

HOT TOPICS IN UROLOGIA



L'uso di anestesia locale con N-DO Injector (Physion) per la Resezione Transuretrale (TUR) dei Tumori della Vescica e i mapping vescicali: risultati preliminari e analisi dei costi.

Maurizio Brausi, Giorgio Verrini, Giuseppe De Luca, Massimo Viola, Gian Luca Simonini, Giancarlo Peracchia, Mirko Gavioli, Giovanni Luca Giliberto

AUSL Modena, Divisione di Urologia, Ospedale "B. Ramazzini" Carpi

Publicato su European Urology n° 52 (2007) p 1407-1413

Riassunto:

Obiettivo: Abbiamo valutato la possibilità di eseguire il mapping vescicale e la TUR di tumori di stadio Ta-T1 in anestesia locale utilizzando un endoiniettore (Physion) analizzando la fattibilità di una corretta stadiazione anatomico patologica delle lesioni, la tollerabilità del paziente e l'analisi costo-beneficio della procedura.

Metodi: In regime di ricovero in day hospital abbiamo trattato trenta pazienti con tumori della vescica e dieci pazienti con macroematuria e/o citologie urinarie dubbie.

Abbiamo eseguito due o tre iniezioni sottomucose perilesionali con lidocaina al 2% in caso di TUR ed una sola iniezione per sito di biopsia in caso di mapping vescicale. Abbiamo valutato la tollerabilità del paziente utilizzando la scala VAS (Visual Analogical Scale) e l'analisi dei costi in funzione della lunghezza della degenza, il numero delle procedure anestesiolgiche utilizzate e le complicanze.

Risultati: Dopo la TUR 19 lesioni sono state classificate Ta G1-2, 10 T1G2, e 1 iperplasia papillare. Dopo il mapping vescicale, 5 pazienti presentavano un carcinoma in situ (CIS) e 5 una flogosi. Il 60% dei pazienti ha presentato dolore lieve o nullo; il 30% un dolore moderato che ha richiesto una leggera sedazione o analgesia e il 10% forte dolore meritevole di anestesia periferica o generale. La degenza media è stata di 9 ore. Quattro su quaranta pazienti hanno avuto macroematuria, per uno è stato necessario il ricovero. La procedura ha comportato un risparmio economico di 1097.07 Euro per caso evitando 36 procedure anestesiolgiche.

Conclusioni: Nella nostra esperienza preliminare questa tecnica si è rivelata semplice, sicura e di basso costo e con una bassa percentuale di complicanze consentendo il mapping e la TUR dei tumori alla vescica nel 60% dei casi fino ad arrivare al 90% dei casi utilizzando una leggera sedazione o analgesia. La stadiazione dei tumori si è rivelata adeguata (presenza di muscolo) nel 90% dei casi. La degenza media è stata di 9 ore.

1. Introduzione

Il trattamento standard del carcinoma a cellule transizionali (TCC) della vescica di stadio Ta-T1 consiste in una resezione transuretrale completa (TUR), in anestesia, di tutte le lesioni evidenti. Il muscolo deve essere presente nel materiale biotico per consentire all'anatomopatologo la corretta stadiazione dei tumori.

La TUR di piccoli tumori della vescica può essere effettuata come procedura in day hospital, in anestesia periferica o generale.

Una TUR "adeguata"[1], dovrebbe essere la pratica urologica di routine nel trattamento dei tumori papillari primitivi di basso rischio.

I pazienti più anziani, tuttavia, che possono avere varie comorbidità, spesso sono classificati dagli anestesisti come "a rischio anestesiolgico elevato" (secondo la Società Americana di Anestesiologia

[ASA] punteggio 3 o 4) e non possono essere trattati chirurgicamente in solo giorno ma necessitano di una degenza di 1 o 2 giorni con un possibile incremento di comorbidità, disagio psicologico e costi aggiuntivi.

Essere in grado di effettuare la stessa procedura in anestesia locale e in regime di day hospital sarebbe importante sia per il paziente, che riceverebbe le cure corrette con minore morbilità e degenza più breve, sia per le amministrazioni ospedaliere che risparmierebbero una considerevole somma di denaro.

Gli obiettivi di questo studio pilota prospettico sono stati quelli di valutare se la TUR dei tumori della vescica in anestesia locale con l'ausilio dell'endoiniettore N-DO

(Physion) fosse fattibile e sicura, verificando la corretta stadiazione delle lesioni, controllando la tollerabilità della procedura, valutando il dolore usando la Scala Visuale Analogica (VAS) e analizzando il rapporto costo-beneficio di questa tecnica se paragonata alla procedura standard.

2. Materiali e metodi

2.1 Caratteristiche del paziente

Quaranta pazienti con tumori vescicali sono stati arruolati nello studio previo consenso informato.

Trenta pazienti presentavano un tumore vescicale monofocale, primitivo o recidivo uguale od inferiore a 2cm di diametro; 10 pazienti presentavano macroematuria e/o citologie urinarie positive o dubbie. 8 tumori erano primitivi mentre 22 erano recidivi.

Venticinque pazienti erano maschi e 15 femmine.

L'età media era di 74.5 anni (range: 66-82). Il diametro medio del tumore nelle lesioni primitive è stato di 1.16 cm (range: 0.6-1.5), mentre per i tumori recidivanti era 1.2 cm (range: 0.5-2).

Trenta dei 40 pazienti (75%) sono stati sottoposti alla TUR completa delle lesioni, mentre 10 (25%) a mapping vescicale con pinza a freddo (5) o TUR (5). Il numero delle biopsie effettuate variavano da 5 a 7. Ventidue neoformazioni erano localizzate sulla parete laterale della vescica, 1 sulla cupola e 7 sul trigono.

Tutti i pazienti che sono stati sottoposti alla TUR in anestesia locale con iniettore N-DO hanno ricevuto una singola instillazione di epirubicina entro 6 ore dalla procedura.

Ventitre dei 40 pazienti (57,5%) hanno avuto comorbidità rilevanti e sono stati classificati dagli anestesisti come "a rischio elevato"; dieci con un punteggio ASA 3 e 13 ASA 4

Le comorbidità più frequenti sono risultate le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, le malattie respiratorie ed il diabete. I pazienti non erano ritenuti adatti per un trattamento in regime di day surgery necessitando del ricovero ospedaliero di almeno una notte. L'età media di questi pazienti era di 78 anni (scala: 74-87).

2.2 Descrizione del sistema N-DO (Physion)

Il sistema N-DO (fig.1) è costituito da un ago montato su un catetere 5 Ch, da utilizzare attraverso un cistoscopio, che permette di iniettare farmaci all'interno della vescica. Il cursore sul dispositivo consente all'operatore di far fuoriuscire e retrarre l'ago alla lunghezza desiderata. La lunghezza dell'ago può essere regolata 2mm alla volta per controllare la profondità dell'iniezione. Nella porzione distale dell'iniettore l'ago si curva



A) Iniettore N-DO (Physion) con ago B) a curvatura progressiva e lunghezza variabile

progressivamente fino alla lunghezza massima di 16 mm. Ciò consente di eseguire iniezioni più profonde (ad esempio nella prostata o sul collo vescicale). L'ago è visibile per tutto il tempo della procedura garantendo sicurezza, efficacia, precisione e controllo. E' consigliabile retrarre l'ago molto lentamente così che la parte terminale sporga 5-7 mm dal cistoscopio. Ciò consente una facile somministrazione locale dell'anestetico nelle aree selezionate della vescica. In tal modo sono possibili la resezione del tessuto e la coagulazione con un'ottima tolleranza del paziente.

2.3 Tecnica nei pazienti maschi

L'intera procedura viene spiegata ai pazienti prima dell'intervento chirurgico per renderli consapevoli che può essere necessaria una eventuale somministrazione supplementare di analgesici o persino di anestetici nel caso in cui il dolore sia intollerabile; tutti i pazienti firmano un dettagliato consenso informato scritto.

Un gel a base di lidocaina è introdotto nell'uretra 15 min prima di iniziare la procedura. Durante l'uretrocistoscopia, si utilizza un cistoscopio 22.5F, si introduce l'iniettore nel canale operativo del cistoscopio collegandolo successivamente ad una siringa con 20ml di lidocaina al 2%.

Sul collo vescicale vengono iniettati 3ml di lidocaina al 2% o naropina a ore 3, 6 e 9. In termini di tollerabilità la corretta esecuzione di questa prima parte della procedura è fondamentale in quanto, se ben eseguita, consente il libero movimento dello strumento senza disagio per il paziente.

La vescica è poi ispezionata e sulla mucosa perilesionale si inietta 1 ml di lidocaina al 2% in due o tre punti diversi, possibilmente raggiungendone lo strato profondo. Ciò è possibile facendo fuoriuscire in avanti l'ago delicatamente e lentamente dalla punta del dispositivo per circa 5-7 mm di lunghezza. La curva dell'ago risulta essere particolarmente utile per trattare tumori localizzati nelle pareti laterali e superiore della vescica. Durante il mapping, si esegue una singola iniezione di anestetico per prelievo. Dopo 3-4 min può essere effettuata la TUR usando un resettore 24F e/o biopsie multiple profonde con pinza a freddo o con resettore. La diatermocoagulazione dell'area sede di prelievo completa la procedura. Per un mapping più agevole è possibile aggiungere all'anestetico una soluzione di indaco carminio; in questa maniera i siti da sottoporre a biopsia si "marcano" e si evidenziano più facilmente.

La procedura è stata sempre effettuata in sala operatoria. Un anestesista era presente durante la procedura per decidere sulla necessità

dell'analgescico o anestetico supplementare da somministrare.

La VAS per la valutazione del tumore è stata somministrata ai pazienti ancora in sala operatoria per valutare il grado di tollerabilità. La VAS varia da 0 (nessun dolore) a 10 (massimo del dolore). Nella nostra esperienza i pazienti sono stati divisi in tre gruppi. Il gruppo 1 includeva i pazienti con un punteggio del dolore che variava da 0 a 4 (dolore nullo o lieve). Nel gruppo 2 il punteggio del dolore variava da 4 a 6 (dolore moderato), mentre il gruppo 3 includeva i pazienti con un punteggio del dolore da 6 a 10 (forte dolore).

I pazienti nel gruppo 1 hanno tollerato molto bene la procedura e non hanno avuto bisogno di alcuna anestesia supplementare. I pazienti del gruppo 2 hanno avuto bisogno di una blanda sedazione (midazolam) o analgesia (fentanyl), mentre i pazienti nel gruppo 3 hanno necessitato di una anestesia periferica o generale.

La durata totale di una procedura TUR ha avuto tempi variabili da 30 a 45 min (durata media 37.5) e la durata del mapping vescicale è variata da 30 a 40 min (durata media 35min).

2.4 Tecnica nelle pazienti

La stessa tecnica è stata usata per le pazienti ma non è stata necessaria l'anestesia del collo della vescica.

Un catetere 20-22F Foley è stato lasciato in loco dopo ogni procedura per 6-24h.

3. Risultati

3.1 Stadio e grado

Lo stadio ed il grado nei 30 pazienti sottoposti a TUR sono stati Ta G1-2 in 19, T1 G2 in 10 ed iperplasia papillare in 1. Negli 8 tumori primitivi, 4 erano Ta G1/G2 e 4 T1 G2.

Delle 22 lesioni recidive, 13 erano Ta G1-2, 1 iperplasia papillare e 8 T1 G2.

In 27 pazienti (90%) il muscolo era presente nello specimen patologico. 5 dei 10 pazienti che sono stati sottoposti a mapping vescicale avevano un carcinoma in situ e 5 avevano flogosi.

3.2 Dolore

Ventiquattro dei 40 pazienti (60%) hanno avuto dolore nullo o lieve (gruppo 1), che non ha richiesto analgesico o anestesia suppletiva. 20 dei 40 pazienti (30%) hanno lamentato dolore moderato e hanno richiesto un leggero analgesico (fentanyl) o sedativo (midazolam). 4 pazienti

(10%) hanno accusato forte dolore (gruppo 3) e hanno avuto bisogno dell'anestesia periferica (3) o generale (1).

3.3 Degenza

La degenza media nel gruppo 1 e 2 è stata di 6 ore (range: 4-9), mentre nel gruppo 3 è stata 1.5 giorni (range: 1-2).

3.4 Complicanze

Non abbiamo osservato complicanze durante la procedura. 4 dei 40 pazienti (10%) hanno presentato macroematuria postoperatoria (tale da richiedere l'accesso al pronto soccorso), lieve (3 paz.) e grave (1 paz.), che è stata trattata con il posizionamento di un catetere a dimora e lavaggio vescicale.

Tre pazienti sono stati dimessi dopo poche ore, mentre un paziente è stato ricoverato per una notte. Non è stato necessario ricorrere a trasfusioni. Tutti e quattro i pazienti sono stati sottoposti a terapia anticoagulante prima dell'intervento.

3.5 Costi

Il costo di una singola procedura con N-DO Injector Physion effettuata in regime di day hospital è stato 1185.20 euro, mentre il costo della medesima procedura eseguita secondo la pratica standard, considerando una sola notte di degenza, è stato di 2282.27 euro. E' risultato, perciò, che la procedura Physion fa risparmiare 1097.07 per caso. Comunque, è comune osservare nella pratica giornaliera che pazienti anziani con singole lesioni della vescica sottoposte a TUR necessitano di ricovero maggiore di un giorno con incremento dei costi. Per questo studio, tuttavia, abbiamo considerato 1 giorno di ricovero necessario per il trattamento standard, secondo gli standard europei. Sono state effettuate trentasei procedure con N-DO Injector Physion con un risparmio totale di 39,494.52 euro. Il costo dei tre casi ammessi in ospedale per ematuria e che hanno richiesto la sola cateterizzazione è stato di circa 2650.00 euro per caso, mentre il costo della quarta procedura, che ha richiesto un secondo giorno di permanenza in ospedale, è stato di 3323.40 euro. Inoltre, sono state evitate 36 procedure anestesologiche ed almeno 23 giorni di ospedalizzazione.

4. Discussione

Il trattamento standard del TCC della vescica in stadio Ta-T1 è una TUR completa della lesione

con biopsia profonda della base d'impianto effettuata in anestesia periferica o generale.

Questo intervento può essere spesso effettuato in day hospital. Per consentire un corretto esame istopatologico e una corretta stadiazione devono essere presenti nel campione istologico materiale adeguato e muscolo. Dopo la procedura, viene posizionato un catetere vescicale che viene lasciato a dimora per 24-48 ore al fine di consentire l'irrigazione della vescica in caso di ematuria ed l'instillazione di un agente chemioterapico nelle prime 6 ore dopo la TUR. Molti pazienti anziani, tuttavia, necessitano di un ricovero più lungo (più di un giorno) a causa di concomitanti malattie cardiovascolari e respiratorie e per questo motivo vengono classificati ad alto rischio anestesologico (ASA score 3-4).

Siccome lesioni monofocali, primitive e di basso grado, classificate a "basso rischio" secondo le tavole di rischio dell'EORTC [2-4] (Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro), rappresentano circa il 50% dei TCC vescicali osservati nel nostro Istituto, i costi del trattamento costituiscono certamente una parte significativa del budget Divisionale.

Quindi, una tecnica sicura ed efficace per effettuare la TUR in day hospital ridurrebbe la degenza, riducendo in tal modo i costi.

Il trattamento endoscopico delle lesioni vescicali in regime di day hospital è stato descritto in letteratura.

Nel 1990 Herr [5] riportò, per primo, buoni risultati ottenuti dopo aver trattato 185 pazienti affetti da lesioni piccole, recidive e superficiali tramite diatermocoagulazione con il cistoscopio flessibile in regime di day hospital. L'efficacia della diatermocoagulazione ambulatoriale con cistoscopia flessibile per tumori vescicali di diametro inferiore a 0.5 cm, a basso grado e recidivi è stata confermata dallo stesso gruppo nel 2001 e 2004 [6-7]. Nei nostri pazienti, comunque, il diametro medio della lesione è stato di 1.2 cm quindi questi risultano difficili da asportare con la pinza da biopsia o da cauterizzare in assenza di anestesia.

Wedderburn et al [8], in uno studio prospettico, trattò 103 pazienti affetti da piccole lesioni papillari (Ta) recidive, mono o multifocali tramite diatermocoagulazione con cistoscopia flessibile. Come anestetico è stato usato solo gel lubrificante. Per valutare la tollerabilità della procedura è stata utilizzata la scala VAS.

I risultati riportati hanno evidenziato che il 50% dei pazienti hanno recidivato e di questi il 12.6% vicino o nel letto di coagulazione della lesione. La procedura è stata ben tollerata ed il risparmio stimato è stato notevole.

L'uso del laser per il trattamento di piccole lesioni vescicali è stato riportato da molti autori [9-12]. Le fibre laser possono essere utilizzate attraverso un cistoscopia flessibile con paziente ricoverato in regime di day hospital, con buona tollerabilità. Tuttavia, con questa tecnica possono essere trattate solo lesioni piccole (di diametro inferiore a 0.5 cm) e con costi più elevati rispetto alla diatermocoagulazione standard.

La cistoscopia flessibile è generalmente ben tollerata ed accettata dai pazienti. Uno studio su una serie di pazienti valutante la tollerabilità della cistoscopia rigida e flessibile ha evidenziato che il mancato gradimento nei confronti della cistoscopia rigida è stato espresso dal paziente come desiderio di essere ricoverato in ospedale dopo la procedura [13]. In ogni caso, l'uso della diatermocoagulazione con cistoscopia flessibile presenta degli svantaggi. La sola elettrocauterizzazione comporta l'impossibilità di effettuare una stadiazione adeguata con rischio di sottostadiazione e quindi di progressione della malattia, sebbene sia noto che un urologo esperto è in grado di identificare alla cistoscopia tumori papillari di basso grado nel 93% dei casi [7]. La diatermocoagulazione talune volte risulta di difficile esecuzione a causa della ridotta deflessione dello strumento; di conseguenza, alcune lesioni risultano inaccessibili. La percentuale di recidive riportata, sia nel letto di coagulazione o nella zona perilesionale è stata del 13% [8]. Infine, solo un gruppo selezionato di pazienti affetti da neoplasie di documentato basso grado e stadio o TCC senza recidive per 6 mesi sono suscettibili di trattamento con diatermocoagulazione flessibile [7].

I risultati del nostro studio hanno evidenziato che la TUR standard in anestesia locale di TCC vescicali di diametro massimo di 1.2 cm in stadio Ta-T1 usando l'N-DO Injector Physion è una procedura semplice, sicura e ben tollerata dai nostri pazienti. Il 60% di questi è stato trattato senza analgesia supplementare. Qualora si aggiunga un analgesico leggero o un sedativo è possibile trattare un altro 30% di pazienti con modesto disagio. La corretta stadiazione anatomo patologica è stata ottenuta nel 90% (muscolare presente nel campione).

L'ospedalizzazione media per tutti i pazienti è stata di 9 ore; per i pazienti dei gruppi 1 e 2, con livello di dolore nullo, lieve o moderato, è stata di 6 ore. L'analisi dei costi del costo ha messo in luce un considerevole risparmio calcolato in 1097.07 euro per caso. Per di più sono state evitate 36 procedure anestesiolgiche e 23 giorni di ospedalizzazione. Dalla letteratura questo studio rappresenta il primo report sull'uso dell'anestesia locale (lidocaina e naropina) attraverso il dispositivo N-DO Injector

per eseguire la TUR dei TCC vescicali e/o il mapping vescicale in regime di day hospital.

Questi dati confermano i nostri precedenti buoni risultati ottenuti trattando 25 pazienti, con TCC Ta-T1 della vescica o citologie positive, con la stessa tecnica [14].

Noi crediamo che questa procedura, in pazienti accuratamente selezionati (pazienti giovani con lesioni superiori a 1 cm di diametro ed in ottima performance status) potrebbe anche essere eseguita in regime ambulatoriale poichè la stragrande maggioranza dei pazienti ha presentato nessun dolore o dolore lieve e tollerabile.

5. Conclusioni

L'uso di anestesia locale al 2% con lidocaina o naropina somministrata con iniettore N-DO Physion rappresenta una tecnica semplice e sicura che consente la TUR di tumori superficiali e mapping della vescica nel 60% dei casi. In associazione con una blanda sedazione circa il 90% dei pazienti può tollerare la procedura. La stadiazione tumorale si è dimostrata corretta nel 90% dei casi. L'opedalizzazione media è stata di 9 ore e le complicanze sono state tollerabili. Infine, la procedura ha determinato una riduzione dei costi di circa il 50% rispetto alla procedura standard.

Bibliografia

- [1] Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. 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;41:523-31.
- [2] Sylvester R, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-77.
- [3] Maffezzini M. Re: Richard J. Sylvester et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;50:623-4.
- [4] Witjes JA. Management of BCG failure in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol* 2006;49:790-7.

- [5] Herr HW. Outpatient flexible cystoscopy and fulguration of recurrent superficial bladder tumors. *J Urol* 1990;144: 1365–6.
- [6] Herr HW, Schneider M. Outpatient flexible cystoscopy in men: a randomized study of patient tolerance. *J Urol* 2001;165:1971–2.
- [7] Donat SM, North A, Dalbagni G, Herr HW. Efficacy of office fulguration for recurrent low grade papillary bladder tumors less than 0.5 cm. *J Urol* 2004;171:636–9.
- [8] Wedderburn AW, Ratan P, Birch BR. A prospective trial of flexible cystodiathermy for recurrent transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999;161:812–4.
- [9] Kardos R, Magasi P, Karsza A. Nd-Yag laser treatment of bladder tumors. *Int Urol Nephrol* 1994;26:317–22.
- [10] Razvi HA, Chun SS, Denstedt JD, Sales JL. Soft-tissue applications of the Holmium-YAG laser in urology. *J Endourol* 1995;9:387–90.
- [11] Sakkas G, Karayiannis A, Karayannis D, Dimopoulos K. Laser treatment in urology: our experience with neodymium: YAG and carbon dioxide lasers. *Int Urol Nephrol* 1995;27:405–12.
- [12] Smith Jr JA. Laser surgery for transitional-cell carcinoma. Technique, advantages, and limitations. *Urol Clin North Am* 1992;19:473–83.
- [13] Flannigan GM, Gelister JS, Noble JG, Milroy EJ. Rigid versus flexible cystoscopy: a controlled trial of patients tolerance. *Brit J Urol* 1988;62:537–40.
- [14] Brausi M, Verrini G, Gavioli M, et al. Local anesthesia with N-DO injector (Physion) for TUR of bladder tumors <2 cm and bladder mapping. *J Endourol* 2005;19(Suppl 1).
-