antraciclinelor cu un puternic efect antitumoral utilizat în terapia adjuvantă și neoadjuvantă în tumorile vezicale infiltrative precum ca și tratament instilațional intravezical în tumorile vezicale superficiale.

Obiective: Evaluarea cromatografiei de lichide de înaltă performanță (HPLC) cu detectori UV și în fluorescență pentru monitorizarea Epirubicinei din serul pacienților după administrare intravenoasă și detectarea eventualei reabsorbții sistemice a Epirubicinei administrate intravezical.

Material și metodă

Echipamente utilizate

Cromatograf de lichide de înaltă performanță JASCO – 980, Echipament SPE – Phenomenex, echipament de extracție în fază solidă cu 12 canale, echipat cu pompă de vacuum și cartușe PolySpher RP18-Cat, **Spectrometru UV-Vis UNICAM UV 4**

Ser recoltat la diferite intervale de timp de la administrarea intravenoasă sau intravezicală de Epirubicina.

Rezultate

Curba de calibrare pentru detecția în UV a fost obținută pe baza a 6 puncte, obținându-se un răspuns liniar (coeficientul de corelație r având o valoare peste 0,99). Limita de detecție (LD) obținută a fost de 0,005 mg/mL, iar cea de cuantificare (LQ) de 0,01 mg/mL. Cromatograma epirubicinei reprezintă profilul caracteristic al epirubicinei obținută din antibioticul administrat.

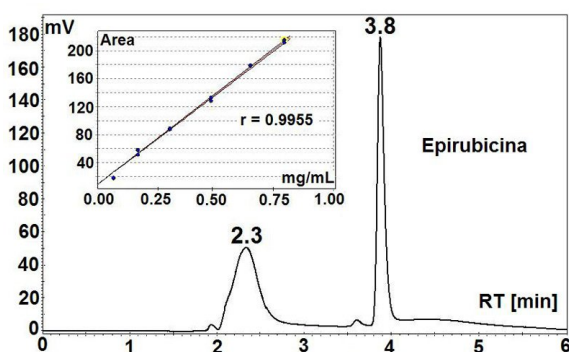
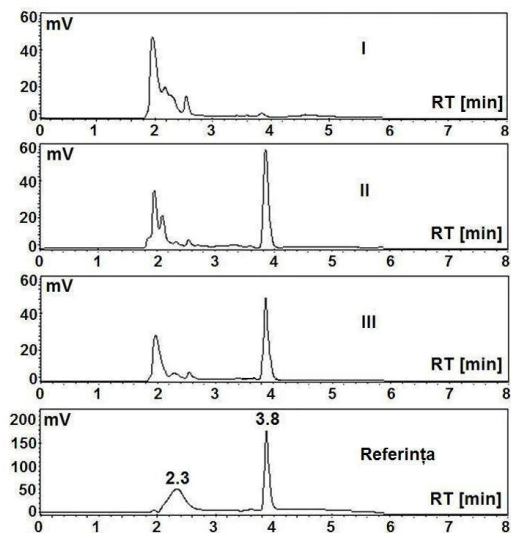


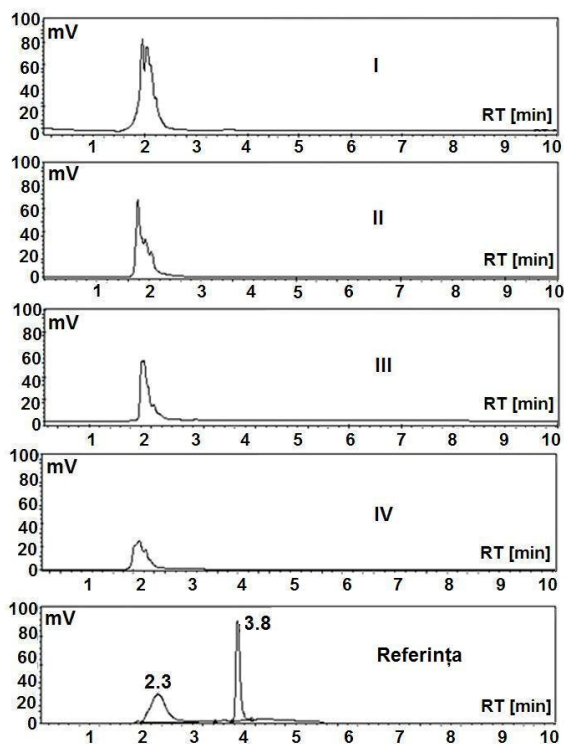
Fig.14. Cromatogramă HPLC-UV a epirubicinei (c = 0,8 mg/mL) și curba de calibrare (r = 0,9955; limita de detecție LD ≤ 0,005 mg/mL; LQ = 0,01 mg/mL).

Cromatogramele probelor de ser obținute de la pacienții tratați intravenos indică prezența epirubicinei în serul analizat cu o scădere rapidă a concentrației plasmatice la 2 ore după administrare.



Cromatograma HPLC-UV a probelor de ser provenite de la pacienții cu administrare intravenoasă a epirubicinei: proba I (recoltare înainte de administrare), proba II (recoltare la o oră de la administrare), proba III (recoltare la 2 ore de la administrare).

Cromatogramele probelor de ser obținute de la pacienții după administrare intravezicală de Epirubicină **nu** indică prezența epirubicinei în serul analizat la o limită de detecție de $LD \leq 0,005$ mg/mL. Ca urmare nivelul reabsorbției sistemice după administrare intravezicală de 50 mg Epirubicină este inexistentă sau mai mică de 0,005mg/ml.



Cromatograma HPLC-UV a probelor de ser provenite de la pacienții cu administrare intravezică a epirubicinei: proba I (recoltare înainte de administrare), proba II (recoltare la o oră de la administrare), proba III (recoltare la 2 ore de la administrare), proba IV (recoltare la 10 ore de la administrare).

Concluzii

Rezultatele obținute sugerează utilitatea aplicării metodei HPLC la monitorizarea metabolizării epirubicinei, ce permite ajustarea administrării dozelor de epirubicină și implicit o sporire a eficienței tratamentului antitumoral.

Epirubicina nu a fost detectată prin metoda HPLC în probele prelevate de la pacienți cu administrare intravezică. Administrarea intravezică trebuie efectuată sub rezerva reabsorbției sistemice de substanță activă, ce urmează a fi cuantificată.

Studiu 4. Imunoterapia intravezicală cu Bacillus Calmette-Guerin doză înjumătățită în cancerul vezical superficial.

Introducere

Imunoterapia intravezicală cu BCG este considerată terapia de elecție în cazul tumorilor vezicale superficiale cu risc înalt și intermediar.

Obiective

Studiul și-a propus să evalueze eficacitatea instilației cu BCG jumătate doză în prevenirea sau întârzierea progresiei bolii și recidivei tumorale.

Material și metode

Au fost incluși în studiu 23 de pacienți de sex masculin cu tumori vezicale neinvazive în stratul muscular cu risc intermediar și înalt, care au primit tratament adjuvant intravezical cu BCG după un TUR-V maximal și o instilație peroperatorie cu 50 mg de Epirubicin. Imunoterapia cu BCG s-a inițiat la un interval de 6 săptămâni de la rezecția transuretrală. Doza standard a fost împărțită în două, din considerente toxice și financiare. Tratamentul instilațional de menținere s-a bazat pe protocolul Southwest Oncology Group (SWOG) de șase instilații săptămânale, urmat de trei instilații săptămânale la 3 și la 6 luni, continuând cu trei instilații săptămânale la 6 luni timp de 3 ani de la inducție. Pacienții au semnat consimțământul informat, au primit broșuri cu descrierea completă a medicamentului. Au fost informați despre posibilele efecte secundare, despre recunoașterea lor precoce și au fost educați cu privire la comportamentul postinstilațional.

Rezultate

În baze unei perioade de urmărire de 29 de luni, cu o medie de 29.17 ± 18.88 mo, nu s-au înregistrat pacienți BCG-refractari (progresie în stadiu sau grad la 3 luni după primul ciclu de BCG) și nici rezistenți la BCG (recurență sau persistență tumorală la 3 luni după ciclul de inducție). La un an nici un pacient nu a prezentat recidivă sau progresie tumorală. Nici un pacient cu instilații intravezicale cu BCG nu a întrerupt și nu a renunțat la tratament din cauza toxicității BCG. Un singur pacient a prezentat recidivă la 13 luni cu subtipul tumoral „în cuiburi” dezvoltat submucos, periorificial.

Concluzii.

Imunoterapia instilațională de menținere cu doză înjumătățită de Bacil Calmette-Guerin s-a dovedit eficientă. Nu a fost nevoie de întreruperea instilațiilor BCG pentru motive de toxicitate. Primul pas spre îmbunătățirea complinței este de a convinge medicul urolog și oncolog de eficacitatea imunoterapiei intravezicale cu BCG în lupta cu cancerul vezical.

Doza înjumătățită s-a dovedit eficientă atât în prevenirea recurenței cât și a progresiei tumorale prin eradicarea bolii, inhibarea recurenței tumorale, prevenirea progresiei tumorale și prelungirea supraviețuirii.

The management modalities of non muscle invasive bladder cancer.

1. Bladder tumors: a major public health issue

Bladder tumors are represented by a heterogeneous group of tumors with variable and unpredictable oncological evolution, with a high prevalence and dramatic decrease in the age of occurrence, with a poor prognosis in the case of late diagnosis and inadequate treatment.

A thorough understanding of bladder cancer epidemiology may help in the prevention and early detection of the disease. In addition, based on the risk of tumor recurrence and development, the synthesis of epidemiology, staging, tumor grading and risk stratification are required to determine therapy strategies for each risk group.

The best documented risk factors are smoking and exposure to industry-related urothelial carcinogens. As social-economic cost, superficial bladder cancer is considered the most expensive malignancy as of the diagnosis until death, due to high rate of recurrence and many re-interventions. Over half of the cases relapse and require repeated re-interventions.

2. Diagnostic and prognosis factors in non-invasive bladder tumors.

Major pathological subtypes are represented in over 90% cases by transitional cell carcinoma, more rarely by squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Recently, transitional cell subtypes with therapeutic and prognostic importance have been described. The cell nest and micropapillary variations are resistant to intra-vesical instillation treatment and they require aggressive early treatment, although they are presented as superficial. In these patients, radical cystectomy may be the best treatment option. This was also confirmed in the patients included in our follow-up and treatment protocols, where the subtype in cell nest had a hidden evolution, in parallel with intra-vesical BCG immunotherapy.

3. Diagnosis and treatment

Often, bladder tumors develop asymptotically; even in the case of macroscopic hematuria, the clinical examination often does not show anything. The reassessment of diagnosis methods, with a focus on the usual methods, the evaluation of their role and benefit, and the orientation to the growing role of biomarkers.

As most patients come with macroscopic hematuria or a history of hematuria, the first-line investigations are the imaging investigations, later completed by urinary cytology, tumor markers, cystoscopy and endoscopic resection, simple renal-bladder x-ray. In the selected cases, advanced diagnosis imaging methods are required to determine tumor extension - intravenous urography, computed tomography, magnetic resonance imaging - chest x-ray.

Urinary tumor markers. In the last two decades, various studies on the genetic profile of patients with bladder tumors were made. This way, "risk patient groups" were identified according to the presence of some mutations in the oncogenes that control the cell cycle. The urinary tumor markers promised increased diagnosis value and relatively easy monitoring. The urinary marker that we chose as the object of our study was NMP22, a nuclear matrix protein.

Cystoscopy and transurethral resection. Cystoscopy is the procedure that allows real-time viewing of the bladder area, which describes the location, shape, size, number of tumors, and the aspect of the non-tumorous mucous, important diagnosis and prognosis factors. Finally, the diagnosis of bladder tumor is determined by cystoscopy and histopathology report of the resected tissue. TUR-V objectives are for diagnosis: to establish correctly the tumor stage and grade; and treatment, by resection in the deep layer of all visible lesions.

Tumor staging. The tumors resected from the bladder are sent separately to the department of pathology for tumor grading and staging. The exceptions are the subcentimeter tumors, where the tumor is resected along with the tumor base.

The latest classification of bladder malignant lesions was established in 2002 by WHO and approved by the UICC (Union International Contre le Cancer). After the tumors are shown in ultrasound or cystoscopy, the transurethral resection of the tumors is performed, and depending on the histopathological examination and the intraoperative aspect, these are divided into different risk groups and follow various monitoring and treatment protocols according to the risk tables of EORTC - European Organization for the Research and Treatment of Cancer and recently CUETO - Club Oncologico Espanol de Tratamiento Urologico, which are useful to calculate the scores of tumor recurrence and development.

Intra-vesical adjuvant therapy. Although for the majority of superficial bladder tumors the correct transurethral resection is radical, to decrease the risk of tumor recurrence and development, a local adjuvant intra-vesical treatment is required, with various chemotherapy medicines or immunostimulators with different protocols of administration.

Per-operative intra-vesical chemotherapy. After TUR-V is performed, a significant risk for residual tumor still remains. To further diminish the chance of tumor recurrence, per-operative intra-vesical chemotherapy instillation is performed as standard in the guidelines of the European Association of Urology.

Intra-vesical immunotherapy with Calmette-Guerin bacillus. Currently, intra-vesical immunotherapy with Calmette-Guerin BCG bacillus is the most effective method for the prevention of tumor recurrence and the only one able to prevent tumor development. Although BCG instillations are a very effective treatment, it should not be administered to all patients with superficial bladder tumors due to the high toxicity of the product and many side effects. Ultimately, the decision to use BCG depends on the risk of recurrence and development specific to each patient.

4. Postoperative monitoring.

Because of the risk of recurrence and development, patients with superficial bladder tumors require careful postoperative and individualized monitoring according to the risk category.

The recommendations of various urological practice guidelines are based on retrospective experiences. Early detection of aggressive and invasive recurrences is crucial because any delay leads dramatically to the decrease of the cure chance. A very important prognosis factor is the situation found in the cystoscopy of 3 months after transurethral resection, this is why the first cystoscopy is performed 3 months postoperatively in all categories of patients with superficial bladder tumors.

General considerations.

The burden of the bladder cancer may be reduced by implementing some strategies:

- **Prevention** - occupational factors are not entirely exposed and there are no international protocols designed to target the risk of exposure. The harmful character of smoking is not and will not be understood by individuals, but at least in patients who already have bladder tumors, it is important to try to make them aware of the seriousness the problem and by quitting smoking to delay the moment of tumor recurrence.

- **Early diagnosis** - the awareness of symptoms of bladder tumors is essential. Hematuria as first symptom is often underestimated. We need to have publicity, information campaigns for the population, and last but not least, information of the family physicians about bladder cancer, similar to the campaigns as prostate, breast or cervix cancer.

- **Active intervention in the natural evolution of the disease** - by international standard protocols allowing the urologist to have a correct approach for diagnosis, adequate staging, early and correct intervention before these superficial tumors develop towards a life-threatening disease.

Study 1

Validation of the Diagnostic Value of Nuclear Matrix Protein 22 Depending on Tumoral Stage and Grade

Introduction: Cystoscopy is the standard investigation for diagnosis and monitoring of bladder tumors allowing the physician to visualize the bladder wall directly. For the urological practice, considering the amount of follow-up cystoscopies, especially urine markers for recurrent disease would be useful. NMP-22 marker shows the urinary level of NUMA protein which is a nuclear matrix protein involved in cell proliferation by interfering with the transmission of genetic information and stimulating cell adhesion [3]. NMP22 is a nuclear matrix protein and is an important regulator of mitosis. In tumour cells, the nuclear mitotic apparatus is elevated and NMP22 is released from cells in detectable levels. Papers published so far recommends further studies with careful patient selection to identify the patient population that might benefit from the NMP22® BladderChek® test.

Objective: The aim of the present study was to assess the sensitivity and specificity of the NMP22® BladderChek® test in our group of patients with urothelial bladder cancer, according to the tumoral stage and grade and to identify the patient categories that might benefit from the NMP22® BladderChek® test.

Material and Method: Voided urine samples from 266 patients with imagistic suspicion of bladder cancer were collected to perform the NMP22® BladderChek® test. The nuclear matrix protein 22 (NMP22) levels were measured by a lateral flow immunochromatographic qualitative assay, using 10 U/ml as the cut-off value. This is a relatively simple test that is carried out by pipetting four drops of urine harvested 2 hours before. All these patients with bladder cancer suspicion underwent transurethral resection of bladder tumors (TUR-BT) followed by histological grading according to 1973 WHO grading and tumor staging in accordance with 2009 TNM classification of urinary bladder cancer.

Statistical Analysis

Quantitative variables were summarized as mean and standard deviation for normal distributed data; otherwise the median and 25th (Q1) and 75th (Q3) percentiles were reported. Qualitative variables were summarized using percentages and associated 95% confidence intervals computed using formula similar with the methods presented by Jäntschi and Bolboacă [8,9]. Mann-Whitney test was applied to compare different groups whenever variables were not normal distributed. Ztest for two proportions was applied for comparing two groups.

Taking the NMP22 as a diagnosis test a series of statistical parameters were computed on 2×2 contingency table along with associated 95% confidence interval: overall fraction correct (accuracy, AC), miss-classification rate (probability of a wrong classification as positive of negative cases, MCR), sensibility (Se), specificity (Sp), positive and negative predictive values (PPV, NPV), Youden's index (YI, difference between the true positive rate and the false positive rate; take values in the range [-1; +1]; a perfect test will have a value of +1), and number needed to diagnose (NND, number of patients that need to be examined in order to correctly detect one person with the disease).

A sample of 265 patients were included in the study; 35 women (13%, 95%CI [9; 18]) and 230 men (87%, 95%CI [82; 91]). The percentage of women included in the sample was significantly lower compared to the percentage of men (Z-test: Statistics = 35.82, p < 0.0001). The median of age for the whole sample was 66 years (interquartile range [56; 72]), with a value of 65.5 years for female (interquartile range [55.3; 72.5]) and of 66 years for male (interquartile range [56; 72]).

Classification of tumors according to the deep of invasion is presented in Table 1 while tumor grading according to gender is presented in Table 2.

Table 1. Tumor's classification according to the deep of invasion

Class	Female: n (% [95%CI])	Male: n (%[95%CI])	Z-test (p)
pTa	12 (43 [25; 64])	64 (30 [24; 37])	1.3163 (0.1881)
pT1	9 (32 [14; 53])	72 (34 [28; 41])	-0.2127 (0.8315)
pT2	4 (14 [4; 32])	33 (16 [11; 21])	-0.2846 (0.7760)
pT3	3 (11 [4; 28])	29 (14 [10; 19])	-0.4703 (0.6382)
pT4	0 (0 [0; 11])	12 (6 [3; 10])	-3.6310 (0.0003)

95%CI = 95% confidence interval;

pTa: Non-invasive papillary carcinoma; pT1: Tumor invades subepithelial connective tissue;

pT2: Tumor invades muscularis; pT3: Tumor invades perivesical tissue; pT4: Tumor invades adjacent organs

Table 2. Tumor grading according with gender

Tumor grading	Female: n (% [95%CI])	Male: n (% [95%CI])	Z-test (p-value)
Well differentiated	19 (68 [47; 87])	99 (48 [41; 55])	2.1115 (0.0347)
Moderately differentiated	6 (21 [7; 39])	48 (23 [17; 29])	-0.2430 (0.8080)
Poorly differentiated	3 (11 [4; 28])	56 (27 [21; 34])	-2.4001 (0.0164)
Undifferentiated	0 (0 [0; 11])	5 (2 [1; 5])	-2.0122 (0.0442)

95%CI = 95% confidence interval

Table 5. NMP22 diagnostic test assessment: whole sample

	Tumor +	Tumor -	Total
NMP22+	149	0	149
NMP22-	88	27	115
Total	238	27	265

Overall Fraction Correct = 0.667 [0.636; 0.667]

Miss-classification rate = 0.333 [0.333; 0.364]

Sensibility = 0.629 [0.612; 0.629]

Specificity = 1 [0.851; 1]

Positive predictive value = 1 [0.973; 1]

Negative predictive value = 0.235 [0.200; 0.235]

Youden's J = 0.629 [0.463; 0.629]

Number needed to diagnose = 1.591 [1.591; 2.161]

Table 6. NMP22 diagnostic test assessment: tumor invasion

pT1	Tumor+	Tumor-	Total
NMP22+	41	0	41
NMP22-	40	27	67
Total	81	27	108

AC = 0.630 [0.560; 0.630]; MCR = 0.370 [0.370; 0.440];
 Se = 0.506 [0.460; 0.506]; Sp = 1 [0.860; 1];
 PPV = 1 [0.908; 1]; NPV = 0.403 [0.347; 0.403];
 YJ = 0.506 [0.320; 0.506]; NND = 1.976 [1.976; 3.129]

pT2	Tumor+	Tumor-	Total
NMP22+	28	0	28
NMP22-	9	27	36
Total	37	27	64

AC = 0.878 [0.785; 0.878]; MCR = 0.122 [0.122; 0.215];
 Se = 0.757 [0.663; 0.757]; Sp = 1 [0.907; 1];
 PPV = 1 [0.877; 1]; NPV = 0.804 [0.729; 0.804];
 YJ = 0.757 [0.570; 0.757]; NND = 1.321 [1.321; 1.754]

pT3	Tumor+	Tumor-	Total
NMP22+	30	0	30
NMP22-	9	27	29
Total	32	27	59

AC = 0.864 [0.760; 0.864]; MCR = 0.136 [0.136; 0.240];
 Se = 0.769 [0.682; 0.769]; Sp = 1 [0.874; 1];
 PPV = 1 [0.874; 1]; NPV = 0.750 [0.655; 0.750];
 YJ = 0.769 [0.556; 0.769]; NND = 1.300 [1.300; 1.800]

pT4	Tumor+	Tumor-	Total
NMP22+	7	0	7
NMP22-	5	27	32
Total	12	27	39

AC = 0.872 [0.732; 0.872]; MCR = 0.128 [0.128; 0.268];
 Se = 0.583 [0.356; 0.583]; Sp = 1 [0.899; 1];
 PPV = 1 [0.610; 1]; NPV = 0.844 [0.758; 0.844];
 YJ = 0.583 [0.254; 0.583]; NND = 1.714 [1.714; 3.930]

pTa	Tumor+	Tumor-	Total
-----	--------	--------	-------

Overall Fraction Correct = AC;

NMP22+	43	0	43
NMP22-	32	27	59
Total	75	27	102

AC= 0.686 [0.613; 0.686]; MCR = 0.314 [0.314; 0.387];
Se = 0.573 [0.523; 0.573]; Sp = 1 [0.861; 1];
PPV = 1 [0.973; 1]; NPV = 0.458 [0.394; 0.458];
YJ= 0.573 [0.384; 0.573];
NND = 1.744 [1.744; 2.602]

Miss-classification rate = MCR;
Sensibility = Se; Specificity = Sp;
Positive predictive value = PPV;
Negative predictive value = PNV;
Youden's J = YJ;
Number needed to diagnose = NND;
pTa: Non-invasive papillary carcinoma
pT1: Tumor invades subepithelial connective tissue
pT2: Tumor invades muscularis
pT3: Tumor invades perivesical tissue
pT4: Tumor invades adjacent organ

Table 7. NMP22 diagnostic test assessment: tumor grading

Grade1	Tumor+	Tumor-	Total
NMP22+	67	0	67
NMP22-	51	27	78
Total	118	27	145

AC = 0.648 [0.595; 0.648]; MCR = 0.352 [0.352; 0.405];
Se = 0.568 [0.535; 0.568]; Sp = 1 [0.856; 1];
PPV = 1 [0.942; 1]; NPV = 0.346 [0.296; 0.345];
YJ = 0.568 [0.391; 0.568]; NND = 1.761 [1.761; 2.559]

Grade2	Tumor+	Tumor-	Total
NMP22=poz	34	0	34
NMP22=neg	21	27	48
Total	55	27	82

AC = 0.744 [0.655; 0.744]; MCR = 0.256 [0.256; 0.345];
Se = 0.618 [0.552; 0.345]; Sp = 1 [0.865; 1];
PPV = 1 [0.893; 1]; NPV = 0.563 [0.487; 0.563];
YJ = 0.618 [0.418; 0.618]; NND = 1.618 [1.618; 2.394];

Grade3	Tumor+	Tumor-	Total
NMP22=poz	46	0	46
NMP22=neg	14	27	41
Total	60	27	87

AC = 0.839 [0.756; 0.839]; MCR = 0.161 [0.161; 0.244];
Se = 0.767 [0.707; 0.767]; Sp = 1 [0.867; 1];
PPV = 1 [0.922; 1]; NPV = 0.659 [0.571; 0.659];
YJ = 0.767 [0.574; 0.767]; NND = 1.304 [1.304; 1.743];

Undifferentiated	Tumor+	Tumor-	Total
NMP22=poz	4	0	4
NMP22=neg	2	27	29
Total	6	27	33

AC = 0.939 [0.805; 0.939]; MCR = 0.061 [0.061; 0.195];
Se = 0.667 [0.296; 0.667]; Sp = 1 [0.918; 1];
PPV = 1 [0.444 1]; NPV = 0.931 [0.854; 0.931];
YJ = 0.667 [0.213; 0.667]; NND = 1.500 [1.500; 4.689]

Overall Fraction Correct = AC; Miss-classification rate = MCR; Sensibility = Se; Specificity = Sp;
Positive predictive value = PPV; Negative predictive value = PNV; Youden's J = YJ;

Number needed to diagnose = NND;

Grade1: well differentiated; Grade2: moderately differentiated; Grade3: poorly differentiated;

Grade4: Undifferentiated

Conclusions

The results demonstrate that the NMP22® BladderChek® is an easily applied test, giving diagnostic findings within 30 min. However in non muscle invasive bladder tumors the test demonstrates poor sensitivity and, therefore, cannot be recommended for screening or surveillance in daily clinical routine use.

The patients who initially presents with invasive disease or progress in muscle invasive during surveillance might benefit from the NMP22® BladderChek® test.

Currently, no single marker can guide us in surveillance and lower the frequency of urethrocytoscopy.

Study 2

Transurethral Holmium laser treatment for low grade non muscle invasive bladder cancer.

PURPOSE: We evaluated the results of laser ablation of recurrent low stage non muscle invasive bladder tumors.

MATERIALS AND METHODS: The study included 14 patients with a recurrent superficial papillary tumor within 12 month of endoscopic resection. Patients underwent Holmium laser ablation of the tumors with an end-fire noncontact fiber which allows a penetration depth up to 0,4 mm per pulse, under spinal anaesthesia. They received early instillation of 50 mg Epirubicin and were discharged home first day after surgery without a catheter. Patients were reevaluated by cystoscopy after 3, 6 and 12 months to evaluate tumor recurrence.

RESULTS: The surgery time was 5 to 25 minutes. Laser coagulation allowed minimally invasive ablation of tumors up to 2.5 cm in size. Blood loss in the operation was negligible and not detected after the operation. There was no obturator nerve reflection. The incidence of recurrence at 12 months was 21%.

CONCLUSIONS: Because there is no tissue available for pathologic inspection, the optimal candidate for laser therapy is the patient with recurrent, low-grade lesions whose hystological stage and grade is already known. In papillary tumors the pathological stages can be judged correctly with the obtained specimens by resecting the tumor at the basis. The depth of penetration of a laser beam is a critical factor in determining the therapeutic potential and risks of treatment.

Study 3

Chromatographic monitoring of epirubicin treatment at the patients with bladder tumors.

Introduction: Epirubicin is an anthracyclinic antibiotic with a strong antitumor activity used in the adjuvant and neoadjuvant therapy in muscle invasive bladder cancer, as well as in the postoperative intravesical instillation treatment of superficial in non-muscle invasive bladder tumors.

Objective: The assessment using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection (HPLC-UV) of epirubicin in the serum of patients with superficial bladder tumors to whom the antitumor was immediately administered after the endoscopic resection, in order to detect its possible systemic reabsorption.

Materials and methods: The measurements were done on serum obtained by centrifugation from the sanguine samples collected before and after 1, 2 respectively 10 hours after the intravesical instillation treatment with epirubicin. Also, measurements on serum collected from patients treated with epirubicin on systemic way for the infiltrative or metastatic bladder cancer were carried out. The registrations were performed with a Jasco-980 liquid chromatograph at 254 nm using a Luna C18 column and a mobile phase of acetonitril-water (55:45, v/v). The chromatograms and the calibration curve were recorded and processed by Jasco ChromPass software.

Results: The developed HPLC-UV method allowed the determination of epirubicin in the serum samples obtained from patients with systemic chemotherapy to a minimum concentration of 2 µg/mL of it. In the samples taken from the patients with intravesical instillation of epirubicin after the endoscopic resection, this cytostatic drug was not detected.

Conclusion: The obtained results demonstrate that the developed HPLC-UV method can be applied to monitor the instillation treatment with epirubicin at the patients with bladder cancer.

Study 4

The use of half dose BCG for intravesical immunotherapy in non muscle invasive bladder cancer.

Introduction: Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy is now considered as the treatment of choice for intermediate and high-risk non muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), but there are variations with regard to the optimal use of BCG in NMIBC adjuvant treatment.

Objectives: Evaluate the efficacy of half dose intravesical BCG in our patients and to provide more information regarding the "half dose" in the prevention or delay of disease progression and tumor recurrence.

Material and methods: In a prospective observational study 23 patients with intermediate and high-risk NMIBC underwent adjuvant intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation therapy after a complete TUR-BT. Patients received six weekly instillations of half dose BCG, 3 mo rest, and three further weekly instillations of half dose BCG. Maintenance therapy with three weekly instillations at 6, 12, 18, 24, 30 and 36 mo.

Results: On the basis of a median follow-up of 29 mo, with a mean of 29.17 ± 18.88 mo, no BCG-refractory (progression in stage or grade by 3 mo after first cycle of BCG) and no BCG-resistant (recurrence or persistence after 3 mo after the induction cycle) patients were observed. At one year no tumor recurrence or progression was observed. One BCG relapsing patient at 13 mo with a nested subtype developed in submucosal layer.

The complication rate associated with BCG instillations was 37% (95%CI [32%-42%]) from overall instillations and includes mainly local side effects. 76% of the complications were cystitis 76% (95%CI [67%-93%]), grade 1 gross haematuria 10% (95%CI [5%-16%]), orchepididimitis 2% (95%CI [0%-6%]), and fever with or without general malaise 11% (95%CI [6%-19%]) resolved in 48 hours with or without antipyretics. 64% (95%CI [58%-69%]) from absolute number of instillations had no adverse events.

Conclusions: Bacillus Calmette-Guerin maintenance with half dose BCG proved effective. There was no need to stop BCG administration for toxicity reasons. Dose reduction, use of ofloxacin and patient education are strategies that help prevent BCG-associated adverse events. The first step in improving compliance with maintenance BCG is to ensure that physicians are both believe and trust in value of BCG instillational therapy.