

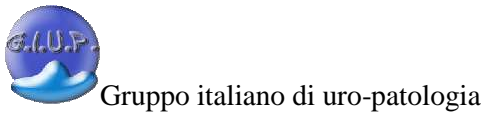


Linee guida

TUMORI DELL'UROTELIO

Edizione 2021
Aggiornata Ottobre 2021

In collaborazione con






Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 21 gennaio 2022

| | | | |
|--------------------------------|---------------------------|--------|--|
| Coordinatore | Sergio Bracarda | | Oncologia Medica, Ospedale S. Maria, Terni |
| Segretario | Claudia Mosillo | | Oncologia Medica, Ospedale S. Maria, Terni |
| Estensori | Valentina Baldazzi | AIOM | Oncologia Medica, Azienda USL Centro, Firenze |
| | Matteo Brunelli | GIUP | Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona |
| | Alessio Bruni | AIRO | Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico di Modena, Modena |
| | Maria Letizia Calandrella | AIOM | Oncologia Medica, Ospedale S. Maria, Terni |
| | Renzo Colombo | SIU | Urologia, Ospedale San Raffaele, Milano |
| | Sergio Fersino | AIRO | Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Chiara, Trento |
| | Angela Gernone | AIOM | Oncologia Medica, Policlinico di Bari, Bari |
| | Patrizia Giannatempo | AIOM | Oncologia Medica, Istituto Nazionale Tumori, Milano |
| | Rodolfo Hurle | SIURO | Urologia, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Bergamo |
| | Silvia Lucarini | SIRM | Radiologia, Ospedale Universitario Careggi, Firenze |
| | Lucia Mangone | AIRTUM | Epidemiologia interaziendale, Azienda Usl, Reggio Emilia |
| | Franco Morelli | AIOM | Service de Oncologie, Centre Hospitalier de Troyes, Troyes (France) Oncologia Medica, S. Giovanni Rotondo |
| | Andrea Necchi | AIOM | Oncologia Medica, Istituto Nazionale Tumori, Milano |
| | Francesco Pierconti | SIAPEC | Anatomia Patologica, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma |
| | Giuseppe Sanguineti | AIOM | Radioterapia, INT Regina Elena, Roma |
| | Giuseppe Simone | AURO | Urologia, INT Regina Elena, Roma |
| Rappresentante pazienti | Gianni Massaro | | |
| Revisori | Fabio Calabrò | AIOM | Oncologia Medica, San Camillo Forlanini, Roma |
| | Vito Lorusso | AIOM | Oncologia Medica, IT Giovanni Paolo II, Bari |
| | Giovanni L. Ceresoli | AIOM | Oncologia Medica, Humanitas Gavazzeni, Bergamo |
| | Vincenzo Seretta | SIU | Urologia, Policlinico P. Giaccone, Palermo |
| | Guido Martignoni | SIAPEC | Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria integrata, Verona |
| | Stefano Arcangeli | AIRO | Radioterapia, AO San Camillo Forlanini, Roma |
| | Bruno Spina | GIUP | Anatomia Patologica – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova |
| | Anita Zeneli | | Infermiera, IRST IRCCS, Meldola |
| Gruppo Metodologico | Giovanni Pappagallo | | Epidemiologo Clinico Libero Professionista |

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la certezza delle prove sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione dell'approccio GRADE.

| Certezza delle prove SIGN (1) | Raccomandazione clinica (3) | Forza della raccomandazione clinica (2) |
|---|--|---|
| B  | Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. | Forte a Favore |

(1) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

| | |
|------|---|
| 1 | Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT |
| 1 ++ | Rischio di bias molto basso. |
| 1 + | Rischio di bias basso. |
| 1 - | Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili. |
| 2 | Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte. |
| 2 ++ | Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto. |
| 2 + | Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto. |
| 2 - | Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale. |
| 3 | Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi. |
| 4 | Expert opinion. |

La *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle prove valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Certezza Globale delle Prove SIGN

| | |
|----------|---|
| A | Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i> |
| | Il corpo delle prove disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto |

| | |
|----------|--|
| B | Il corpo delle prove include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. |
| | Prove estrapolate da studi valutati 1++ o 1+ |
| C | Il corpo delle prove include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. |
| | Prove estrapolate da studi valutati 2++ |
| D | Prove di livello 3 o 4 |
| | Prove estrapolate da studi valutati 2+ |

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|------------------------------|--|-------------------------------------|
| ALTA | I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73) | Forte a Favore |

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

| Forza della raccomandazione clinica | Terminologia | Significato |
|-------------------------------------|--|---|
| Forte a Favore | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione” | L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni) |
| Condizionata a Favore | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione, in alternativa a yyy” | L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni) |
| Condizionata a Sfavore | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy” | L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici) |

| | | |
|------------------------|--|---|
| Forte a Sfavore | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non deve essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione” | L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici) |
|------------------------|--|---|

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura/strumento. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

| |
|---|
| QUESITO xx: |
| RACCOMANDAZIONE: |
| Forza della raccomandazione: |
| Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i> |
| Implicazioni per le ricerche future: |
| Certezza delle Prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi: |
| Certezza globale delle prove: |

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|--|-------------------------------------|
| MODERATA | In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica | Forte a Favore |
| COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY | | |

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All'interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l'acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l'intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La Linea Guida AIOM “TUMORI DELL'UROTELIO 2021” ha lo scopo di formulare alcune raccomandazioni per quanto riguarda il trattamento di malattia (carcinoma uroteliale non muscolo infiltrante, carcinoma uroteliale muscolo infiltrante localizzato, carcinoma uroteliale metastatico)

La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con diagnosi di carcinoma uroteliale in assenza di rilevanti condizioni cliniche (es. età e/o comorbidità), per le quali si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Indice

| | |
|---|-----------|
| FIGURE | 11 |
| 1. EPIDEMIOLOGIA | 16 |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA VESCICA | 16 |
| 1.2 FATTORI DI RISCHIO PER IL CARCINOMA DELLA VESCICA | 16 |
| 1.3 DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING NEL CARCINOMA UROTELIALE DELLA VESCICA | 16 |
| 1.4 EPIDEMIOLOGIA DELLE NEOPLASIE DELL'ALTA VIA ESCRETRICE | 17 |
| 1.5 FATTORI DI RISCHIO PER LE NEOPLASIE DELL'ALTA VIA ESCRETRICE | 17 |
| 2. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO | 19 |
| 2.1 SEGNI E SINTOMI | 19 |
| 2.2 CITOLOGIA URINARIA | 19 |
| 2.3 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI | 20 |
| 2.4 DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA | 21 |
| 2.5 STADIAZIONE E <i>GRADING</i> | 21 |
| 3. ANATOMIA PATOLOGICA | 26 |
| 3.1 ISTOLOGIA | 26 |
| 3.2 STRUTTURAZIONE DELL'ESAME ISTOLOGICO | 27 |
| 4. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA VESCICALE NON-MUSCOLO INFILTRANTE (NMIBC) | 31 |
| 4.1 RESEZIONE ENDOSCOPICA TRANS-URETRALE (TUR-BT) | 31 |
| 4.2 BIOPSIE RANDOM | 31 |
| 4.3 CATEGORIE DI RISCHIO CLINICO PER LA MALATTIA NON-MUSCOLO INFILTRANTE (NMIBC) | 32 |
| 4.4 APPROCCI ALTERNATIVI ALLA RESEZIONE ENDOSCOPICA NELLE NEOPLASIE VESCICALI RECIDIVE DI BASSO GRADO | 33 |
| 4.4.1 VIGILE OSSERVAZIONE | 33 |
| 4.4.2 CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE ABLATIVA CON SCHEMA DI SOMMINISTRAZIONE INTENSIVO | 34 |
| 4.4.3 ELETTROFOLGORAZIONE AMBULATORIALE | 34 |
| 4.5 RE-TUR (SECONDA RESEZIONE ENDOSCOPICA TRANSURETRALE) | 34 |
| <p>QUESITO CLINICO N°1: NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TUR PER NEOPLASIA UROTELIALE E CHE PRESENTINO UNA RESEZIONE MACROSCOPICAMENTE NON COMPLETA (PER DIMENSIONI, PER NUMERO O SEDE DELLA/E NEOPLASIA/E), OPPURE ASSENZA DI TONACA MUSCOLARE PROPRIA, OPPURE UNA NEOPLASIA IN STADIO T1 E/O</p> | |

DI ALTO GRADO (NON CIS), È RACCOMANDABILE UNA RE-TUR ALLO SCOPO DI VERIFICARE LA COMPLETA ERADICAZIONE LOCALE DELLA NEOPLASIA ED AVERE UNA CORRETTA STADIAZIONE, IN ALTERNATIVA ALL'IMPOSTAZIONE IMMEDIATA DI UN TRATTAMENTO?..... 34

4.6 TERAPIA ENDOVESCICALE ADIUVANTE..... 39

4.6.1 NEOPLASIE VESCICALI A BASSO RISCHIO (TA, PRIMO RISCONTRO, LESIONE SOLITARIA, < 3 CM, ASSENZA DI CIS) 39

QUESITO CLINICO N°2: NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TUR CON NEOPLASIA NON-MUSCOLO INFILTRANTE DI BASSO GRADO E A BASSO RISCHIO DI RECIDIVA E PROGRESSIONE, È RACCOMANDABILE UNA SINGOLA INSTILLAZIONE ENDOVESCICALE CON CHEMIOTERAPICO ENTRO LE PRIME 24 ORE RISPETTO ALLA SOLA OSSERVAZIONE?..... 39

4.6.2 NEOPLASIE VESCICALI A RISCHIO INTERMEDIO (TA >3 CM O T1 G1/2 E/O NEOPLASIA RECIDIVA E/O PLURIFOCALE, ASSENZA DI CIS) 44

QUESITO CLINICO N°3: NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TUR CON NEOPLASIA NON-MUSCOLO INFILTRANTE DI BASSO GRADO, AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA E BASSO RISCHIO DI PROGRESSIONE, È RACCOMANDABILE UNA TERAPIA ENDOVESCICALE CON BCG, RISPETTO AD UNA CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE?..... 44

4.6.3 NEOPLASIE VESCICALI AD ALTO RISCHIO, ALTO TASSO DI RECIDIVE MA LIMITATO TASSO DI PROGRESSIONE (T1 O TA DI ALTO GRADO, PRIMO RISCONTRO, LESIONE SOLITARIA < 5 CM, ASSENZA DI CIS E INVASIONE LINFOVASCOLARE)..... 47

QUESITO CLINICO N°4: NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TUR CON NEOPLASIA NON-MUSCOLO INFILTRANTE DI ALTO GRADO E/O T1 SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO ENDOVESCICALE CON BCG A DOSE PIENA, È RACCOMANDABILE UNA TERAPIA DI MANTENIMENTO DI ALMENO 12 MESI, RISPETTO AD UN TRATTAMENTO DI DURATA INFERIORE? 47

4.6.4 NEOPLASIE VESCICALI AD ALTO RISCHIO, ALTO TASSO DI RECIDIVE ED ELEVATO TASSO DI PROGRESSIONE (T1 O TA DI ALTO GRADO, NEOPLASIA RECIDIVA E/O PRESENZA DI CIS ASSOCIATO E/O PRESENZA DI INVASIONE LINFOVASCOLARE E/O POSITIVITÀ DELL'URETRA PROSTATICA)..... 52

4.7 RECIDIVA DOPO TERAPIA ENDOVESCICALE CON BCG 52

QUESITO CLINICO N°5: NEI PAZIENTI CON NEOPLASIA NON-MUSCOLO INFILTRANTE AD ALTO GRADO SOTTOPOSTI A TUR, TRATTATI CON BCG E DICHIARATI REFRAATTARI O NON-RESPONSIVI AL TRATTAMENTO ENDOVESCICALE CON BCG, È RACCOMANDABILE UNA CISTECTOMIA RADICALE RISPETTO AD ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE CON PRESERVAZIONE VESCICALE? 52

4.8 TERAPIA DEL CIS..... 56

5. TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE DELL'ALTA VIA ESORETRICE (UTUC)57

5.1 DEFINIZIONE PROGNOSTICA DELLE NEOPLASIE DELL'ALTA VIA ESORETRICE..... 57

5.2 CHIRURGIA DELL'ALTA VIA ESORETRICE..... 57

5.2.1 CHIRURGIA CONSERVATIVA 57

5.2.2 NEFROURETERECTOMIA RADICALE 58

QUESITO CLINICO N° 6: NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIA DELL'ALTA VIA ESORETRICE E SOTTOPOSTI A NEFROURETERECTOMIA È RACCOMANDABILE ASSOCIARE ANCHE UNA LINFADENECTOMIA RISPETTO ALLA SOLA NEFROURETERECTOMIA?..... 58

QUESITO CLINICO N° 7: NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE AD ALTO RISCHIO DELL'ALTA VIA ESORETRICE E SOTTOPOSTI A NEFROURETERECTOMIA È RACCOMANDABILE VALUTARE ALTRE OPZIONI CHIRURGICHE RISPETTO ALLA CONTESTUALE ASPORTAZIONE DELLA "PASTIGLIA" VESCICALE? 59

5.3 CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE NEI TUMORI LOCALIZZATI DELL'ALTA VIA ESORETRICE... 61

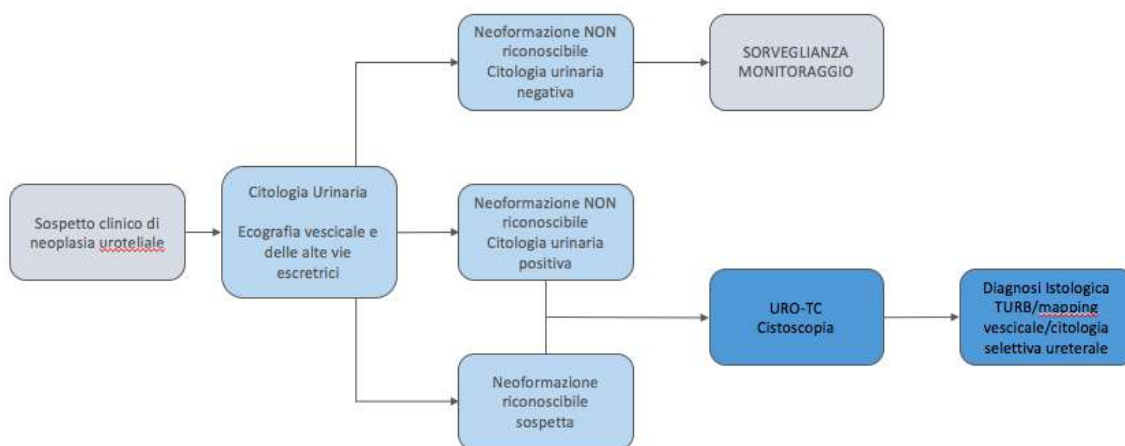
QUESITO CLINICO N° 8: NEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA UROTELIALE DELL'ALTA VIA ESORETRICE SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO CHIRURGICO E IN STADIO PATOLOGICO pT2-4 pN(-) O QUALSIASI pT MA pN(+) È RACCOMANDABILE UN TRATTAMENTO ADIUVANTE CON SCHEMI A BASE DI SALI DI PLATINO (CISPLATINO-GEMCITABINA O CARBOPLATINO-GEMCITABINA) RISPETTO ALLA SOLA OSSERVAZIONE? 61

| | |
|---|-----------|
| 6. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA VESCICALE MUSCOLO INFILTRANTE (MIBC, T2-4)..... | 63 |
| 6.1 CISTECTOMIA RADICALE | 63 |
| 6.2 TRATTAMENTI PERI-OPERATORI | 63 |
| 6.2.1 CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE..... | 63 |
| QUESITO CLINICO N° 9: IN PAZIENTI CON MALATTIA MUSCOLO-INFILTRANTE (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, CLEARANCE DELLA CREATININA ≥ 60 MG/ML/MIN E ASSENZA DI COMORBIDITÀ CHE CONTROINDICHINO UN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO, È RACCOMANDABILE IN PRIMA INTENZIONE UN TRATTAMENTO PREOPERATORIO (NEOADIUVANTE) POLICHEMIOTERAPICO CON SCHEMI COMPREDENTI CISPLATINO IN ALTERNATIVA ALLA CISTECTOMIA IMMEDIATA? | 64 |
| 6.2.2 CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE | 66 |
| QUESITO CLINICO N° 10: IN PAZIENTI CON CARCINOMA UROTELIALE DELLA VESCICA MUSCOLO-INFILTRANTE SOTTOPOSTO A CISTECTOMIA, IN STADIO PATOLOGICO pT3-4 pN(-) O QUALSIASI pT MA pN(+), ECOG PS 0-1, CLEARANCE DELLA CREATININA ≥ 60 MG/ML/MIN, E ASSENZA DI COMORBIDITÀ CHE CONTROINDICHINO UN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO A BASE DI CISPLATINO (NON SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE), È RACCOMANDABILE UNA POLICHEMIOTERAPIA ADIUVANTE A BASE DI CISPLATINO RISPETTO ALLA SOLA OSSERVAZIONE?..... | 66 |
| QUESITO CLINICO N° 11: IN PAZIENTI CON NEOPLASIA UROTELIALE DELLA VESCICA IN STADIO cT2-T3 cN0 CM0, IN ASSENZA DI IDRONEFROSI E/O CIS CONCOMITANTE, È RACCOMANDABILE UN TRATTAMENTO TRIMODALE CON INTENTO RADICALE (TURBT MASSIMALE E RADIO-CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE) IN ALTERNATIVA ALLA CISTECTOMIA RADICALE PRECEDUTA O MENO DA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE?.... | 69 |
| 7. TERAPIA DELLA MALATTIA UROTELIALE AVANZATA..... | 73 |
| 7.1 CHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA | 73 |
| 7.1.1 PAZIENTI “FIT” PER CISPLATINO | 73 |
| 7.1.2 PAZIENTI “UNFIT” PER CISPLATINO | 76 |
| QUESITO CLINICO N° 12: IN PAZIENTI CON CARCINOMA UROTELIALE IN STADIO LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO, CONSIDERATI UNFIT PER CISPLATINO, È RACCOMANDABILE UNA POLICHEMIOTERAPIA A BASE DI CARBOPLATINO RISPETTO AD ALTRI SCHEMI TERAPEUTICI? | 76 |
| 7.2 TERAPIA DI MANTENIMENTO | 78 |
| 7.3 TERAPIA IN LINEE SUCCESSIVE ALLA PRIMA | 83 |
| QUESITO CLINICO N° 14: NEI PAZIENTI CON CARCINOMA UROTELIALE METASTATICO IN PROGRESSIONE DURANTE O DOPO UNA POLICHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA CONTENENTE PLATINO, È RACCOMANDABILE UN TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA CON PEMBROLIZUMAB RISPETTO AD UN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO COME LA VINFLUNINA? | 83 |
| 8. CHIRURGIA DELLA MALATTIA RESIDUA DOPO CHEMIOTERAPIA..... | 86 |
| 9. TRATTAMENTI A SCOPO PALLIATIVO..... | 87 |
| 9.1 RADIOTERAPIA PALLIATIVA SULLA LESIONE PRIMITIVA VESCICALE | 87 |
| 10. FOLLOW UP..... | 88 |
| 10.1 FOLLOW UP POST-CISTECTOMIA IN MIBC. | 89 |
| 10.2 FOLLOW UP DOPO TERAPIA TRIMODALE CON RISPARMIO DELLA VESCICA MIBC..... | 90 |

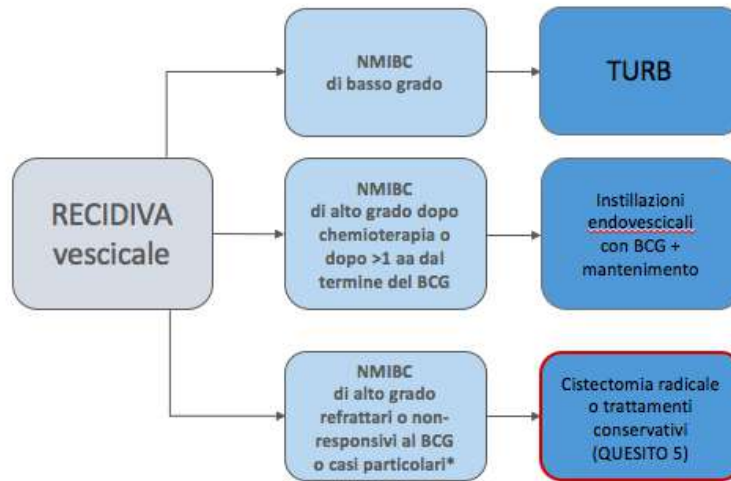
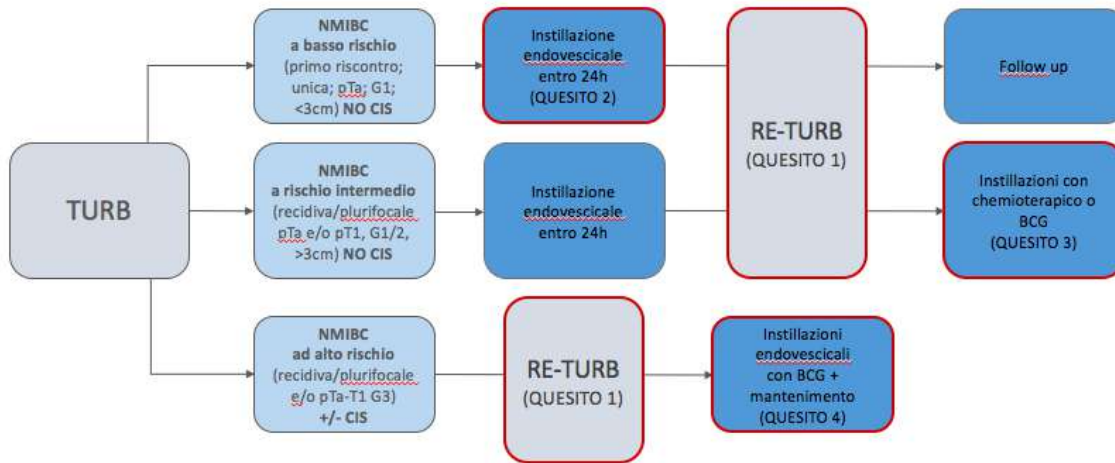
APPENDICE 1: SINTASSI DI RICERCA E FLOW-CHART PRISMA PER I SINGOLI QUESITI CLINICI91

APPENDICE 2: MANUALE METODOLOGICO AIOM.....106

APPENDICE 3: DETTAGLIO DEL PROCESSO DI REVISIONE131

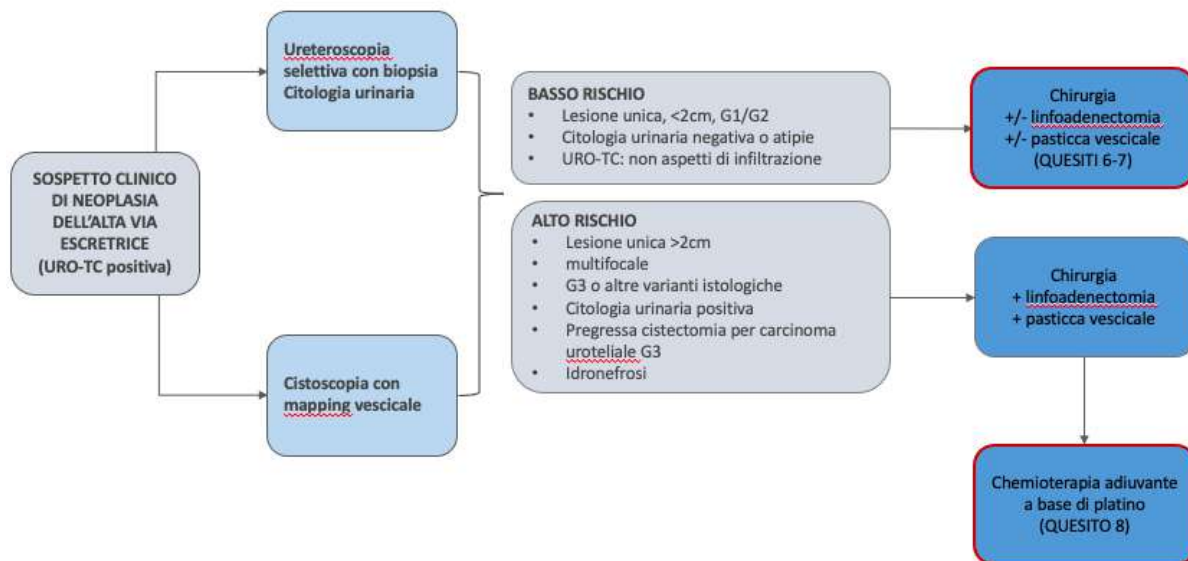
Figure**Inquadramento diagnostico
(Capitolo 2)**

Trattamento della Malattia Vescivale Non-Muscolo Infiltrante (NMIBC) (Capitolo 4)

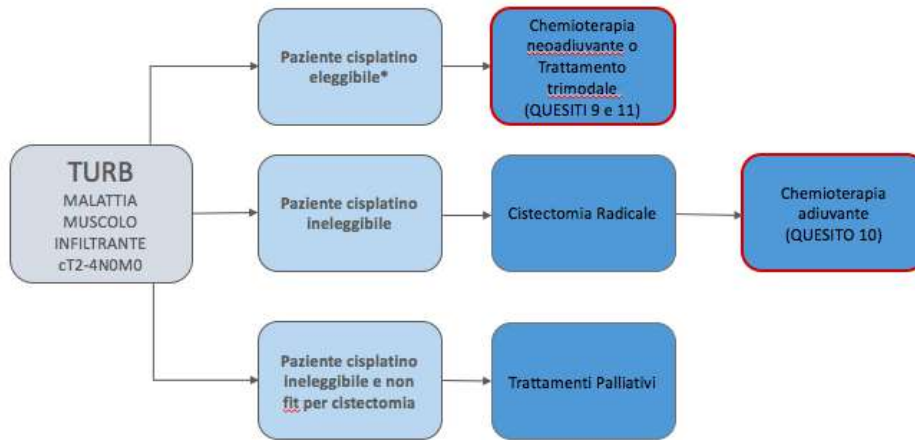


* CIS associato; LVI; positività uretra prostatica; varianti istologiche

Trattamento Delle Neoplasie Dell'Alta Via Escretrice (UTUC) (Capitolo 5)

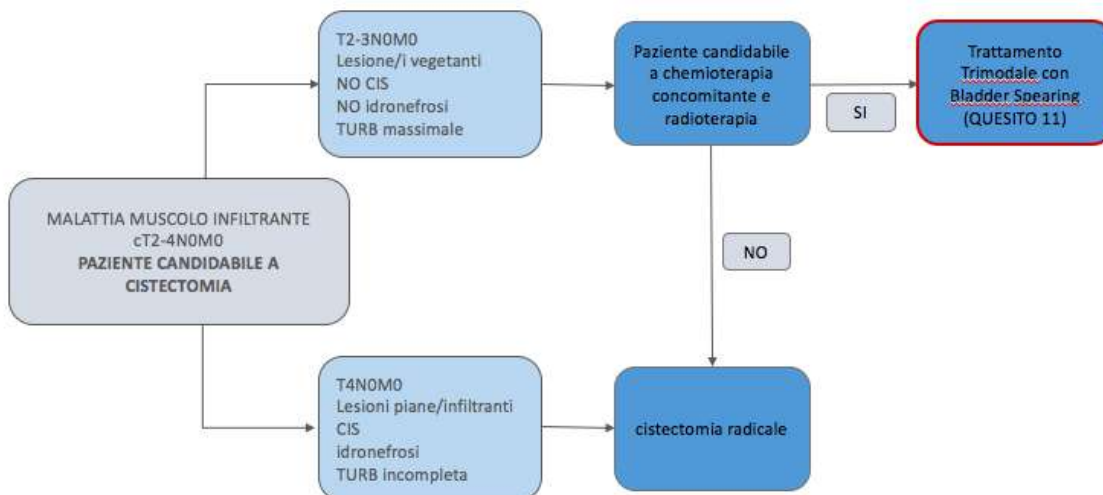


**Trattamento della malattia vescicale muscolo infiltrante (MIBC, T2-4)
(Capitolo 6)**

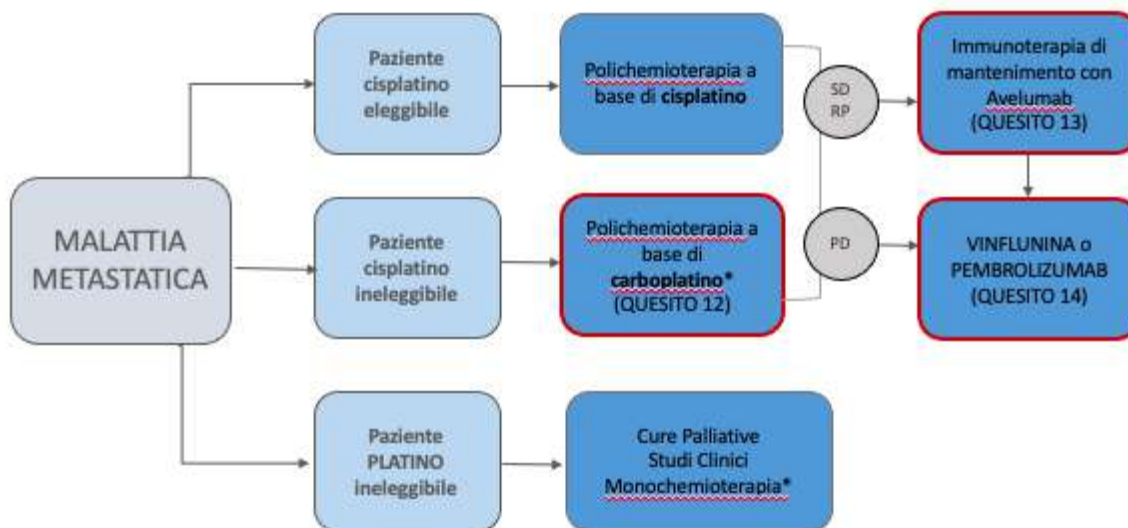


* Cisplatino eleggibilità: ECOG PS 0-1; clearance creatinina >60 ml/min; non alterazioni dell'udito; non neuropatia periferica

**Trattamento integrato di Bladder-Sparing (“Trimodale”)
(Capitolo 6, paragrafo 3)**



Terapia della Malattia Uroteliale Avanzata (Capitolo 7)



* L'immunoterapia con PEMBROLIZUMAB è indicata per pazienti con malattia avanzata, cisplatino ineleggibili, PD-L1 positivi, ma non rimborsato da AIFA

1. Epidemiologia

1.1 Epidemiologia del carcinoma della vescica

In Italia nel 2020 sono stati registrati circa 25.500 nuovi casi di tumore della vescica (20.500 tra gli uomini e 5.000 tra le donne), pari al 10,5% e al 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente [1]. Il trend appare in lieve calo negli uomini e stabile nelle donne. La neoplasia interessa prevalentemente l'età anziana ed il sesso maschile: negli uomini infatti è la quarta sede più frequente dopo i 50 anni.

In Italia si registra un tasso di incidenza standardizzato pari a 68.9 per 100.000 negli uomini e 12.4 per 100.000 nelle donne: in entrambi i sessi i tassi di incidenza più elevati si registrano nelle regioni del centro (73.4 e 13.8, rispettivamente).

Nel 2020 in Italia ci sono stati 6.253 decessi per tumore della vescica (4863 negli uomini e 1390 nelle donne); la mortalità registrata nel 2020 rispetto al 2015 ha fatto registrare un aumento del 2,6% negli uomini ed un calo del 2,6% nelle donne.

La sopravvivenza a 5 anni è pari al 79%, senza significative differenze di genere (80% negli uomini, 78% nelle donne) [2] ma con un forte gradiente per età: 96% nei <45 anni che si riduce al 66% nei 75+. A differenza della maggior parte delle sedi tumorali, la vescica non presenta differenze di sopravvivenza tra le regioni del nord (80%-81%) e centro-sud (78%-79%).

Per quanto riguarda la prevalenza, in Italia sono state stimate oltre 313.600 persone vive con una pregressa diagnosi di tumore della vescica (255.000 uomini e 58.600 donne), corrispondenti al 14% negli uomini e al 4% nelle donne. La frazione di guarigione è stimata intorno al 59% negli uomini e 69% nelle donne e gli anni necessari per considerare un paziente "guarito" sono mediamente 16.

1.2 Fattori di rischio per il carcinoma della vescica

Il fumo da solo è responsabile del 50% dei tumori della vescica [3]: rispetto ai non fumatori, i fumatori presentano un RR 3,47 (IC 95% 3,07-3,91) mentre gli ex-fumatori presentano un RR 2,04 (IC 95% 1,85-2,25). Anche la mortalità specifica per malattia è maggiore nei fumatori rispetto agli ex-fumatori (RR 1,53 [IC 95% 1,12-2,09]), a dimostrazione del fatto che la durata e l'intensità del fumo sono positivamente correlate con un aumentato rischio del tumore della vescica [4].

L'esposizione professionale è responsabile del 5-6% dei tumori della vescica [5]: il rischio è più alto nei lavoratori del tabacco (RR 1,72 [IC 95% 1,37-2,15]) e dei coloranti (RR 13,4 [IC 95% 1,5-48,2]).

L'alcol ed un eccesso di carni rosse mostrano un lieve eccesso di rischio mentre l'assunzione di Vitamina D ed un consumo quotidiano di frutta e verdura sembrano avere un effetto protettivo [6-7]. Anche una recente analisi conferma un rischio aumentato per elevato consumo di carni rosse e un rischio ridotto per elevato consumo di pesce [8]. Tra i cancerogeni ambientali l'esposizione all'arsenico presente nell'acqua potabile è una causa riconosciuta di tumore alla vescica, così come le amine aromatiche e i pesticidi utilizzati in agricoltura. Anche l'uso della radioterapia per il trattamento dei tumori della prostata è associata ad un aumento del rischio [6].

1.3 Diagnosi precoce e Screening nel carcinoma uroteliale della vescica

Il tumore della vescica sembra soddisfare molti dei criteri necessari per uno screening di popolazione: si tratta di una patologia rilevante, presenta possibilità di trattamento accettabile, ci sono strumenti per

riconoscere la malattia in una fase precoce/asintomatica e un buon rapporto costo/beneficio [9]. Tuttavia non c'è univocità sulla natura del test di screening: due studi non randomizzati hanno dimostrato che il test dell'ematuria in soggetti asintomatici porta alla riduzione di tumori avanzati e potrebbe migliorare la sopravvivenza [10-11]. I benefici maggiori appaiono nelle popolazioni ad alto rischio: forti fumatori o esposti per motivi professionali, ma i risultati non sono definitivi [12]. La cistoscopia è lo strumento diagnostico standard di riferimento, ma è invasivo. Nessun biomarcatore urinario ha dimostrato di essere migliore della citologia e della cistoscopia urinaria e né l'Associazione europea degli urologi (EAU) né il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomandano biomarcatori urinari [13-14].

1.4 Epidemiologia delle neoplasie dell'alta via escrettrice

Ogni anno si registrano in Italia circa 2.000 nuovi casi di tumore delle vie escrettrici (1.400 tra gli uomini e 600 tra le donne), pari a meno dell'1% di tutti i tumori incidenti [1]. Il trend di incidenza appare in lieve calo negli uomini (-0,2% per anno) ed in lieve aumento nelle donne (+1,4% per anno). A differenza della vescica, l'incidenza dei tumori delle vie escrettrici appare più omogenea sia negli uomini (4,8 al nord, 4,6 al centro e 3,7 al sud) che nelle donne (1,7, 1,4 e 1,1 rispettivamente). La sopravvivenza a 5 anni è pari al 60% (62% uomini e 56% donne) [3]. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni è pari all'84% nei giovani (< 45 anni) e si riduce con il passare degli anni fino ad arrivare a valori pari al 44% nei 75+. Esiste un lieve gradiente nord-sud: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 61% al nord e 59% al sud.

1.5 Fattori di rischio per le neoplasie dell'alta via escrettrice

I fattori di rischio elencati per il tumore della vescica sono responsabili anche dei tumori delle vie escrettrici. In particolare, il fumo di sigaretta [15], l'esposizione ad arsenico e fattori occupazionali. Un peso maggiore sembra andare all'assunzione di acido aristolochico, utilizzato per le sue proprietà purgative e diuretiche in alcune regioni orientali e a fattori genetici: il 10% circa dei tumori delle alte vie escrettrici sembra infatti da correlare alla presenza di una sindrome di Lynch (carcinoma colo-rettale ereditario non poliposico) [16].

Bibliografia Capitolo 1

1. AIOM-AIRTUM-SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia, 2020. Intermedia Editore, Brescia. Ottobre 2020
2. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiologia e Prevenzione*. Suppl. 1 n. 2. Marzo-aprile 2017
3. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol* 2016;70.
4. Polesel J, Bosetti C, di Maso M, et al. Duration and intensity of tobacco smoking and the risk of papillary and non-papillary transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Causes Control* 2014;25:1151–8.
5. Westhoff E, Maria de Oliveira-Neumayer J, Aben KK, Vrieling A, Kiemeny LA. Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: New evidence and a literature overview. *Eur J Cancer* 2016;60:136–45.
6. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, Kiemeny L, Lotan Y, Pang K, Silverman DT, Znaor A, Catto JWF. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol*. 2018 Dec;74(6):784-795.
7. Yu EY, Wesselius A, Mehrkanoon S, et al. Vegetable intake and the risk of bladder cancer in the BLadder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants (BLEND) international study. *BMC Med*. 2021 Mar 9;19(1):56. doi: 10.1186/s12916-021-01931-8. PMID: 33685459; PMCID: PMC7942172.
8. Dianatinasab M, Wesselius A, de Loeij T, et al. The association between meat and fish consumption and bladder cancer risk: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2021 Aug;36(8):781-792. doi: 10.1007/s10654-021-00762-4. Epub 2021 May 25. PMID: 34036467.
9. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>
10. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. *BMJ* 1989;299:1010-2.
11. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995;45:387-96.
12. Zlotta AR, Roumeguere T, Kuk C, et al. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;59:1026-31.
13. Babjuk M, Burger M, Comperat E, et al. Non-muscle invasive bladder cancer. European Association of Urology guidelines 2017. Online. Available online: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
14. Bladder cancer diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. Online (cited July 2018). Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2>
15. Wang Q, Zhang T, Wu J, Wen J, Tao D, Wan T, Zhu W. Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China. *BMC Urol*. 2019 Apr 18;19(1):24.
16. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche HM, Rink M, Kassouf W, Spiess PE, Lotan Y, Ye D, Fernández MI, Kikuchi E, Chade DC, Babjuk M, Grollman AP, Thalmann GN. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*. 2017 Mar;35(3):379-387.

2. Inquadramento diagnostico

2.1 Segni e Sintomi

La macroematuria è il più frequente segno d'esordio nei pazienti con neoplasia uroteliale vescicale. I carcinomi in situ possono manifestare solo sintomi di tipo irritativo (urgenza minzionale, pollachiuria, stranguria). Le neoplasie insorgenti in prossimità del collo vescicale o coinvolgenti l'uretra possono causare ritenzione acuta d'urina. Da notare che entità e caratteristiche dell'ematuria non correlano con dimensioni o stadio clinico della neoplasia. La presenza di algie pelviche e il riscontro di idroureteronefrosi possono essere invece indicativi di una malattia localmente avanzata [1].

2.2 Citologia urinaria

L'esame citologico del sedimento urinario rimane ad oggi l'unico marcatore universalmente utilizzato nella pratica clinica per la diagnosi delle neoplasie uroteliali e il follow-up delle neoplasie vescicali di alto grado. Elementi distintivi sono: basso costo e non invasività, alta sensibilità nei tumori di alto grado (84%) ma bassa sensibilità nei tumori a basso grado (16%) e complessivamente alta specificità (84-100 %) [2]. L'esito dell'indagine è strettamente condizionato da una corretta preparazione e allestimento del sedimento cellulare urinario, numero di cellule esfoliate, esperienza dell'esaminatore ed eventuale presenza di infezioni del tratto urinario, calcoli o pregresse instillazioni intravescicali [3]. Adeguatezza e corretta conservazione del campione urinario sono fattori imprescindibili per una corretta diagnosi citologica. 30 mL sembrano essere il volume ottimale per ridurre al minimo il numero di campioni inadeguati subottimali, mentre un volume inferiore a 10 mL riduce in maniera significativa la possibilità di diagnosticare un carcinoma uroteliale di alto grado [4]. Si consiglia di utilizzare fissativo alcolico nella raccolta del campione urinario al fine di evitare la degradazione delle cellule e quindi la validità dell'esame stesso. Il campione urinario, adeguatamente raccolto e appropriatamente conservato, deve essere accompagnato da una dettagliata descrizione della storia clinica del paziente e delle terapie precedentemente effettuate o in atto. Nel tempo, sono stati valutati numerosi altri tests urinari per cercare di migliorare la sensibilità della citologia sia nella diagnostica delle forme di alto grado con citologia sospetta, sia nelle forme tumorali di basso grado; nessuno di questi marcatori è stato, tuttavia, ad oggi validato per la diagnosi o il follow-up delle neoplasie uroteliali [3,5].

In **Tabella 1 e 2** è riportata la nuova proposta per l'allestimento e la refertazione della citologia urinaria di recente pubblicazione, ad oggi consigliata ma non obbligatoria [6].

Tabella 1. Sistema di allestimento suggerito per la citologia urinaria [6].

| | Urine Spontanee | Urine strumentali |
|------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Raccolta | Fissativo su base alcolica | / |
| Allestimento | Convenzionale/Strato sottile | Convenzionale/Strato sottile |
| Numero Campioni | 3 | / |
| Volume ottimale | 30 ml | / |
| Adeguatezza | / | N° cellule uroteliali x10HpF* |

* 20 cellule uroteliali ben preservate in 10 HpF (Thin Prep) "campione ottimale";
10-20 cellule uroteliali ben preservate in 10 HpF (Thin Prep) "campione soddisfacente ma limitato per bassa cellularità";
<10 cellule uroteliali ben preservate (Thin Prep) "campione non diagnostico"

Tabella 2. Sistema di refertazione suggerito per la citologia urinaria [6].

| |
|---|
| Inadeguato |
| Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado (NHGUC) |
| Cellule uroteliali atipiche (AUC) |
| Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado (SHGUC) |
| Carcinoma uroteliale di alto grado (HGUC) |
| Neoplasia uroteliale di basso grado (LGUN) |
| Altre patologie interessanti la vescica (primarie o secondarie) |

2.3 Diagnostica per Immagini

Esame di primo livello per lo studio della patologia uroteliale è l'**ecografia**, con un'accuratezza globale compresa tra 80 e 95% e una specificità molto elevata [7,8]. La metodica presenta comunque dei limiti che risiedono nella difficoltà nel rilevare lesioni vescicali piatte e nell'impossibilità di studiare adeguatamente l'alta via escretrice, della quale eventualmente può dimostrare una dilatazione a monte come segno indiretto di un'eventuale ostruzione. In caso di reperto ecografico positivo per lesioni vegetanti in vescica e/o il riscontro di atipie cellulari alla citologia urinaria, seguiti da un esame endoscopico che rileva lesioni sospette per neoplasia, l'esame di secondo livello è la **Uro-TC** (Tomografia Computerizzata con somministrazione di mdc con scansioni in fase urografica). Questa metodica ha sostituito a tutti gli effetti l'Urografia tradizionale che non trova più alcuna indicazione in questo contesto [9]. Con le moderne apparecchiature, il protocollo di Uro-TC prevede la somministrazione del mezzo di contrasto (quantità variabile in relazione alla concentrazione di iodio del mdc e al peso del Paziente) e l'esecuzione di tre fasi (fase diretta pre-contrasto, di impregnazione arteriosa a circa 40'' e di eliminazione o fase urografica propriamente detta), con conseguente risparmio di dose. Un'ulteriore miglioramento può essere ottenuto con altre tecniche come lo split bolus [10,11]. Con questo esame è studiabile sia l'intero apparato escretore, sia il parenchima renale. Esso definisce la multifocalità della neoplasia, le dimensioni e l'estensione delle lesioni, l'eventuale interessamento linfonodale, e la presenza di secondarismi. Va precisato che, in termini di stadiazione locale, la Uro-TC riesce a documentare solo l'interessamento macroscopico del grasso perivescicale (T3b) e degli organi vicini (T4), mentre non è in grado di valutare gli stadi iniziali (T1 e T2a-b) (vedi **Tabella 4**). Questo aspetto della stadiazione viene definito con la resezione transuretrale o con l'endoscopia ureterale.

La **Risonanza Magnetica (RM)** fornisce informazioni e livelli di accuratezza sostanzialmente sovrapponibili a quelli della TC. I possibili vantaggi della RM consistono nella possibilità di distinguere tra di loro, anche con il solo esame diretto, i tessuti e gli organi che in TC hanno uguale densità. Questo aspetto, se associato allo studio dinamico con mezzo di contrasto, può aiutare a definire con maggior precisione lo stadio locale e secondo alcuni autori a discriminare le flogosi postchirurgiche dalla ripresa di malattia [11].

Per quanto attiene l'interessamento linfonodale entrambe le metodiche (TC ed RM) da un lato sono in grado di valutare accuratamente un aumento volumetrico dei linfonodi e definirne la morfologia, dall'altro sono di scarsa attendibilità nella valutazione del reale interessamento neoplastico. Benchè i risultati di TC e RM nel rilievo della patologia uroteliale siano da considerare sostanzialmente sovrapponibili, nella pratica clinica si preferisce la TC, per la rapidità di uso e la facilità di accesso.

La **PET-TC con FDG** è l'unica metodica per immagini in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi tramite loro captazione del radiofarmaco. Le evidenze attualmente

disponibili non sono tuttavia ancora sufficienti per considerare la PET- TC un'indagine di routine nella pratica clinica (non dimostrazione di clinical utility) [12].

2.4 Diagnostica Endoscopica

Uretrocistoscopia

La uretrocistoscopia in genere segue una citologia urinaria positiva e/o un'ecografia sospetta per lesioni vegetanti e/o il persistere di un sospetto clinico. Al contrario, questo esame precede nell'iter diagnostico la Uro-TC e si esegue generalmente in regime ambulatoriale con strumento flessibile. Nel referto relativo all'esame devono essere riportate, un'accurata descrizione della posizione, dimensioni, numero e aspetto (papillare o solido) della/e neoplasia/e vescicale/i riscontrate, così come di eventuali anomalie di aspetto della mucosa vescicale. E' consigliabile impiegare una mappa vescicale con indicazione di sede e dimensioni delle lesioni riscontrate. Nel sospetto di CIS associare citologia urinaria da concomitante lavaggio vescicale [13,14].

Uretrocistoscopia a fluorescenza (PDD)

La cistoscopia fotodinamica con acido hexaminolevulinico (HAL) può essere impiegata per eseguire biopsie guidate nei casi con citologia urinaria positiva e imaging negativo oppure nel follow-up dopo TUR di neoplasie non muscolo invasive di alto grado. La cistoscopia in fluorescenza ha mostrato, in vari studi, una maggior sensibilità nell'identificare lesioni lesioni piatte, rispetto alla cistoscopia standard in luce bianca [15]. I limiti principali della metodica sono rappresentati da consistente tasso di falsi positivi e costi elevati (farmaco ed equipaggiamento tecnico).

Cistoscopia in narrow-band imaging (NBI)

Alcuni studi ne hanno documentato un aumentato *detection rate* (rispetto alla cistoscopia standard in luce bianca), in particolare per la diagnosi ex-novo di lesioni non muscolo invasive di piccole dimensioni e nel follow-up dopo TUR [16].

Resezione vescicale endoscopica (TUR-BT)

La diagnosi istologica è affidata alla resezione endoscopica della lesione stessa (TUR). L'intervento di resezione endoscopica oltre ad un intento diagnostico, ha anche un intento stadiativo e terapeutico.

2.5 Stadiazione e Grading

In considerazione della netta differenza in termini prognostici e terapeutici, la **stadiazione clinica** delle neoplasie vescicali si propone in prima istanza di distinguere tra neoplasie non muscolo invasive (in cui la malattia è confinata all'epitelio transizionale – Ta e Tis sec. TNM - o alla sottomucosa – T1 sec. TNM), dalle neoplasie con invasione della tonaca muscolare o superamento della stessa (stadi T2-T4 sec. TNM). La classificazione TNM 2002, è stata aggiornata nel 2009 con variazioni relative allo status linfonodale [17,18] mentre nel 2017 la pubblicazione da parte dell'AJCC del TNM VIII° edizione non ha comportato sostanziali modifiche (vedi **Tabella 3**). Tuttavia, maggiore attenzione è stata posta nei confronti dei carcinomi insorti su diverticolo (circa il 2% dei carcinomi uroteliali vescicali) [19]. I diverticoli vescicali non sono rivestiti da muscolatura propria pertanto i carcinomi invasivi su diverticolo sono stadiati come pT1 o come pT3 [20].

Tabella 3. Classificazione TNM 2017 (VIII edizione)

Carcinoma Uroteliale della Vescica

| T- Tumore primitivo | |
|----------------------------|--|
| Tx | Materiale non sufficiente |
| T0 | Non evidenza di malattia |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> : tumore piatto |
| Ta | Non infiltrante la tonaca sottomucosa |
| T1 | Infiltrante la tonaca sottomucosa |
| T2a | Infiltrante la prima metà della tonaca muscolare |
| T2b | Infiltrante la seconda metà della tonaca muscolare |
| T3a | Infiltrazione microscopica del grasso peri-vescicale |
| T3b | Infiltrazione macroscopica del grasso peri-vescicale |
| T4a | Infiltrazione organi vicini: prostata, vescicole seminali, utero, vagina |
| T4b | Infiltrazione della parete pelvica e/o addominale |

| N - linfonodi | |
|----------------------|--|
| Nx | Linfonodi non valutabili |
| N0 | Assenza di metastasi nei linfonodi regionali |
| N1 | Metastasi in un singolo linfonodo di una stazione endopelvica (otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali) |
| N2 | Metastasi a due o più linfonodi endopelvici |
| N3 | Metastasi a linfonodi localizzati prossimalmente all'arteria iliaca comune |

| M - Metastasi a distanza | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| Mx | Metastasi a distanza non valutabili |
| M0 | Assenza di metastasi a distanza |
| M1 | Presenza di metastasi a distanza |

Carcinoma Uroteliale dell'Alta Via Escretrice

| T- Tumore primitivo | |
|----------------------------|---|
| Tx | Non valutabile |
| T0 | Non evidenza di malattia |
| Ta | Carcinoma papillare non-invasivo |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> (tumore piatto) |
| T1 | Invasione del connettivo sottoepiteliale |
| T2 | Invasione della tonaca muscolare |
| T3 | (Pelvi Renale) Invasione oltre la muscolare nel grasso peripelvico o nel parenchima renale (Uretere) invasione oltre la muscolare nel grasso periureterale del filtrazione microscopica del grasso peri-vescicale |
| T4 | Invasione degli organi adiacenti o attraverso il rene nel grasso perinefrico |

| N - linfonodi | |
|---------------|--|
| Nx | Linfonodi regionali non valutabili |
| N0 | Assenza di metastasi nei linfonodi regionali |
| N1 | Metastasi in un singolo linfonodo di dimensioni fino 2cm (dimensione maggiore) |
| N2 | Metastasi in un singolo linfonodo di dimensioni maggiori di 2cm o linfonodi multipli |

| M - Metastasi a distanza | |
|--------------------------|----------------------------------|
| M0 | Assenza di metastasi a distanza |
| M1 | Presenza di metastasi a distanza |

In merito al *grading* rispetto alla precedente classificazione del 1973, le classificazioni più recenti introducono la neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità (PUNLMP). la più recente classificazione WHO 2016, inoltre, riproduce la classificazione WHO 2004 ed elimina il grado intermedio (G2) distinguendo le neoplasie esclusivamente in basso grado e alto grado [22] (vedi **Tabella 4**).

Tabella 4. Differenze nella definizione del *grading* tra classificazione WHO 1973 vs 2004/2016.

| WHO/AFIP 1973 | WHO 2004 e WHO 2016 |
|---------------|--|
| Papilloma | Papilloma |
| TCC grado 1 | PUNLMP |
| TCC grado 1 | Carcinoma uroteliale di basso grado |
| TCC grado 2 | Carcinoma uroteliale di basso o alto grado |
| TCC grado 3 | Carcinoma uroteliale di alto grado |

Le classificazioni WHO/AFIP 1973 e WHO 2004-2016 non sono equivalenti sia in termini clinici, prognostici, e predittivi [23,24]. Nonostante la migliore definizione istologica dei bassi gradi e l'introduzione del concetto di PUNLMP (neoplasia a basso potenziale di malignità), la riproducibilità della nuova classificazione sembra essere solo moderatamente superiore rispetto alla precedente, almeno dal punto di vista statistico, a causa di una documentata e non trascurabile variabilità inter e intra-osservatore.

Dal punto di vista clinico appare opportuno mantenere in referto entrambe le classificazioni onde consentire, particolarmente nei carcinomi uroteliali T1 una migliore stratificazione prognostica. Infatti, quasi tutti i pT1 vengono classificati dai patologi come carcinomi uroteliali di alto grado sec WHO 2016, mentre secondo la classificazione del 1973 da 1/3 alla metà casi viene ricondotto a G2 e il resto a G3 [23-25] con una più accurata definizione prognostica.

Bibliografia Capitolo 2

1. Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics: where do we stand? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(7):1111-23.
2. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33, 66 e25-31.
3. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(Suppl 1):35-63.
4. VandenBussche CJ, Rosenthal D, Olson M.T. Adequacy in voided urine cytology specimens: the role of volume and repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathology* 2016;124:174-180.
5. Gonzalo S. Epigenetic alterations in aging. *J Appl Physiol* .2010; 109(2):586-97
6. Rosenthal D, Wojcik EM, Kurtycz DFI. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology*, Springer 2016
7. Dibb MJ, Noble DJ, Peh WC, et al. Ultrasonographic analysis of bladder tumors *Clin Imagin* 2001 25 (6) :416-20
8. Pavlica P, Gaudiano C, Barozzi L. Sonography of the bladder *World J Urol* 2004 Nov; Nov :22(5):328-34.
9. Amis ES. Epitaph for Urogram *Radiology* (3) 1999 Dec;213(3): 585-601
10. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16(12):1670-1686
11. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003 180(4):1045-1054
12. Woo S, Shh CH, Kim SY et al Diagnostic performance of MFRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis *Eur J Rad* 2017; 95:46-55.
13. Huang L, Kong Q, Liu Z et al. The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis *Radiology* 2018; 286:502-11.
14. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur urol* 2017;71; 447-618.
15. Kołodziej A1, Krajewski W1, Matuszewski M1 et al. Review of current optical diagnostic techniques for non-muscle-invasive bladder cancer. *Cent European J Urol.* 2016;69(2):150-6.
16. Denziger S, Burger M, Walter B, et al. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675-679.
17. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012;110:E680-7.
18. Sobin DH, Wittekind Ch, eds. In: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002. pp. 199-202.
19. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*, 7th edition. New York: Wiley-Liss, 2010.
20. Walker NF, Gan C, Olsburgh J et al. Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. *Nat Rev Urol* 2015 11, 383-90.
21. The 2004 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by J. Eble et al. IARC Lyon 2004.
22. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC, Lyon 2016.

-
23. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011;107:404.
 24. Pellucchi F, Freschi M, Colombo R. Oncological predictive value of the 2004 World Health Organisation grading classification in primary T1 non-muscle-invasive bladder cancer. A step forward or back? *BJU Int*. 2015 Feb;115(2):267-73.
 25. Van Rijn BW, Musquera M, Liu L, et al. Molecular and clinical support for a four-tiered grading system for bladder cancer based on the WHO 1973 and 2004 classifications. *Mod Pathol*. 2015;28(5):695-705.

3. Anatomia Patologica

Il carcinoma a cellule uroteliali (la passata definizione di carcinoma a cellule transizionali è oggi scoraggiata) rappresenta il più comune (>90%) tipo istologico di neoplasia vescicale e si suddivide in primis, in non muscolo-infiltrante (non invasione della tonaca muscolare propria) e muscolo-infiltrante. Al momento della prima diagnosi il 70% circa dei tumori della vescica è rappresentato da neoplasie uroteliali non infiltranti [1, 2].

3.1 Istologia

Neoplasie uroteliali non-muscolo infiltranti (Ta – Tis – T1)

Ta: sono neoplasie dotate di architettura papillare, vengono sottoposte a una gradazione cito-architetturale in base alla quale sono così classificati [1]:

- **Neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale maligno (PUNLMP):** rare lesioni con una delicata istologia papillare, estremamente ordinata e con modeste atipie citologiche. *Sono lesioni con un concreto rischio di recidiva (fino al 50%) ma priva di capacità di dedifferenziazione e di acquisizione della capacità di infiltrazione (progressione nel 4% dei casi) [7,8].*
- **Carcinoma uroteliale papillare di basso grado:** lesioni papillari con aspetto ramificato, ordinato, e citologia atipica. *Sono lesioni altamente recidivanti (50%) e con possibilità di progressione nel 10% dei casi.*
- **Carcinoma uroteliale papillare di alto grado:** lesioni papillari con architetture grossolane, disordinate, caratterizzate da alterazione della polarità nucleare e da evidenti atipie. *hanno un rischio di recidiva del 60% e di progressione nel 30% [9].*

Questo *grading* si riferisce alla classificazione WHO 2016 [1], riprende il precedente [3] ed è ampiamente adottato a livello ufficiale interazionale [4-5]. E' tuttavia appropriato che il referto possa essere integrato con la classificazione G1-G3 [6].

CIS: il carcinoma uroteliale in situ (CIS) è per definizione privo di architettura papillare e di alto grado, multifocale, composta da cellule citologicamente maligne e spesso non-coese. In oltre il 90% dei casi il CIS si osserva in associazione, contemporanea o successiva, a neoplasie uroteliali papillari e/o invasive [1], alle quali la compresenza di CIS conferisce maggiori capacità di progressione [10]. In tali casi è opportuno inoltre distinguere se il CIS sia presente nelle aree immediatamente adiacenti alla neoplasia (estensione laterale) o sia a distanza come focus separato. Il nuovo TNM 2017 (VIII edizione) sottolinea con livello di evidenza II l'opportunità di riportare in referto la concomitante presenza di CIS poiché rappresenta un indicatore prognostico negativo.

T1: si definisce in tal modo un carcinoma che infiltra e supera la membrana basale. Permangono spesso in superficie vestigia di architetture papillari tozze. La quasi totalità di queste neoplasie è di alto grado, alcuni consigliano comunque di riportare in referto il *grading* perché eccezionalmente si osservano carcinomi uroteliali di basso grado infiltranti. Il carcinoma uroteliale infiltrante di alto grado ha una certa propensione a sviluppare istologie divergenti (c.d. differenziazioni, soprattutto squamose e ghiandolari e associazioni con carcinomi a piccole cellule) che vanno riportate in referto e che sono spesso presenti in forma combinata al carcinoma uroteliale convenzionale.

Neoplasie uroteliali muscolo infiltranti (> o uguale a T2)

Si definisce carcinoma uroteliale muscolo infiltrante una neoplasia che infiltra (pT2) o supera (pT3-4) la parete muscolare della vescica (muscolo detrusore). L'identificazione di un carcinoma uroteliale muscolo infiltrante richiede un'adeguata TUR ed eventuale reTUR stadiativa (vedi in merito il Quesito N°1).

Analizzando il materiale istologico di una TUR il patologo deve sempre riportare in referto la **presenza/assenza di muscolo detrusore nel materiale inviato**. In sua assenza è opportuno definire il caso come Tx. Il carcinoma uroteliale muscolo infiltrante presenta sempre un grado elevato, pertanto il grading non presenta valore prognostico in questi casi.

3.2 Strutturazione dell'Esame Istologico

Nell'esame istologico il patologo deve riportare, a seconda che si tratti di campioni provenienti da TUR o da cistectomia radicale, le seguenti caratteristiche (vedi **BOX 1**):

Campioni provenienti da TUR:

1. Istotipo (uroteliale o eventuali varianti **BOX 2**)
2. *Grading*
3. Estensione del livello d'infiltrazione
4. Presenza/assenza di muscolatura propria nel campione
5. Eventuale presenza di CIS
6. Eventuale presenza di invasione vascolare linfoematica
7. Compresenza di cistite (BCGite)

Campioni provenienti da cistectomia radicale:

1. Numero e grandezza delle lesioni neoplastiche asportate ed inviate separatamente
2. Morfologia delle lesioni (papillare, sessile, piatta)
3. Istotipo (uroteliale o eventuali varianti)
4. *Grading*
5. *Staging* (in caso di cistoprostatectomia accurata descrizione dell'eventuale interessamento prostatico).
6. Presenza di CIS
7. Presenza d'invasione vascolare ematica o linfatica
8. Compresenza di cistite (BCGite)
9. Margini di resezione uretrali e ureterali
10. Numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi asportati
11. Margini radiali
12. pTNM

| BOX 1. PROGnosi del carcinoma uroteliale infiltrante (T > o uguale a T1) | |
|--|---|
| Fattori prognostici istologici del carcinoma uroteliale infiltrante da riportare in referto: | |
| Varianti istologiche | Oltre alle più frequenti differenziazioni divergenti di tipo squamoso, adenocarcinoso, o associazione con carcinoma a piccole cellule, il carcinoma uroteliale invasivo può presentarsi in altre varianti (vedi BOX 2), alcune delle quali (carcinoma uroteliale nested, carcinoma uroteliale plasmocitoide, carcinoma uroteliale micropapillare, carcinoma uroteliale sarcomatoide, carcinoma uroteliale a cellule giganti) associate a impatto prognostico peggiorativo [14]. |
| Invasione vascolare | Soprattutto nel caso di lesioni T1, è opportuno venga riportata in referto come invasione vascolare assente/presente. Anche il nuovo TNM 2017 (VIII ed.) sottolinea, con livello di evidenza III, l'opportunità di riportare in referto la LVI (presente nel 10% circa dei casi) [12] |
| Grading (classificazione del 1973) | circa 1/3 dei casi viene ricondotto a G2, il resto a G3 [13,14]. Come evidenziato da una recente metanalisi, i tassi di recidiva risultano maggiori nei T1G3 rispetto ai T1G2 (68% vs 50%) ed analogamente i tassi di progressione (28% vs 12%). |

| BOX 2. Principali Varianti Istologiche: |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - carcinoma uroteliale c.d. <i>nested</i>; - carcinoma uroteliale microcistico; - carcinoma uroteliale micropapillare; - carcinoma uroteliale simil linfoepitelioma; - carcinoma uroteliale plasmocitoide; - carcinoma uroteliale sarcomatoide; - carcinoma uroteliale a cellule giganti; - carcinoma uroteliale a differenziazione trofoblastica; - carcinoma uroteliale ricco in lipidi; - carcinoma uroteliale a cellule chiare <p><i>NOTA: è importante precisare in quale percentuale la variante è rappresentata</i></p> |

| BOX 3. Sottotipi molecolari |
|--|
| <p>Allo scopo di individuare potenziali biomarcatori di risposta, il carcinoma uroteliale è stato recentemente suddiviso in sottogruppi molecolari utilizzando piattaforme multiple genomiche e trascrittomiche. In base all'espressione di RNA i tumori sono stati classificati in basali, luminali e luminali infiltrati con ulteriori sotto-classificazioni specifiche in base al sistema utilizzato. Il sottotipo claudin-low (bassa espressione di claudina), caratterizzato da perdita della differenziazione epiteliale ed elevata immuno-infiltrazione, è inserito tra i basali [1-4].</p> <p>Il gruppo di Wezel ha pubblicato nel 2017 una panoramica della tassonomia attuale dei sottotipi molecolari dei carcinomi uroteliali che, anche se differenti tra di loro e provenienti da 5 banche dati indipendenti presentino similitudini dei clusters nei confronti di invasione, prognosi e risposta a chemio- e immunoterapia [1]. Si elencano le 5 diverse classificazioni molecolari riportate da Wezel, quella di Seiler e la TCGA hanno armonizzato tutte le precedenti e sono le più citate :</p> <p>Classificazione UNC (University North Carolina: luminali-basali-claudin low) [1]</p> <p>Classificazione MDA (MD Anderson Cancer Center: luminali-p53-like, basale) [1]</p> <p>Classificazione Lund (Università di Lund: Uro A, genomicamente instabili, infiltrati, SCC-like, UroB) [1]</p> <p>Classificazione di Seiler (luminali, luminali infiltrati, basale, claudin low). Studio retrospettivo su 343 pazienti con diagnosi di MIBC su TURB (cT2-4a, N0, M0) prima della NAC, utilizzando la classificazione molecolare per assegnare ogni singolo campione ad un sottotipo. I pazienti con tumore basale, che ricevevano 3 cicli di NAC a base di platino, avevano una OS a 3 anni del 77.8% (95%CI 67.2-90.0%; p<0.001) rispetto al 49.2% (95% CI, 39.5-61.2%; <0.001) nella coorte di 476 pazienti che non ricevevano NAC [2].</p> |

Classificazione TCGA (Atlante Genomico del Cancro: Luminale I, luminale II, basale III e claudin low IV). L'analisi di 412 RNA di MIBC, ha consentito di identificare subsets con differente stato epiteliomesenchimale. 58 geni sono risultati mutati in maniera significativa mediante attività APOBEC e sono stati definiti 8 gruppi di mutazioni con sopravvivenza a 5 anni del 75% [8]. Suddivisione: **60% forme sottogruppo luminale; 35 % sottogruppo basale/squamoso e 5% al sottotipo "neuronale"**.

Il sottogruppo luminale si suddivide a sua volta in:

- luminale-papillare (35%)**, poco responsivo a NAC, può presentare mutazione del gene FGFR2 o 3 (fibroblast growth factor receptor) sensibile al trattamento con Inibitori, già valutato in uno studio di fase II già approvato da FDA [1, 4];
- luminale-infiltrato (19%)** poco responsivo a NAC ma sensibile agli inibitori dei checkpoint immunologici (anti-PD-L1, PD-1, CTLA-4). (il cluster II sembra beneficiare dall'uso di atezolizumab con un tasso di risposta globale del 34%, Trial IMvigor 210) [1, 4].
- luminale (6%) poco responsivo a NAC ed immunoterapia, esprime UPKs, KRT20, SNX31 e potrebbe essere candidabile ad eventuali terapie target.**

Il sottogruppo basale, con immunoinfiltrazione, comprende anche le forme squamose che sono sensibili a NAC. (nello studio CheckMate 275 i pazienti con questo profilo molecolare (cluster III) sembrano beneficiare da trattamento con nivolumab con un tasso di risposta del 30%) [1, 4].

I tumori claudin-low presentano l'outcome peggiore a prescindere dal trattamento con NAC.

Il sottotipo "neuronale" è a prognosi infausta, potrebbe rispondere ad eventuale NAC con etoposide e cisplatino e si ritiene anche ad immunoterapia, esprime mutazione dei geni TP53 e RB [4].

Una meta-analisi di coorte su un dataset più numeroso di 2411 casi comprendente sia forme non muscolo invasiva (NMIBC) che MIBC è stata recentemente pubblicata (Tan et al.) [9]. I sottotipi molecolari sono stati riprodotti dal TCGA, dal consorzio europeo UROMOL (Prediction of bladder cancer disease course using risk scores that combine molecular and clinical risk factors) e dallo studio IMVigor210, con l'obiettivo di identificare markers molecolari da associare ai parametri clinico-patologici. La classificazione, denominata **BOLD** (bladder carcinoma subtype of large meta-cohort database), identifica 6 sottotipi, con diversa OS in relazione alle caratteristiche molecolari [5]. Lo studio presenta alcune limitazioni cliniche e di tecnologia sui trascrittomi:

- Neural-like (OS di 87 mesi) prevalente nei MIBC con elevata espressione di WNT/b-catenina;
- HER2-like (OS 107 mesi) distribuito tra NMIBC e MIBC con elevato segnale di amplificazione di ERBB";
- Papillari-like (OS > 135 mesi) prevalente nel sottotipo NMIBC con elevata frequenza di mutazione e amplificazione di FGFR3 e fusione di FGFR3-TACC3;
- Luminal-like (OS 91.7 mesi) prevalente nei NMIBC con elevato segnale per MAPK, KRAS e mutazione KMT2 C/D;
- Mesenchymal-like (OS 86.6 mesi) prevalente nei MIBC con elevata espressione del gene AXL;
- Carcinoma squamoso cellulare-like (OS 20.6 mesi) prevalente nei MIBC, con elevata espressione di PD1, CTLA4, e infiltrazione macrofagica M2.

Secondo Lotan [6] la stadiazione attuale è inadeguata (oltre il 50% dei pazienti sarebbe sotto-stadiato e potenzialmente sotto-trattato).

Bibliografia (Sottotipi molecolari)

- Wezel F, Vallo S, Roghmann F. Do we have biomarkers to predict response to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and immunotherapy in bladder cancer? *Trans Androl Urol* 2017; 6: 1067-1080
- Seiler R, Al Deen Ashab H, Erho N et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72:544-554
- Choi W, Porten S, Kim S et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer cell* 2014;25:152-65
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540-556.
- Tan TZ, Rouanne M, Huang RY et al. Molecular subtypes of urothelial bladder cancer: results from a meta-cohort analysis of 2411 tumors. *Eur Urol* 2019;75(3):423-432.
- Lotan Y, Boorjian SA, Zhang J et al. Molecular subtyping of clinically localized urothelial carcinoma reveals lower rates of pathological upstaging at radical cystectomy among luminal tumors. *Eur Urol* 2019 May 12.

Bibliografia Capitolo 3

1. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC, Lyon 2016
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
3. The 2004 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by J. Eble et al. IARC Lyon 2004.
4. TNM 2010 VII ed. Cancer Control. Union for International. Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours.
5. Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures 2004 (AFIP Atlas of Tumor Pathology 4th Series). Washington DC
6. Tumours of the Male Genital System 1973 (AFIP Atlas of Tumor Pathology 2th Series). Washington DC
7. Herr HW(1), Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*. 2007t;178(4 Pt 1):1201-5; discussion 1205.
8. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol*. 2004;46(2):170-6.
9. Gontero P, Gillo A, Fiorito C, et al. Prognostic factors of 'high-grade' Ta bladder cancers according to the WHO 2004 classification: are these equivalent to 'high-risk' non-muscle-invasive bladder cancer? *Urol Int*. 2014;92(2):136-42. doi: 10.1159/000351961.
10. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*. 2009;73(6):1313-7.
11. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):643-50. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6967.
12. Cho KS, Seo HK, Joung JY, et al. Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol*. 2009;182(6):2625-30
13. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM et al. TheWHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011;107:404.
14. Pellucchi F, F, Freschi M, Colombo R. Oncological predictive value of the 2004 World Health Organisation grading classification in primary T1 non-muscle-invasive bladder cancer. A step forward or back? *BJU Int*. 2015;115(2):267-73.

4. Trattamento della Malattia Vescicale Non-Muscolo Infiltrante (NMIBC)

4.1 Resezione Endoscopica Trans-Uretrale (TUR-BT)

La resezione endoscopica oltre all'intento diagnostico e di stadiazione della neoplasia, rappresenta l'approccio terapeutico di primo livello di tutte le neoplasie vescicali non muscolo invasive. L'intervento prevede, quando possibile, la rimozione completa della/e lesione/i inclusa la base di impianto e i margini circostanti la base della porzione esofitica. Se correttamente eseguita, la TUR consente al patologo di fornire la profondità di infiltrazione e di definirne i margini di resezione.

Una revisione sistematica di 7 studi randomizzati di fase III ha evidenziato come l'esperienza del chirurgo e la qualità della TUR, oltre ai già conosciuti fattori prognostici per rischio di recidiva (quali numero e diametro delle neoplasie), possono avere un impatto sul tasso di malattia residua/recidiva alla prima cistoscopia postoperatoria [1]. È consigliabile condurre l'intervento in anestesia loco-regionale.

Neoplasie di dimensioni > 2cm: è pratica clinica approcciare queste lesioni mediante la resezione e raccolta separata della porzione esofitica e base di impianto con relativi margini perilesionali, evitando eccessivi danni da elettrocauterizzazione (*L'invio separato dei campioni al patologo migliora la qualità del referto istologico. L'utilizzo del resettore bipolare, riduce i danni da elettrocauterizzazione e rende più affidabile la lettura istologica dei preparati*) [2].

Neoplasie di dimensioni < 2cm: La resezione *en bloc* di una singola lesione può essere adottata nelle lesioni di piccole dimensioni (< di 1 cm secondo le linee guida internazionali, dopo adeguata esperienza ampliabile a 2 cm e deve comprendere alla base fasci di muscolatura propria. La resezione "*en bloc*" deve includere in un unico campione parte esofitica e tonaca muscolare corrispondente alla base di impianto (*questo approccio fornisce informazioni istologiche affidabili sulla estensione di malattia e garantisce la radicalità della resezione e dovrebbe essere quindi adottato ogni volta che caratteristiche e sede della neoplasia lo consentano*) [3,4].

4.2 Biopsie Random

Le neoplasie vescicali sono spesso multifocali e possono associarsi a CIS. In pazienti al primo episodio di malattia o con recidiva non-muscolo invasiva dopo TUR non è pratica clinica eseguire biopsie random alla ricerca di CIS o di aree di displasia in assenza di un reale sospetto [5]. Al contrario, le biopsie random, su mucosa vescicale apparentemente normale trovano indicazione in presenza di:

- citologie spontanee o da lavaggio vescicale risultano positive per cellule tumorali maligne, in presenza di una neoplasia la cui parte esofitica non sia di aspetto papillare;
- aree fluorescenti in corso di uretrocistoscopia con sostanze fotosensibilizzanti (PDD);
- neoplasie localizzate sul trigono e sul collo vescicale, particolarmente in presenza di neoplasie multiple. In questi casi è pratica clinica eseguire prelievi biotici con resettore anche in uretra prostatica dato il rischio consistente di un coinvolgimento neoplastico della mucosa uretrale o dei dotti prostatici;
- recidiva di malattia in pazienti con pregresso CIS.

I frustoli provenienti da biopsie random devono essere inviati al patologo separatamente indicando localizzazione del prelievo.

4.3 Categorie di Rischio Clinico per la Malattia Non-Muscolo infiltrante (NMIBC)

BOX 1. NMIBC, le originarie categorie di rischio clinico sec. EORTC

L'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sulla base di una meta-analisi su 2.596 pazienti, ha sviluppato uno *Scoring System*, basato su **6 fattori predittivi** deducibili al momento della TUR, da cui sono derivate delle Tabelle di Rischio (Tabella 5) [1]:

- *numero delle neoplasie*
- *dimensioni delle neoplasie*
- *precedente tasso di recidive*
- *stadio della neoplasia (T)*
- *presenza di CIS concomitante*
- *grado della neoplasia (G) (identificato con la classificazione del 1973)*

Le originarie categorie di rischio clinico sec. EORTC prevedono le seguenti corrispondenze:

Basso Rischio: Lesione unica, primaria, Ta, G1, diametro < 3 cm
Rischio Intermedio: Ta-T1, G1-2, recidivi, multifocali, diametro > 3 cm
Alto rischio: T1, G3, CIS

Per la categoria ad alto rischio i più importanti fattori prognostici sono rappresentati da:

- concomitante presenza di un CIS (incremento del rischio di progressione dal 29% al 74% a 5 anni)
- neoplasia recidiva/residua già alla prima valutazione cistoscopica a 3 mesi dalla TUR (incremento del rischio di progressione dall'8.7% al 25.6% a 5 anni).

Il **CIS isolato**, cioè non concomitante a neoplasie vegetanti, non rientra nelle tabelle di rischio EORTC ma esiste un consenso unanime che esso configuri una patologia ad alto rischio di progressione e mortalità cancro-specifica. Complessivamente il tasso di progressione del CIS a 5 anni dalla prima diagnosi, se non sottoposto ad adeguato trattamento supera il 50%. La maggior parte degli studi in letteratura si riferisce tuttavia al CIS associato a neoplasie in stadio $\geq T1$, i dati prognostici relativi al CIS puro sono quindi al momento da ritenersi poco attendibili.

Attenzione particolare andrebbe prestata ai pazienti con neoplasie T1,G3 sviluppatesi all'interno di diverticoli vescicali, in considerazione dell'assenza di tessuto muscolare nella parete diverticolare.

Tabella 5. Rischio di recidiva e progressione a 1 e 5 anni da TUR sec. categoria di rischio EORTC [1].

| Categoria di rischio | Probabilità Recidiva a 1 anno | Probabilità Recidiva a 5 anni | Probabilità Progressione a 1 anno | Probabilità Progressione a 5 anni |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Basso | 15% | 31% | 0,2% | 0,8% |
| Intermedio | 24-38% | 46-62% | 1% | 6% |
| Alto | 61% | 76% | 5-17% | 17-45% |

L'introduzione della classificazione per grading WHO 2004 (riconfermato dalla WHO 2016) che distingue esclusivamente tra neoplasie a basso e alto rischio e la sua recente validazione critica ha condotto ad una revisione delle categorie di rischio originarie.

I criteri clinici alla base della nuova classificazione per categoria di rischio delle neoplasie vescicali non muscolo invasive sono:

- **le neoplasie a basso grado** hanno un riconosciuto rischio trascurabile di progressione (< 5%). Le recidive di un tumore a basso grado sono nella maggior parte dei casi (> 90%) esse stesse a basso grado. Esiste tuttavia una differenza tra le lesioni a basso grado per quanto riguarda la tendenza alla recidiva.
- **le neoplasie ad alto grado** hanno un comportamento prognostico difforme includendo neoplasie ad alto tasso di recidiva ma limitato tasso di progressione e neoplasie ad alto tasso sia di recidiva che di progressione.

In base ai risultati degli studi clinici di validazione del grading, la nuova classificazione (WHO-2004 e 2016) sarebbe altrettanto affidabile della precedente (WHO-1973) per le neoplasie di basso grado ma meno affidabile per quelle di alto grado. E' quindi consigliabile accostare alla classificazione WHO 2004/2016 la classificazione 1973.

Un update della classificazione di rischio clinico che tiene conto dei risultati clinici della validazione della classificazione per grading WHO-2004 è stata accolta dalle linee guida della European Urological Association nel 2015 e confermata per il 2017 per il consistente impatto atteso sulla terapia [8] (**Tabella 6**).

Tabella 6. Linee Guida EAU: classificazione del rischio clinico [8].

| Nuove Categorie di Rischio | Definizione |
|----------------------------------|--|
| Neoplasie a basso rischio | Primo riscontro, solitario, Ta, G1/basso grado, < 3 cm, no CIS |
| Neoplasie a rischio intermedio | Ta/T1, G1,G2/basso grado recidivi o > 3 cm, no CIS |
| Neoplasie ad alto rischio | <ul style="list-style-type: none"> • Ta/T1, G3/alto grado • Ta,G1G2, plurifocali, ricorrenti, > 3cm • CIS |
| Sottogruppi a rischio molto alto | T1,G3/alto grado associato a CIS, plurifocali e/ o ricorrenti. T1G3/alto grado esteso all'uretra prostatica Ta/T1 alto grado ad istotipo misto/ invasione linfovaskolare |
| | T1, G3/alto grado, CIS refrattario a BCG |

4.4 Approcci Alternativi alla Resezione Endoscopica nelle neoplasie vescicali recidive di basso grado

Il limitato tasso di progressione delle neoplasie vescicali a basso grado ha giustificato l'introduzione nella pratica clinica di alcune terapie personalizzate alternative alla TUR. Questi approcci sono supportati ad oggi da evidenze cliniche di basso livello ma da un elevato consenso da parte di esperti.

4.4.1 Vigile Osservazione

In pazienti con neoplasia a basso grado, recidiva di dimensioni < 1 cm, di aspetto papillifero, a piccola base di impianto e citologia negativa è pratica comune effettuare una sorveglianza attuata rigorosamente con citologia urinaria e cistoscopia (ogni 3-6 mesi) [17,18]. La sorveglianza assume particolare interesse nei

pazienti anziani, ad elevato tasso di comorbidità, in terapia anticoagulante e in pazienti particolarmente esposti ai rischi dello stress chirurgico (pazienti fragili).

Nei pazienti in sorveglianza, è pratica comune effettuare una resezione endoscopica quando la neoplasia superi un cm di diametro massimo, nei casi di plurifocalità, alla comparsa di ematuria o di positività della citologia urinaria.

4.4.2 Chemioterapia Endovesicale Ablativa con schema di somministrazione intensivo

Recenti osservazioni documentano l'elevato potere ablativo della chemioterapia endovesicale somministrata con schema intensivo (una instillazione ogni 72 ore per 2 settimane). Un elevato tasso di risposte complete (fino al 70%) e la limitata tossicità aggiuntiva supportano questa procedura in pazienti con neoplasie di dimensioni <1 cm di aspetto papillifero, recidive e citologia urinaria negativa [19,20].

4.4.3 Elettrofolgorazione Ambulatoriale

E' pratica comune effettuare in regime ambulatoriale o di *day-surgery*, un trattamento di elettrocauterizzazione o fotocoagulazione laser, per l'ablazione di neoplasie di dimensioni <1 cm e con citologia urinaria negativa. Pur in presenza di una limitata documentazione sull'*outcome* oncologico, questa procedura è sostenuta da un elevato consenso da parte della comunità urologica e gode di una estesa utilizzazione nella pratica clinica [21-23].

4.5 Re-TUR (Seconda resezione endoscopica transuretrale)

Una neoplasia residua istologicamente documentata dopo TUR-BT per neoplasie in stadio Ta, T1 è stata riscontrata nel 33-53% [12]. La persistenza non riconosciuta di malattia residua può compromettere l'efficacia della profilassi e impattare sulla progressione della neoplasia nel medio e lungo termine. Una rimozione radicale della neoplasia va quindi perseguita in tutti i casi di neoplasia non muscolo invasiva (Ta-T1), soprattutto se di alto grado, che sia destinata ad un trattamento conservativo.

Quesito Clinico N°1: Nei pazienti sottoposti a TUR per neoplasia uroteliale e che presentino una resezione macroscopicamente non completa (per dimensioni, per numero o sede della/e neoplasia/e), oppure assenza di tonaca muscolare propria, oppure una neoplasia in stadio T1 e/o di alto grado (non CIS), è raccomandabile una re-TUR allo scopo di verificare la completa eradicazione locale della neoplasia ed avere una corretta stadiazione, in alternativa all'impostazione immediata di un trattamento?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 9 voci bibliografiche (v. appendice 1)

L'unico studio prospettico, randomizzato, di fase II, in aperto, ha arruolato 210 pazienti con neoplasia T1 i quali venivano randomizzati (1:1) a ricevere una prima resezione endovesicale con rimozione completa della lesione vescicale seguita da una seconda resezione endoscopica in un periodo compreso tra 2 e 6 settimane dalla precedente (gruppo 1) oppure una singola TUR (gruppo 2). Dopo la seconda (gruppo 1) o dopo la singola resezione (gruppo 2), i pazienti venivano eventualmente sottoposti ad instillazioni endovesicali con Mitomicina. Nel gruppo 1 è stato riscontrato un residuo di malattia in 35/105 pazienti alla re-TUR. Nei pazienti sottoposti a re-TUR non sono state osservate complicanze maggiori. Dopo un follow-up mediano di 10 anni la re-TUR ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera

da recidiva (RFS) (57.9% vs 31.7%, $p<0.001$) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) (74% vs 68.5%, $p<0.001$), rispetto alla singola resezione. La percentuale di pazienti che non hanno avuto una recidiva è stata del 54,8 vs 26,8% ($p<0.001$) nei pazienti sottoposti a re-TUR e nei pazienti che non sono stati sottoposti a tale procedura, rispettivamente. I risultati hanno inoltre evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS) a 10 anni a favore del gruppo sottoposto a re-TUR (59.1% vs 40.8%, $p=0.004$). In conclusione, l'esecuzione di una seconda TUR ha mostrato un beneficio in termini di efficacia ed un ottimo profilo di sicurezza e quindi dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti sottoposti a TUR con malattia T1 [1]. Sono stati evidenziati i seguenti limiti: mancanza del cieco, ridotta numerosità del campione e l'impiego della terapia adiuvante con Mitomicina C che non rappresenta attualmente lo standard di trattamento in questo setting di pazienti.

Lo studio retrospettivo di Audenet et al. ha descritto gli outcomes di una seconda TUR entro 6 settimane dalla precedente in un gruppo di 198 pazienti con carcinoma uroteliale T1 G3. La tonaca muscolare era presente nel 54% dei casi dopo la prima TUR. Complessivamente è stato riscontrato residuo di malattia nel 63% dei casi. Alla seconda resezione l'esito dell'esame istologico ha avuto il seguente esito: pT0 nel 37% dei casi, pTis nel 22%, pTa nel 14%, pT1 nel 25% e pT2 nel 2%.

Sono stati inclusi nello studio pazienti con focale ed estesa infiltrazione della lamina propria e non sono state riscontrate differenze nel tasso di residuo di malattia. Limiti: studio retrospettivo, ridotto campione di pazienti inclusi nello studio e definizione dell'invasione limitata alla lamina propria [2].

Lo studio retrospettivo, multicentrico, di Ferro et al. ha arruolato 1046 pazienti con neoplasia uroteliale T1G3 sottoposti a re-TUR entro le 6 settimane dalla prima resezione e successivamente trattati con instillazioni di BCG. Gli obiettivi dello studio erano la RFS, la PFS, la OS e la sopravvivenza cancro-specifica. La persistenza di malattia alla re-TUR è stata osservata nel 24,6% dei pazienti. La RFS, la PFS, la OS e la mortalità cancro specifica a 5 anni erano del 17% (C.I. 95%, 11,8-23%), 58,2% (C.I. 95%, 50,7-65%), 73,7% (C.I. 95%, 66,3-79,7 %) e 84,5% (C.I. 95%, 77,8-89,3 %) dei pazienti con T1G3 su residuo, rispettivamente, mentre del 36.7% (CI 95%, 32.8–40.6), 71.4% (CI 95%, 67.3–75.2), 89.8% (CI 95%, 86.6–92.3), e 95.7% (CI 95%, 93.4–97.3), rispettivamente, nei pazienti con carcinoma non muscolo-invasivo ma non-T1G3 o T0 su residuo. Dunque, la persistenza di T1G3 alla reTUR ha un valore prognostico negativo nei pazienti con T1G3 primario trattati con BCG. Sono stati osservati i seguenti limiti: studio retrospettivo, eterogeneità nei report chirurgici ed patologici [3].

Lo studio retrospettivo, multicentrico, di Gontero et al. del 2016 è stato condotto su 2451 pazienti sottoposti a re-TUR tra le 4 e le 6 settimane da una prima resezione endoscopica perché T1G3, naive o precedentemente sottoposti a BCG per un non-T1G3. Pazienti con malattia muscolo infiltrante alla re-TUR sono stati esclusi dallo studio. L'intera popolazione in esame è stata suddivisa in 4 gruppi: il gruppo 1 comprendeva pazienti con tonaca muscolare assente alla prima TUR che non sono stati sottoposti a re-TUR; il gruppo 2 comprendeva pazienti con tonaca muscolare assente sottoposti a re-TUR; il gruppo 3 comprendeva pazienti con tonaca muscolare presente e non sottoposti a re-TUR; il gruppo 4 comprendeva pazienti con tonaca muscolare presente e sottoposti a re-TUR. L'obiettivo dello studio era valutare il valore prognostico dell'assenza di tonaca muscolare alla prima TUR. In questo studio la persistenza di malattia alla re-TUR è stata osservata complessivamente nell'85.9% dei pazienti con assenza di tonaca muscolare alla prima TUR versus il 65.2% dei pazienti con tonaca muscolare presente (1768/2451). All'analisi multivariata, la re-TUR nei casi con tonaca muscolare assente alla prima resezione determina un vantaggio borderline in termini di tempo alla recidiva (HR=0,67, C.I. 95%: 0,42-1,04, $p=0,08$), tempo alla progressione (HR=0,46, C.I. 95%: 0,20-1,04, $p=0,08$), sopravvivenza cancro-specifica (HR=0,31 C.I. 95%: 0,09-1,08, $p=0,07$) e sopravvivenza complessiva (HR=0,48, C.I. 95%: 0,23-1,00 $p=0,05$) rispetto alla non esecuzione della procedura. La re-TUR nei casi di tonaca muscolare presente alla prima resezione endoscopica non ha dimostrato alcun vantaggio. Limiti: studio non randomizzato, retrospettivo, con rischio di bias di selezione

per l'assegnazione dei pazienti a re-TUR ed inoltre, la percentuale di pazienti con malattia muscolo-invasiva alla re-TUR erano esclusi dallo studio [4].

Lo studio retrospettivo di Soria et al., condotto su un totale di 321 pazienti con carcinoma uroteliale pT1G3 e sottoposti a re-TUR, aveva l'obiettivo di valutare la predittività del CIS, della presenza della tonaca muscolare indenne, e della resezione in blocco della lesione sul pT0 alla re-TUR.

I risultati hanno mostrato che l'assenza di concomitante carcinoma in situ alla prima TUR (HR 0.29, 95% C.I. 0.12–0.69, $p=0.005$), la presenza di tonaca muscolare indenne da malattia (HR 1.99, 95% C.I. 1.10–3.62, $p=0.01$) e la resezione in blocco (HR 7.71, 95% CI 1.57– 37.84, $p=0.01$) sono fattori predittivi la negatività dell'istologia della re-TUR. Pertanto in questi pazienti è discutibile, il vantaggio della seconda resezione [5].

Nella revisione sistematica di Dobruch, la re-TUR riduceva in maniera significativa l'incidenza delle recidive nei 7 studi analizzati (3 randomizzati e 4 prospettici) su 121 esaminati. In particolare, in tre studi randomizzati e in uno studio prospettico le differenze assolute delle percentuali di recidiva erano maggiori del 35.4% e del 28% rispettivamente dopo 2 e tre anni di follow up nei pazienti dopo re-TUR. Inoltre, in due studi prospettici le percentuali di progressione nei pazienti sottoposti a re-TUR erano del 18.5% e del 6.5% rispettivamente a 5 ed a 3 anni verso il 32.8% ed il 23.5% del gruppo non sottoposto alla seconda resezione. La percentuale delle recidive era inferiore in maniera significativa nel gruppo sottoposto a re-TUR e chemioterapia intravesicale adiuvante rispetto al gruppo sottoposto soltanto a chemioterapia intravesicale. La re-TUR migliorava anche la stadiazione: l'incidenza delle forme muscolo-invasive era compresa fra il 3.7%-17.6% dei casi dopo una prima resezione completa rispetto al 43.3% dei casi nei pazienti con malattia muscolo-invasiva. [6]. I limiti della revisione erano rappresentati dal numero di studi inclusi e dalla ridotta numerosità delle casistiche.

Una metanalisi con revisione sistematica della letteratura condotta da Naselli et al. del 2017, ha descritto l'impatto della re-TUR in termini di prevalenza del residuo tumorale e di sovrastadiazione. Gli studi presi in considerazione sono stati 29 per un totale di 3621 pazienti. Dopo re-TUR è stata riscontrata malattia residua nel 61% dei casi. I risultati della metanalisi mostrano una prevalenza globale del tumore residuo di 0.56 (C.I. 95% compresa fra 0,48-0,63) e di sovrastadiazione (pT2) dello 0.1 (C.I. 95% compresa fra 0,06-0,14). Lo studio risente dei limiti legati alla eterogeneità dell'indicazione alla seconda resezione [7].

La revisione sistematica di Cumberbatch et al. del 2018 ha valutato 31 studi per un totale di 8409 pazienti ed indagato il ruolo della re-TUR in termini di tasso di neoplasia residua, sovrastadiazione, recidiva, progressione, sopravvivenza globale e cancro-specifica, in pazienti con malattia pTa e pT1. La presenza di tumore residuo in vescica è stata del 17-67% nei pazienti pTa e del 20-71% nei pT1 mentre la sovrastadiazione è stata riscontrata nel 0-8% dei casi di pTa e 0-32% dei casi di pT1. L'impatto della re-TUR sulla recidiva e sulla mortalità cancro specifica è invece controverso. Nei pazienti con carcinoma uroteliale pTa, la recidiva è stata osservata nel 18% dei pazienti sottoposti a re-TUR rispetto al 56% dei pazienti che non avevano ricevuto la re-TUR (singolo studio); nei pazienti con malattia pT1 la percentuale di recidive è stata simile nei pazienti sottoposti a re-TUR rispetto ai paziente che non hanno ricevuto tale procedura (18-56% e 30-71% dei pazienti). La mortalità cancro-specifica, valutata in 3 studi, è stata minore nel gruppo di pazienti sottoposti a re-TUR rispetto al gruppo di controllo (17% vs 31%). Non è stata evidenziata una percentuale maggiore di complicanze nei due gruppi. Sono state osservate le seguenti limitazioni: eterogeneità delle indicazioni alla re-TUR nei differenti studi (differenze nella selezione dei pazienti), nel reporting dei fattori istologici prognostici, differenti trattamenti medici adiuvanti utilizzati. Nell'analisi era presente un unico studio randomizzato [8].

Krajewski ha condotto recentemente una revisione sistematica ed una meta-analisi su 6 studi e 3257 pazienti per valutare l'impatto della re-TUR sui seguenti outcomes: RFS (sopravvivenza libera da recidiva), PFS

(sopravvivenza libera da progressione), CSS (sopravvivenza cancro specifica), OS (sopravvivenza globale). L'analisi condotta su tutti i pazienti con neoplasie in stadio T1 non ha dimostrato un impatto significativo della re-TUR sugli outcomes esaminati. Tuttavia nelle analisi per sottogruppo, gli studi che riportavano coorti con tumore T1 e grading misti (alto e basso grade) la re-TUR è associata ad una migliore RFS (HR=0.56 CI 95%: 0.41-0.77; p<0.001), PFS (HR=0.36 CI 95%: 0.19-0.67; p<0.001). Nella stesse coorti di pazienti, la re-TUR non impattava la CSS mentre un miglioramento della OS era osservato in un unico studio. [9]. Limiti: gli studi erano condotti in centri di riferimento urologici e quindi con un'elevata probabilità di resezioni primarie complete. Inoltre, la maggior parte degli studi erano retrospettivi, con popolazioni non omogenee e con un lungo follow up (4 anni) e con un bias rappresentato dall'effetto coorte (differente definizione dei pazienti a rischio durante il periodo di osservazione).

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Dalla valutazione delle evidenze disponibili l'effettuazione di una re-TUR in pazienti con neoplasia superficiale della vescica in stadio T1 e/o di alto grado (eccetto il CIS), che presentino una resezione macroscopicamente non completa e/o assenza di tonaca muscolare propria, riduce il rischio di recidiva del 34% (dal 65% al 31%), progressione di malattia del 29% (dal 58% al 24%) e mortalità cancro specifica del 14% a fronte dell'assenza di complicanze maggiori legate alla procedura (3% versus 0%). Tuttavia, tale procedura non sembra essere vantaggiosa nelle forme di basso stadio e basso grado.

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|---|-------------------------------------|
| Bassa | Nei pazienti sottoposti a TUR per neoplasia uroteliale e che presentino una resezione macroscopicamente non completa, oppure assenza di tonaca muscolare propria, oppure una neoplasia in stadio T1 e/o di alto grado (non CIS), una re-TUR dovrebbe essere presa in considerazione in alternativa all'impostazione immediata di un trattamento | Forte a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Voci Bibliografiche Quesito N° 1

1. Eroglu A, Ekin RG, Koc G, et al. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non muscle invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin. Oncol.* 2020;25(4):678-704
2. Audenet F, Retinger C, Chien C, et al. Is restaging transurethral resection necessary in patients with non-muscle invasive bladder cancer and limited lamina propria invasion? *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2017;10; 603.e1-603.e5.
3. Ferro M, Vartolomei MD, Cantiello F, et al. High-Grade T1 on Re-Transurethral Resection after Initial High-Grade T1 Confers Worse Oncological Outcomes: Results of a Multi-Institutional Study. *Urologia Internationalis* 2018;1:7-15.
4. Gontero P, Sylvester R, Pisano et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin. *BJU Int.* 2016;118(1):44-52.
5. Soria F, D'Andrea D, Moschini M, et al. Predictive factors for the absence of residual disease at repeated TURBT: Can we avoid a repeat TURBT in selected patients? *European Urology, Supplements* 2019;1:e778.
6. Dobruch J., Borówka A., Herr H.W. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: Systematic review. *Urology* 2014;84:4 (881-885).

7. Naselli A, Hurle R, Paparella S, et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Focus* 2018;4:558-567.
8. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, et al. Repeat transurethral resection in non muscle invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2018;73(6):925-933.
9. Krajewski W, Nowak L, Poletajew S, 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. *Journal of Endourology* (2020) 34:8 (795-804).

4.6 Terapia Endovescicale Adiuvante

Il trattamento endovescicale adiuvante si prefigge i seguenti scopi:

- completamento dell'eradicazione della neoplasia dopo TUR
- riduzione del tasso delle recidive
- allungamento dell'intervallo libero tra TUR e recidiva
- prevenzione della progressione della malattia

4.6.1 Neoplasie vescicali a basso rischio (Ta, primo riscontro, lesione solitaria, < 3 cm, assenza di CIS)

Quesito Clinico N°2: Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non-muscolo infiltrante di basso grado e a basso rischio di recidiva e progressione, è raccomandabile una singola instillazione endovescicale con chemioterapico entro le prime 24 ore rispetto alla sola osservazione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 14 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Lo studio multicentrico randomizzato prospettico di Turkeri ha analizzato l'efficacia di una singola instillazione endovescicale di epirubicina entro 6 ore verso una seconda instillazione a 12-18 ore dopo la TUR. I risultati pubblicati confermavano l'efficacia della singola dose di epirubicina rispetto la doppia dose con una differenza nelle percentuali di recidiva del 14.7% e del 21.3% rispettivamente. Tuttavia, all'analisi multivariata non si osservava una significatività statistica tra la dose singola e la doppia in termini di rischio di recidiva (HR: 0.673; CI 95% : 0.300-1.512; p=0.338). Inoltre, dopo la seconda dose vi era una maggiore progressione in termini di grading (4%) e di staging (1.5%). [1]. Seppur con i limiti legati alla multicentricità dello studio e quindi ad una differente abilità chirurgica non vi era un beneficio in termini di outcome con la seconda dose intravesicale di epirubicina nei pazienti a rischio intermedio.

In un altro studio prospettico randomizzato, l'instillazione endovescicale di epirubicina non determinava una significativa differenza in termini di riduzione delle recidive o della progressione rispetto al gruppo di controllo. Nell'analisi condotta su 236 pazienti eligibili rispetto ai 260 randomizzati, la percentuale di recidive rispetto al controllo era rispettivamente del 27.1% verso il 26.2% e nello stesso verso l'intervallo alla prima recidiva era di 16.3 ± 6.6 rispetto a 16.4 ± 6.4 mesi. La progressione verso le forme muscolo-invasive era osservata nell'8.5% dei casi rispetto al 5.9% del braccio di controllo. In termini di safety, tuttavia, le complicazioni post-instillazione erano tutte di basso grado senza differenze significative rispetto al gruppo di controllo. [2] I principali limiti dello studio erano rappresentati dal ridotto follow up (mediana di 29 mesi) e dalla mancanza di centralizzazione della valutazione patologica. L'instillazione intravesicale di epirubicina post-TUR risultava inefficace nei pazienti a rischio intermedio-alto.

Lo studio retrospettivo di Fukuokaya ha valutato l'impatto di una singola instillazione di chemioterapia con doxorubicina eseguita a 24 ore dalla resezione endoscopica rispetto alla sola TUR. La popolazione analizzata comprendeva pazienti sottoposti ad una resezione endovescicale completa e successivamente trattati con BCG sulla base della categoria di rischio. L'obiettivo primario dello studio era il tempo alla recidiva (TTR) mentre obiettivo secondario il tempo alla progressione (TTP). Nei 364 pazienti (su 720 esaminati) di cui la metà sottoposti a chemioterapia endovescicale immediata e l'altra metà alla sola TUR, si osservava il 25.8%

di recidive ad un anno per i pazienti sottoposti alla chemioterapia verso il 2.7% per i pazienti sottoposti alla sola TUR ed il dato era confermato a 5 anni 38.1% e 12.7%, rispettivamente.. All'analisi multivariata, il TTR era significativamente maggiore nei pazienti che ricevevano la chemioterapia endovesicale (HR 0.68, 95% C.I. 0.49-0.95, $p=0.024$) dopo l'analisi corretta con il propensity score ma non si osservavano differenze significative in TTP (HR 0.61, 95% C.I. 0.11-3.49, $p=0.58$) all'analisi univariata. In relazione agli outcomes di danno, le tossicità di grado 3-4 erano distribuite uniformemente nei due gruppi: 3,8 vs 6,5% rispettivamente nel gruppo trattato con doxorubicina vs la sola TUR. Limiti: lo studio era retrospettivo e non randomizzato e non erano riportati i trattamenti successivi alla recidiva o alla progressione (reporting bias). La chemioterapia endovesicale con doxorubicina riduce in maniera significativa il rischio di recidiva nel carcinoma vescicale non muscolo-infiltrante. [3].

Lo studio di Marttila (FinnBladder-6) è uno studio prospettico, randomizzato a 4 bracci di trattamento: una somministrazione immediata di epirubicina seguita da cinque instillazioni settimanali di BCG, seguite da 11 instillazioni mensili con BCG ed ulteriori 4 somministrazioni trimestrali di BCG; una somministrazione immediata di epirubicina seguita da cinque instillazioni settimanali di BCG, seguite da 11 instillazioni mensili con BCG con una somministrazione di BCG ad 1 anno; una somministrazione immediata di epirubicina seguita da cinque instillazioni settimanali di epirubicina ed IFN-a2a, seguite da 11 instillazioni mensili con epirubicina ed IFN-a2a ed ulteriori 4 somministrazioni trimestrali di epirubicina ed IFN-a2a; una somministrazione immediata di epirubicina seguita da cinque instillazioni settimanali di epirubicina ed IFN-a2a, seguite da 11 instillazioni mensili con epirubicina ed IFN-a2a e una somministrazione annuale di epirubicina ed IFN-a2a. La popolazione arruolata, un totale di 272 pazienti, era caratterizzata da pazienti affetti da carcinoma uroteliale Ta e T1 G1-2. L'obiettivo primario dello studio era confrontare l'efficacia dei suddetti approcci terapeutici in termini di tempo alla prima recidiva, mentre obiettivi secondari erano il tempo alla progressione di malattia, la sopravvivenza cancro-specifica e la sopravvivenza globale nei bracci trattati con BCG rispetto ai bracci trattati con la combinazione. Dopo un follow up mediano di 7.4 anni, il tasso di recidive è stato del 39% versus 72% (HR 0.41; 95% [CI], 0.28–0.60; $p<0.001$) a favore dei pazienti trattati con BCG rispetto a quelli trattati con la combinazione. Non è stata osservata una significativa differenza in termini di tasso di progressione o nella sopravvivenza globale fra le due schedule ma è stata documentata una significativa differenza in termini di mortalità cancro-specifica a favore del BCG (HR 0.20; 95% CI, 0.04–0.91; $p=0.04$). Limiti dello studio: prolungato tempo di arruolamento, problemi nella randomizzazione. Il mantenimento con BCG ha una migliore efficacia nel prevenire la recidiva rispetto al trattamento con EPI/IFN-a2a [4].

Un recente studio prospettico, randomizzato, controllato, condotto da Naya et al., ha valutato l'efficacia di una singola ed immediata instillazione di pirarubicina dopo TUR rispetto ad un trattamento chemioterapico adiuvante della durata di 8 settimane in pazienti a rischio basso-intermedio. Obiettivo dello studio la sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni. Lo studio ha arruolato un totale di 206 pazienti di cui 93 sono stati esclusi dopo conferma istologica. I rimanenti 113 sono stati randomizzati a ricevere la singola somministrazione di pirarubicina subito dopo la TUR oppure quest'ultima seguita, dopo 1-2 settimane dalla resezione, da somministrazioni settimanali per un periodo di 8 settimane. Tutti i pazienti arruolati non avevano ricevuto BCG. Dopo un follow up mediano di 36 mesi, la sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni era del 63.7 % e 85.3 % (log-rank test, $p=0,0070$) nei pazienti sottoposti a singola instillazione e per i pazienti sottoposti al trattamento adiuvante di 8 settimane, rispettivamente. Non sono state osservate differenze in termini di tossicità nei due bracci di trattamento. Limitazioni: studio con campione ridotto. L'instillazione adiuvante per 8 settimane con pirarubicina riduce il rischio di recidiva nei pazienti a rischio basso ed intermedio non trattati con BCG [5].

Uno studio prospettico randomizzato ha valutato l'efficacia di una singola instillazione vescicale di pirarubicina (THP) verso la Mitomicina C (MMC) nei pazienti a basso rischio. La sopravvivenza libera da

recidiva (RFS) a 2 anni era del 77.8% verso il 86.4% rispettivamente nel gruppo trattato con PTH e Mitomicina e con un intervallo medio alla prima recidiva di 431 verso 425 giorni. L'analisi condotta su 103 pazienti rispetto ai 160 randomizzati ha quindi dimostrato che la pirarubicina non è superiore rispetto alla sola instillazione con Mitomicina C. [6] Limiti: il carattere multicentrico dello studio condizionava la variabilità della qualità delle TUR e dei report anatomico patologici.

Nello studio SWOG S0337 era valutato l'impatto dell'instillazione intravesicale precoce post TUR di Gemcitabina rispetto alla soluzione salina. Tra i 416 pazienti randomizzati, 406 erano eleggibili e 383 completavano lo studio. Nell'analisi intention to treat, la percentuale di recidive a 4 anni era rispettivamente del 35% verso il 47% nel gruppo di pazienti trattati con gemcitabina o con soluzione salina. Nel gruppo di pazienti target con tumori di basso grado (analisi per protocol) le recidive a 4 anni si osservavano nel 34% verso il 54% a favore del gruppo trattato con gemcitabina. Inoltre, nei tumori di alto grado o nel carcinoma in situ, l'incidenza delle recidive era del 40% e del 45% dei casi dopo instillazione di gemcitabina o soluzione salina (analisi post hoc). In termini di eventi avversi severi (G3), non erano riportate differenze tra i due gruppi (2.4%) mentre le tossicità di grado 1 e 2 erano distribuite equamente in ambedue i gruppi. [7] Limiti: meno del 60% dei pazienti arruolati avevano istologia a basso rischio; non erano note le informazioni riguardo le dimensioni della neoplasia o i report chirurgici ed inoltre, non vi era una centralizzazione dell'analisi anatomico-patologica. Nei pazienti con neoplasie uroteliali a basso rischio, l'instillazione intravesicale post-TUR riduce in maniera significativa il rischio di recidiva a 4 anni rispetto all'irrigazione con soluzione salina.

Lo studio prospettico randomizzato di Bosschietter et al. ha valutato l'efficacia di una instillazione di MMC entro 24 ore dalla TUR o la stessa eseguita a 2 settimane dalla procedura seguita da un trattamento adiuvante in base alla categoria di rischio. Lo studio ha arruolato un totale di 2243 pazienti, il 47% ha ricevuto l'instillazione di MMC entro le 24 ore mentre il 53% a 2 settimane. Dopo la TUR i pazienti erano suddivisi in 3 categorie di rischio: basso, intermedio ed alto rischio. L'obiettivo dello studio era valutare l'efficacia e la sicurezza dei due trattamenti. Obiettivo primario era il rischio di recidiva a 3 anni per i pazienti a rischio intermedio ed alto e a 5 anni per i pazienti a basso rischio. Dopo un follow up mediano di 3 anni, il rischio di recidiva era del 27% (95% CI, 24–30) con l'instillazione immediata verso il 36% (95% CI, 33–39) del 30 minuti da (hazard ratio: 0.73, 95% CI, 0.63–0.85, $p < 0.001$). In particolare, il rischio di recidiva per i pazienti sottoposti ad instillazione precoce vs quella dilazionata era del 43% verso il 46% nei pazienti a rischio basso ($p=0.11$), del 20% vs 32% nel gruppo a rischio intermedio ($p = 0.037$) e del 28% vs 35% nel gruppo a rischio alto ($p = 0.007$). L'incidenza degli eventi avversi non differisce in modo significativo tra i due gruppi di trattamento (instillazione immediata 25%, instillazione dilazionata 22%, $p=0.08$). Limitazioni: le categorie di rischio erano definite in modo differente rispetto alle categorie EAU ed EORTC e la randomizzazione non era controllata. Una singola, immediata instillazione dopo TUR riduce il rischio di recidiva nei pazienti con neoplasia non muscolo-invasiva indipendentemente dal numero di instillazioni adiuvanti [8].

L'International Bladder Cancer Group (IBCG) ha pubblicato le raccomandazioni per la diagnosi, il trattamento ed il follow up per i tumori della vescica non muscolo-invasivi di basso grado. In questo setting la chemioterapia intravesicale precoce post-TUR con mitomicina C, doxorubicina, epirubicina o gemcitabina può ridurre in maniera significativa le recidive (HR 0.40-0.66) mentre per uno sfavorevole rapporto benefici/tossicità, non è raccomandato l'impiego di ulteriori instillazioni nelle forme di basso grado [9].

L'efficacia dell'instillazione precoce di Apaziquone è stata valutata in due studi di fase III, randomizzati in doppio cieco verso il braccio di controllo con placebo. L'endpoint primario e secondario dello studio erano rispettivamente la percentuale di recidive a due anni (2-YRR) e il tempo alla recidiva (TTR) nei pazienti con

tumori non muscolo invasivi Ta G1-2. Nella popolazione target dello studio (1146 pazienti rispetto ai 1614 arruolati), l'endpoint primario non raggiungeva la significatività statistica nei singoli studi (38% verso il 44.6% e 39.7% verso il 46.3%) tuttavia analizzando il sottogruppo di pazienti (analisi post hoc) per i quali l'instillazione di apaziquone avveniva a 60 ± 30 minuti dopo la TUR vi era una riduzione della percentuale di recidive a 2 anni del 20.3% e del 20.8% e del 56% (HR=0.44) e del 45% (HR=0.55) in relazione al tempo alla recidiva, rispettivamente nei due studi. [10]. Una singola instillazione post-TUR risultava ben tollerata nei pazienti Ta, G1-2 ed efficace se eseguita entro 60 ± 30 minuti dalla chirurgia.

La metanalisi di Perlis et al. condotta su 13 studi prospettici e randomizzati, aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'instillazione di chemioterapia entro 24 ore dalla TUR rispetto all'assenza di trattamento, in termini di intervallo libero da recidiva (RFI) e di tasso di recidive precoci (EC), ovvero a 12 mesi dalla randomizzazione, in pazienti con carcinoma uroteliale a Ta o T1 e G1-2 (con assenza di CIS). Sono stati inclusi nell'analisi un totale di 2548 pazienti. Dai risultati emersi, la chemioterapia intravesicale a 24 ore dalla TUR prolungava l'intervallo libero da recidiva del 38% (HR 0.62; 95% [CI], 0.50–0.77; $p < 0.001$) rispetto al solo controllo. L'analisi dei dati ha dimostrato un vantaggio sia nei pazienti trattati con MMC che epirubicina a prescindere dalla categoria di rischio, alto o basso. Il tasso di recidiva precoce risultava ridotto del 12% nella popolazione trattata rispetto ai controlli. Limiti dell'analisi: alto rischio di bias in 12 su 13 studi (performance bias in 12 studi, detection bias in 9 e attrition bias in 2). L'instillazione immediata di chemioterapia dopo TUR riduce l'intervallo libero da malattia e le recidive precoci [11].

La revisione sistematica di Shelley ha preso in esame 6 studi randomizzati che confrontavano l'efficacia e la tossicità dell'instillazione endovesicale della gemcitabina. In uno studio l'instillazione endovesicale di gemcitabina post-TUR nei tumori Ta-T1, G1-3 o recidivati rispetto alla soluzione salina non dimostrava differenze in termini di recidive (28% verso il 39%) o di sopravvivenza senza recidiva (HR=0.95; CI 95%: 0.64-1.39; $p=0.77$). Inoltre, si osservava una maggiore percentuale di progressione a forme invasive nei pazienti trattati con gemcitabina (2.4% verso lo 0.8%). Uno studio randomizzato di confronto tra Gemcitabina e Mitomicina C riportava una minore percentuale di recidive (28% verso 39%), di progressione (11% verso 18%) a favore della gemcitabina senza raggiungere la significatività statistica ma con un profilo di tossicità favorevole (38.8% verso 72.2%). La qualità e la consistenza dei dati riportati in questa revisione ne limitano le conclusioni e permettono di suggerire l'indicazione alla gemcitabina intravesicale nelle forme a rischio intermedio e come possibile alternativa alla mitomicina C nelle recidive e nei pazienti ad alto rischio e refrattari al BCG. [12].

La metanalisi di Sylvester et al. è stata condotta su 7 studi randomizzati per un totale di 1517 pazienti affetti da neoplasia vescicale Ta e T1. L'analisi aveva come obiettivo quello di confrontare l'efficacia in termini di riduzione del rischio di recidiva di un'instillazione immediata di chemioterapia dopo TUR (728 pazienti) rispetto alla sola TUR (748 pazienti). L'instillazione precoce con epirubicina, MMC, pirarubicina, thiotepa ha determinato una riduzione del rischio di recidiva complessivo del 39% a 5 anni (OR 0.61, 95% CI from 0.49 to 0.75, $p < 0.0001$). Tale beneficio è stato osservato sia nel sottogruppo di paziente con singola lesione sia nel sottogruppo con lesioni multiple. Il maggiore beneficio è stato osservato nei pazienti che ricevevano l'instillazione entro le prime 2 ore dalla TUR. Tale vantaggio non è risultato clinicamente significativo nei pazienti con più di una recidiva/anno o con EORTC score ≥ 5 . Nello stesso studio, inoltre, l'instillazione precoce non ha dimostrato alcun impatto sulla progressione della malattia e sulla sopravvivenza cancro specifica nei pazienti con malattia a rischio intermedio. Per quanto riguarda gli eventi avversi correlati al trattamento endovesicale con chemioterapia si annoverano i sintomi irritativi (stranguria ed ematuria macroscopica) riscontrati nel 10% dei casi. Sono state rilevate le seguenti limitazioni: in nessuno studio erano riportati i dati sulle terapie successive; in soli 7 studi era possibile confrontare i dati sulla progressione ed in 5 sulla sopravvivenza. Una singola, immediata instillazione di chemioterapia riduce il rischio di

recidiva nei pazienti sottoposti a TUR in stadio Ta e T1 eccetto nei pazienti con più di una recidiva/anno o nei pazienti con rischio di recidiva EORTC ≥ 5 [13].

Nella metanalisi di Kang et al., condotta su 13 studi prospettici randomizzati, la recidiva dopo TUR costituiva l'endpoint primario dello studio mentre la progressione l'endpoint secondario. L'instillazione endovesicale con Epirubicina, Pirarubicina e Mitomicina si sono dimostrati egualmente efficaci nella riduzione del tasso di recidiva: pirarubicina (HR=0,31, C.I. 95%, 0,17-0,56), epirubicina (HR=0,62, C.I. 95%, 0,52-0,74), MMC (HR=0,4, C.I. 95%, 0,23-0,68). Inoltre la network metanalisi Bayesiana (confronto indiretto) ha dimostrato che l'epirubicina (HR: 0,60, C.I. 95% 0,37-0,68), la MMC (HR: 0,44, C.I. 95% 0,2-0,68) e la pirarubicina (HR 0,31, C.I. 95% 0,10-0,92) erano associate ad una maggiore sopravvivenza libera da recidiva rispetto ai controlli (non la gemcitabina e thiotepa). Soltanto la pirarubicina, invece, ha mostrato un impatto favorevole anche sul tasso di progressione della malattia. Questi risultati suggeriscono che un'immediata ed unica somministrazione endovesicale di pirarubicina, MMC o epirubicina dopo TUR sono associate ad un aumento della sopravvivenza libera da recidiva nelle forme non muscolo invasive ma soltanto la pirarubicina riduce la progressione di malattia [14].

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Dalla valutazione delle evidenze disponibili una singola instillazione endovesicale con chemioterapico entro le prime 24 ore dalla TUR in pazienti con neoplasia non-muscolo infiltrante, di basso grado e a basso rischio di recidiva e progressione, riduce in maniera significativa il rischio di recidiva (dal 46% al 12,6%) e progressione a fronte di eventi avversi trascurabili (6,5 vs 0,5).

| Certeza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|-------------------------------------|
| Bassa | Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non-muscolo infiltrante di basso grado e a basso rischio di recidiva e progressione dovrebbe essere presa in considerazione una singola instillazione endovesicale con chemioterapico entro le prime 24 ore | Forte a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Voci bibliografiche Quesito N° 2

1. Türkeri L, Tanidir Y, Çal C, et al. Comparison of the efficacy of single or double intravesical epirubicin instillation in the early postoperative period to prevent recurrences in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Prospective, randomized multicenter study. *Urologia Internationalis* (2010) 85:3 (261-265).
2. Elsayy AA, El-Assmy AM, Bazeed MA, et al. The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as an adjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: A preliminary results of randomized controlled trial. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2019 37:3.
3. Fukuokaya W, Kimura T, Miki J, et al. Effectiveness of intravesical doxorubicin immediately following resection of primary non muscle invasive bladder cancer: a propensity score matched analysis. *Clin. Genitourin Cancer* 2020;18(2):e55-61.
4. Marttila T, Järvinen R, Liukkonen T, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Versus Combination of Epirubicin and Interferon- α 2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder-6 Study. *FinnBladder Group Eur Urol* 2016;70(2):341-347.

5. Naya Y, Mikami K, Takaha N, et al. Randomized study of intravesical chemotherapy using pirarubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in Japan: Comparing one immediate postoperative intravesical chemotherapy with short-term adjuvant intravesical chemotherapy after TURBT: Subanalysis in patients with intermediate risk. JCO 2017 Supplement 1. Date of Publication: 20 Jun 2017.
6. Kageyama Y, Fujii Y, Aizawa T, et al. Randomized Study of Postoperative Single Intravesical Instillation with Pirarubicin and Mitomycin C for Low-risk Bladder Cancer. Anticancer Research 2020;40:9;5295-5299.
7. Messing E.M., Tangen C.M., Lerner S.P., et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence SWOG S0337 randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association (2018) 319:18 (1880-1888).
8. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. European Urology 2018;73:226-232.
9. Matulay J.T., Soloway M., Witjes J.A., et al. Risk-adapted management of low-grade bladder tumours: recommendations from the International Bladder Cancer Group (IBCG). BJU International 2020; 125:4;497-505.
10. Karsh L., Shore N., Soloway M., et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled studies evaluating apaziquone (E09, Qapzola™) intravesical instillation post transurethral resection of bladder tumors for the treatment of low-risk non-muscle invasive bladder cancer. Bladder Cancer 2018;4:3;293-301.
11. Perlis N, Zlotta Ar, Beyene J, et al. Immediate post-urethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non muscle invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality of evidence review. Eur Urol 2013;64(3):421-430.
12. Shelley M.D., Jones G., Cleves A., et al. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review. BJU International 2012;109:4;496-505.
13. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection to transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder. European Urology, Supplements 2015;14:e939-e939a.
14. Kang M, Jeong CW, Kwak C, et al. Single, immediate postoperative instillation of chemotherapy in non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials using different drugs. Oncotarget 2016;29: 45479-45488.

4.6.2 Neoplasie vescicali a rischio intermedio (Ta >3 cm o T1 G1/2 e/o neoplasia recidiva e/o plurifocale, assenza di CIS)

Quesito Clinico N°3: Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non-muscolo infiltrante di basso grado, ad alto rischio di recidiva e basso rischio di progressione, è raccomandabile una terapia endovesicale con BCG, rispetto ad una chemioterapia endovesicale?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 7 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Una recente revisione sistematica e network meta-analisi ha analizzato l'efficacia in termini di prevenzione di recidive e progressione come risultato di studi randomizzati di confronto diretto di BCG e numerosi chemioterapici ad uso endovesicale. La meta-analisi ha incluso pazienti Ta e T1 con/senza CIS associato, che avevano ricevuto almeno due somministrazioni del farmaco avendo come outcomes il tasso di recidiva e di progressione patologicamente confermato. La network meta-analisi documenta una superiorità del BCG

nei confronti della Mitomicina. In particolare il BCG in mantenimento si è dimostrato superiore alla Mitomicina in mantenimento. Al contrario, il BCG in sola induzione non ha mostrato superiorità rispetto alla Mitomicina con sola induzione o mantenimento. Lo studio conferma una ridotta tossicità locale (30% vs 44%) e sistemica (12% vs 44%) della Mitomicina rispetto al BCG. Nella meta-analisi, tre studi prospettici randomizzati di confronto tra BCG e Gemcitabina hanno documentato una ridotta efficacia della Gemcitabina rispetto allo strain BCG Tice nei pazienti ad intermedio/alto rischio ma una superiorità, in termini di prevenzione delle recidive rispetto allo strain BCG Connaught nei pazienti ad alto rischio. Un solo studio prospettico randomizzato di confronto diretto tra BCG e Interferon IFN- α e INF- γ in pazienti T1 recidivi, ha documentato un tasso di recidive superiore (69.4%) dopo INF rispetto al BCG (39.3%) [1]. Limiti dello studio: la maggioranza degli studi coinvolti sono gravati da un moderato o alto rischio di bias, alcuni studi non dichiarano le modalità di randomizzazione, alta eterogeneità nella definizione di recidiva e di progressione, differenti schede di somministrazione dei farmaci.

Una revisione della letteratura riguardante esclusivamente studi prospettici randomizzati di confronto tra BCG e Mitomicina in pazienti Ta/T1 ad intermedio/alto rischio promossa dalla Cochrane Library è stata oggetto di recente pubblicazione. Ha incluso 12 trials randomizzati pubblicati tra il 1995 e il 2013 con un totale di 2932 pazienti coinvolti. Il BCG si è dimostrato più efficace nella riduzione a 5 anni delle recidive rispetto alla Mitomicina (HR 0.88, 95% CI 0.71 to 1.09). BCG tuttavia non si è dimostrato in grado di ridurre in misura significativa la progressione di malattia (HR 0.96, 95% CI to 1.26) e il rischio di morte per ogni causa a 5 anni (HR 0.97; 95% CI to 1.20). Limiti dello studio: sei studi sono stati condotti negli anni '90 in assenza di definiti standard di qualità metodologica, mancata definizione della presenza di CIS in alcuni studi, mancata inclusione della seconda-TUR in quasi tutti gli studi, eterogeneità della definizione del grading sec. WHO-1974 o WHO-2004 [2].

Lo studio prospettico randomizzato di Elsayy et al. [3] condotto su 260 pazienti, ha confrontato il beneficio della precoce instillazione di epirubicina dopo TUR rispetto alla sola TUR nel carcinoma della vescica non muscolo infiltrante a rischio intermedio-alto. Gli endpoints primari dello studio erano la recidiva, progressione e/o la morte cancro specifica. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi in termini di percentuale di recidive (27.1% vs. 26.2%), intervallo dalla prima recidiva (16.3 +/- 6.6 vs. 16.4 +/- 6.4 mesi) o percentuale di progressione a malattia muscolo-infiltrante (8.5% vs. 5.9%). Il profilo di sicurezza era identico nei due gruppi (16,1% e 10,1 %) di pazienti trattati con epirubicina vs i non trattati e comunque era di grado lieve. Limitazioni: follow up ridotto (29 mesi) e la variabilità dei report patologici. L'instillazione immediata dell'epirubicina dopo TUR è inefficace nei pazienti con malattia non muscolo invasiva a rischio intermedio-alto, non prolunga inoltre né il tempo alla recidiva e/o progressione che il numero di recidive. Limiti dello studio: Lo studio non aveva la potenza statistica per dimostrare l'effetto del trattamento nel sottogruppo di pazienti a rischio intermedio.

Nella categoria dei pazienti a rischio basso-intermedio, un recente studio prospettico randomizzato controllato di Naya et al. [4] ha confrontato in 206 pazienti l'efficacia tra una singola ed immediata instillazione di pirarubicina dopo TUR vs trattamento chemioterapico adiuvante per 8 settimane. La sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni, endpoint primario dello studio, era del 63,7 % vs 85,3 % (log-rank test, p=0,0070) rispettivamente nei pazienti con singola instillazione vs il trattamento adiuvante in assenza di una tossicità addizionale clinicamente significativa. Limiti dello studio: studio con campione ridotto. L'instillazione adiuvante per 8 settimane con pirarubicina riduce il rischio di recidiva nei pazienti a rischio intermedio non trattati con BCG.

La metanalisi di Chou [5] ha incluso 39 studi randomizzati di confronto in pazienti prevalentemente a rischio intermedio secondo EORTC tra sola TUR-BT e TUR-BT seguita da terapia adiuvante con chemioterapico o BCG. L'impiego del BCG era associato ad una riduzione del rischio di recidiva (3 trials, RR 0.56, 95% CI

0.43- 0.71) e progressione (4 trials, RR 0.39, 95% CI 0.24 -0.64)). Anche la somministrazione di MMC, doxorubicina, epirubicina e thiotepa si associavano ad una riduzione del rischio di recidiva ma non del rischio di progressione. Non vi erano differenze nel rischio di recidiva fra l'impiego di BCG verso MMC (RR 0.95, 95% CI 0.81-1.11) ma il BCG era associato ad una riduzione nel rischio di recidiva nel sottogruppo di pazienti che eseguivano la terapia di mantenimento (RR 0.79, 95% CI 0.71-0.87). Inoltre, con il BCG, il rischio di recidive era inferiore rispetto alla doxorubicina, epirubicina, interferon-alpha-2a, BCG plus interferon alpha-2b, e thiotepa. In termini di tossicità l'impiego del BCG comportava una maggiore incidenza di effetti locali e sistemici rispetto alle altre terapie endovesicali. Non vi erano differenze in termini di recidiva, progressione o mortalità fra dosi standard o ridotte di BCG. Limiti dello studio: eterogeneità degli studi inclusi in termini di categorie di rischio e dalle varietà delle schede di somministrazione dei farmaci. Il BCG quindi è l'unico trattamento in grado di ridurre il rischio di progressione vs la sola TUR.

Una metanalisi di 6 studi randomizzati di Jiang del 2016 [6] su 180 esaminati ha confrontato l'efficacia tra BCG e Mitomicina nel setting adiuvante in 1289 pazienti con carcinoma vescicale superficiale. L'endpoint principale dello studio era la PFS a 5 anni ma soltanto 3 studi hanno riportato tale dato e sono stati inclusi nella meta-analisi. E' stato documentato un significativo beneficio a favore del BCG in mantenimento rispetto alla Mitomicina, in termini di progressione libera da malattia a 5 anni dalla resezione endoscopica (OR, 0.53; 95% CI, 0.380.75; p 0.001). Limiti dello studio: campione limitato, eterogeneità nei trattamenti utilizzati. Soltanto 3 studi riportavano la PFS, Uno studio non era in cieco. Il BCG era superiore alla Mitomicina C nei pazienti con malattia non muscolo invasiva dopo TUR.

Una revisione della letteratura [7] di Tabayoyong del 2018 ha confrontato su 16 studi randomizzati di 3179 esaminati il trattamento chemioterapico endovesicale d'induzione (i farmaci più frequentemente utilizzati erano: epirubicina, doxorubicina e MMC) verso lo stesso trattamento con il mantenimento con schedule di differentedurata (comprese fra 3 mesi e 3 anni; la più frequente di un anno). Non è stato osservato un significativo miglioramento del tasso di recidive con il mantenimento verso la sola induzione in 13 su 16 studi esaminati. Inoltre, non sono stati dimostrati significativi miglioramenti della progressione o della sopravvivenza con il mantenimento. Non vi sono dati relativi alle tossicità dei trattamenti. Limitazioni: eterogeneità nel disegno degli studi e della durata del follow up. La maggior parte delle evidenze suggerisce che non vi è un significativo vantaggio del mantenimento vs la sola induzione con la chemioterapia in relazione alla recidiva, progressione o sopravvivenza.

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Analizzando le evidenze disponibili, una terapia endovesicale con BCG della durata non inferiore ai 12 mesi in pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non-muscolo infiltrante di basso grado ma ad alto rischio di recidiva ne riduce in maniera significativa il rischio a fronte di una tossicità locale ridotta rispetto all'impiego di chemioterapici.

| Certeza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|--|-------------------------------------|
| Bassa | Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non-muscolo infiltrante di basso grado, ad alto rischio di recidiva e basso rischio di progressione, può essere presa in considerazione una terapia endovesicale con BCG, rispetto ad una chemioterapia endovesicale | Condizionata a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Voci Bibliografiche Quesito N°3

1. Lu J.-L., Xia Q.-D., Lu Y.-H., et al. Efficacy of intravesical therapies on the prevention of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Medicine* 2020;9:21;7800-7809.
2. Schmidt S., Kunath F., Coles B., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2020) 2020:1 Article Number: CD011935.
3. Elsayy AA, El-Assmy AM, Bazeed MA, et al. The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as an adjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: A preliminary results of randomized controlled trial. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2019;37:3 (179.e9-179.e18).
4. Naya Y, Mikami K, Takaha N, et al. Randomized study of intravesical chemotherapy using pirarubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in Japan: Comparing one immediate postoperative intravesical chemotherapy with short-term adjuvant intravesical chemotherapy after TURBT: Subanalysis in patients with intermediate risk. *JCO* 2017;35:15 Supplement 1.
5. Chou R., Selph S., Buckley D.I., et al. Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology* (2017) 197:5 (1189-1199).
6. Jiang SJ, Ye LY, Meng FH. Comparison of intravesical bacillus calmette-guerin and mitomycin c administration for non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncol Lett.* 2016;11(4):2751-2756.
7. Tabayoyong WB, Kamat AM, O'Donnell MA, et al. Systematic Review on the Utilization of Maintenance Intravesical Chemotherapy in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 2018

4.6.3 Neoplasie vescicali ad alto rischio, alto tasso di recidive ma limitato tasso di progressione (T1 o Ta di alto grado, primo riscontro, lesione solitaria < 5 cm, assenza di CIS e invasione linfovaskolare)

Quesito Clinico N°4: Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non-muscolo infiltrante di alto grado e/o T1 sottoposti a trattamento endovesicale con BCG a dose piena, è raccomandabile una terapia di mantenimento di almeno 12 mesi, rispetto ad un trattamento di durata inferiore?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 12 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Uno studio randomizzato dell'EORTC GU Group di Oddens del 2013, ha valutato in uno studio di non inferiorità condotto su 1355 pazienti sia l'efficacia di una dose ridotta di 1/3 di BCG vs la dose intera che la durata del mantenimento con BCG di un anno vs 3 anni. L'intervallo senza malattia con la dose ridotta ed il mantenimento ad 1 anno erano inferiori (HR: 0.75; 95% CI, 0.59–0.94; p=0.01) rispetto alla dose standard. Inoltre, nei pazienti a rischio intermedio trattati con la dose non ridotta di BCG non vi era un vantaggio con il mantenimento per ulteriori 2 anni. Nei pazienti ad alto rischio, invece, il mantenimento a tre anni era associato ad una riduzione delle recidive (HR: 1.61; 95% CI, 1.13–2.30; p = 0.009) ma soltanto se il BCG era utilizzato alla dose intera. Non sono state osservate differenze nella progressione o nella sopravvivenza. Inoltre, la riduzione della dose del BCG non riduceva le tossicità rispetto alla dose intera. Nello studio

tuttavia non erano riportati i dati sulla procedura della TUR e della reTUR e la classificazione dei gruppi di rischio non era omogenea. [1]. I pazienti a rischio intermedio dovrebbero essere trattati con BCG a dose piena per un anno. Nei pazienti ad alto rischio, il mantenimento a 3 anni riduce le recidive ma non migliora la sopravvivenza.

Lo studio multicentrico randomizzato di fase III, URO-BCG 4, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del mantenimento con BCG utilizzando un terzo della dose ed un minor numero di instillazioni. I 146 pazienti inclusi nello studio erano a rischio intermedio-alto e dopo la terapia standard d'induzione con 6 somministrazioni settimanali di BCG erano randomizzati per ricevere la terapia di mantenimento: il primo gruppo eseguiva tre somministrazioni settimanali con un terzo di dose di BCG a 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi mentre il secondo gruppo eseguiva due somministrazioni settimanali con un terzo di dose di BCG a 3 e 6 mesi e successivamente ogni 3 mesi. A 36 mesi la percentuale di recidive era del 17.9% nel primo gruppo e 9.9% nel secondo gruppo senza una differenza statisticamente significativa. Le tossicità di grado 2 e 3 erano riportate rispettivamente nell'8.7% rispetto al 23.9% durante il primo anno mentre a 36 mesi erano dello 0.8% verso l'1.1%. Inoltre, a 36 mesi si osservava il 9.9% degli eventi avversi rispetto al 3% del primo gruppo. [2]. I risultati finali dello studio confermavano l'assenza di differenze nella comparsa delle recidive e nella progressione con le differenti schedule di mantenimento con BCG ma con una minore tossicità nel primo gruppo di pazienti.

I risultati finali dello studio CUETO 98013 che confrontava una terapia di mantenimento con BCG trimestrale per 3 anni rispetto alla sola terapia d'induzione e condotto su 397 pazienti non hanno dimostrato un miglioramento dell'intervallo senza malattia (DFI) e del tempo alla progressione, i due endpoints principali. In particolare, la DFI era simile nei due bracci (HR=0.83; CI 95%: 0.61-1.13; p=0.02) mentre la percentuale di recidive a 5 anni era rispettivamente del 33.5% e del 39.5% con la terapia di mantenimento rispetto alla sola induzione. La progressione a 5 anni nei due gruppi, invece, era rispettivamente del 16% verso il 19.5% con una simile TTP (HR=0.79; CI 95%: 0.50-1.26; p=0.3). Nei pazienti che eseguivano la terapia di mantenimento il 10% sospendeva definitivamente il trattamento per tossicità. [3]. Limiti: la mancanza di una centralizzazione nella valutazione anatomo-patologica ed il numero di pazienti che discontinuavano il trattamento di mantenimento. L'induzione con BCG seguita dal mantenimento trimestrale per 3 anni non migliora gli outcomes nei pazienti ad alto rischio.

Lo studio NIMBUS valutava la non inferiorità di un minor numero d'instillazioni di BCG verso la terapia standard (6 somministrazioni settimanali di BCG come induzione seguita da tre settimane di mantenimento a 3.6 e 12 mesi). Il trattamento sperimentale prevedeva l'induzione alla prima, seconda e sesta settimana ed era seguita da due settimane di mantenimento (prima e terza settimana) al 3°, 6° e 12° mese (9 instillazioni verso le 15 della terapia standard). Dopo 12 mesi di follow up, il numero delle recidive fra i due gruppi dimostrava una significativa differenza a favore della terapia standard (21/175 verso 46/170) con un HR di 0.40 (estremità superiore dell'intervallo di confidenza al 97.5% era 0.68, criterio predefinito d'inferiorità del trattamento sperimentale). La riduzione della frequenza di somministrazioni del BCG era quindi inferiore rispetto alla terapia standard in termini di tempo alla prima recidiva (endpoint principale). [4] Limiti: mancanza della revisione centrale dei campioni anatomo-patologici.

In due recenti studi prospettici randomizzati erano confrontati due protocolli di mantenimento con BCG. Nel primo studio, 68 pazienti eseguivano una terapia di mantenimento con tre somministrazioni settimanali al 3°, 6° e 12° mese dopo l'induzione (6 somministrazioni settimanali di BCG) o la sola induzione. Nei pazienti con sola induzione, l'incidenza delle recidive era più elevata: 55.6% rispetto al 19.2% mentre la sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni era rispettivamente del 41% verso il 78%. Tuttavia, l'incidenza degli eventi avversi locali (p=0.03) e la severità degli effetti (p=0.026) erano maggiori nei pazienti che eseguivano il mantenimento. [5]. Il mantenimento con BCG riduceva e dilazionava in maniera significativa

la comparsa delle recidive nei pazienti ad alto rischio ma senza effetti sulla progressione. Nel secondo studio, i pazienti eseguivano due differenti schemi di mantenimento con BCG: un gruppo (gruppo A) eseguiva il protocollo SWOG (BCG somministrato per 3 settimane consecutive al 3°, 6° mese e successivamente ogni 6 mesi per tre anni mentre nel gruppo B, il mantenimento prevedeva 12 somministrazioni mensili di BCG. La percentuale di recidive (15.2% verso 16.1%) e di progressione non differiva in maniera significativa fra i due gruppi. Lo schema di mantenimento mensile per un anno non era quindi differente rispetto allo schema SWOG in termini di efficacia. [6].

La revisione sistematica e meta-analisi di Houghton ha valutato se la combinazione di BCG d'induzione ed il successivo mantenimento sia superiore rispetto al solo mantenimento con BCG [7]. Sono stati inclusi 4 studi randomizzati con 801 pazienti. Gli endpoints dello studio erano il tasso di recidive e di progressione. L'aggiunta della chemioterapia al mantenimento con BCG non dimostrava una significativa riduzione delle recidive (RR 0,92; 95% C.I. 0,79-1,09, $p=0,32$) o della progressione (RR 0,88; 95% C.I. 0,61-1,27, $p=0,5$). Il rischio di recidiva (RR 0.75; 95% CI 0.61–0.92; $P = 0.006$) e di progressione (RR 0.45; 95% CI 0.25–0.81; $p= 0.007$) erano inferiori quando era escluso un unico studio che includeva il Tis. I dati di tossicità erano disponibili soltanto per due studi e non vi erano differenze nelle tossicità fra induzione e mantenimento con BCG. Limiti: gli studi esaminati erano eterogenei per trattamento e durata della terapia e l'analisi era eseguita sui dati pubblicati e non sui dati individuali dei pazienti. Il trattamento adiuvante con BCG seguito dal mantenimento rappresenta il trattamento più appropriato nei pazienti ad alto rischio di recidiva post-TUR.

La meta-analisi di Zhu ha valutato l'efficacia della terapia di mantenimento con BCG, l'impiego di BCG a dosi più basse e la superiorità delle combinazioni con BCG nelle forme non muscolo invasive. [8]. In particolare, nei 9 studi esaminati, la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) era migliore con il mantenimento verso la sola terapia d'induzione (HR=0.516; CI 95% 0.425-0.627; $p < 0.0001$) così come la sopravvivenza libera da progressione (HR=0.740; CI 95% 0.572-0.957; $p < 0.022$) sebbene il dato fosse riportato solo in 7 studi. Inoltre la RFS e la PFS erano maggiori anche nel gruppo ad alto rischio (RFS: HR=0.515; CI 95% 0.411-0.646; $p < 0.0001$; PFS: HR=0.722; CI 95% 0.548-0.951; $p < 0.020$). Il maggiore impatto in termini di tossicità del mantenimento era compensato da un favorevole rapporto benefici/eventi avversi. Limiti: alcuni studi randomizzati erano di bassa qualità, vi era un bias di pubblicazione (analisi di sottogruppo). La terapia di mantenimento con BCG era associata ad un miglioramento della RFS e della PFS considerando nel complesso i risultati degli studi.

La revisione sistematica della letteratura ed una network meta-analisi di Huang, condotta su 1951 pazienti in 9 studi randomizzati su 366 esaminati, confrontava il trattamento d'induzione con BCG verso differenti schedule di mantenimento con BCG (1 anno, 18 mesi, 24 mesi, 36 mesi). Rispetto alla sola induzione, la terapia di mantenimento riduceva l'incidenza della recidiva del 38% (HR: 0.62; 95% CI: 0.45-0.85) e della progressione del 25% (HR: 0.75 ; 95% CI: 0.56-1.02). Il trattamento con BCG ha mostrato risultati simili per tasso di recidiva e di progressione sia con il mantenimento a lungo termine (36 mesi) che a breve (12 mesi). Lo studio suggerisce quindi l'impiego del BCG di mantenimento per un anno. Le differenti classificazioni della categoria di rischio clinico, della valutazione degli effetti collaterali e l'impiego di ceppi differenti di BCG rappresentano i limiti della revisione.

Una terapia di mantenimento con BCG più estesa, ad esempio a 3 anni, non è superiore rispetto ad un mantenimento di minore durata (un anno). La terapia di mantenimento con BCG rispetto alla sola induzione con BCG non incrementa gli effetti collaterali [9].

L'impatto della dose, della durata e dei differenti ceppi di BCG sono stati oggetto di un'altra meta-analisi [10]. La sopravvivenza libera da recidiva con la sola terapia d'induzione risultava peggiore (RFS: HR=1.33; CI 95% 1.17-1.5) rispetto al mantenimento negli otto studi esaminati mentre gli endpoints secondari (PFS,

CSS ed OS) non risultavano differenti nei due gruppi (induzione vs mantenimento). Limiti: nell'ambito degli studi analizzati vi erano differenze nella dose e nella durata della terapia con BCG, non erano identificati i possibili fattori prognostici associati agli outcomes (le differenti tecniche chirurgiche, le dimensioni della neoplasia, la citologia urinaria positiva). La terapia di mantenimento con BCG alla dose standard può essere efficace nel ridurre il rischio di recidiva post TUR tuttavia non può esserne definita la durata ottimale.

La revisione sistematica e la meta-analisi di Chen, ha analizzato in 10 studi randomizzati su 3787 esaminati, la qualità delle evidenze a supporto della terapia di mantenimento con BCG nei pazienti con carcinoma non muscolo invasivo della vescica a rischio intermedio-alto. La meta-analisi dimostra che dopo TUR l'induzione di BCG seguita dal mantenimento con BCG può ridurre il rischio di recidiva del 21% (RR=0.79; 95% CI 0.70–0.89; $p < 0.0001$) e prolungare la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) del 33% (HR: 0.67; 95% CI, 0.54–0.82; $p < 0.001$), rispetto al non mantenimento con BCG. Non vi è un'analisi quantitativa degli effetti collaterali poiché sono poco rapportati nel gruppo di controllo. Limiti: performance bias in tutti gli studi (mancanza del cieco); attrition bias in 2 studi (dati di outcomes), reporting bias in 1 studio. Il trattamento con BCG d'induzione dopo TUR seguito dal mantenimento rispetto alla sola induzione riduce il tasso di recidive e di progressione e quindi la sopravvivenza libera da recidiva. [11]

Una recente revisione sistematica e meta-analisi ha valutato nei pazienti a rischio intermedio l'impatto della chemioterapia intravesicale sulla recidiva di malattia. Erano inclusi 12 studi per l'analisi qualitativa e 3 per quella quantitativa. La chemioterapia con la terapia di mantenimento è stata associata ad una minore percentuale di recidive a 5 anni (odds ratio=0.51; CI 95% 0.26-1.03) rispetto alla chemioterapia senza mantenimento. La terapia di mantenimento con BCG per un anno non era associata ad una significativa riduzione delle recidive a 5 anni rispetto alla chemioterapia senza mantenimento (odds ratio=0.90; CI 95% 0.39-2.11 rispetto a odds ratio=0.96; CI 95% 0.40-2.19). L'immunoterapia con BCG quindi non sembrerebbe essere superiore alla chemioterapia nei pazienti a rischio intermedio nel prevenire le recidive. Limiti: eterogeneità degli studi in termini di differenti schede di somministrazione e definizione degli endpoints, ridotta numerosità delle casistiche,[12]

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Dalle evidenze analizzate, nei pazienti con neoplasia non-muscolo infiltrante di alto grado e/o T1 già sottoposti a TUR e successivo trattamento endovesicale con BCG a dose piena, la terapia di mantenimento non inferiore a 12 mesi ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di recidiva (dal 38% al 14%) a fronte di eventi avversi facilmente gestibili (macroematuria e/o febbre, aumentato rischio di cateterismo traumatico e infezioni urinarie:14,4% versus 7,8).

| Certeza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|---|-------------------------------------|
| Bassa | Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non-muscolo infiltrante di alto grado e/o T1 sottoposti a trattamento endovesicale con BCG a dose piena dovrebbe essere presa in considerazione una terapia di mantenimento di almeno 12 mesi | Forte a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Voci Bibliografiche Quesito N°4

1. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin in Intermediate- and High risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance. *Eur.Urol* 2013;63:462-472.
2. Nouhaud F.X., Rigaud J., Saint F., et al. Final results of the phase III URO-BCG 4 multicenter study: Efficacy and tolerance of one-third dose BCG maintenance in nonmuscle invasive bladder cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2017;28:3;335-340.
3. Martínez-Piñero L., Portillo J.A., Fernández J.M., et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette - Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *European Urology* 2015;68:2;256-262.
4. Grimm M.-O., van der Heijden A.G., Colombel M., et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial "NIMBUS" *European Urology* 2020;78:5;690-698.
5. Mohamed M., Ali M., Shamaa M., et al. Single course of intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus single course with maintenance therapy in the management of nonmuscle invasive bladder cancer: A prospective randomized study. *Urology Annals* 2020;12:4;360-365.
6. Gupta N.K., Sarkar D., Pal D.K. Monthly maintenance protocol Bacillus Calmette-Guerin as a viable alternative to Southwest Oncology Group maintenance protocol in nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective randomized study. *Urology Annals* 2020;12:2;116-121.
7. Houghton BB, Chalasani V, Hayne D, et al. Intravesical chemotherapy plus BCG in non muscle invasive bladder cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJU Int* 2013;111(6): 977-983.
8. Zhu S., Tang Y., Li K., et al. Optimal schedule of bacillus calmette-guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis of comparative studies. *BMC Cancer* 2013. Article Number: 332.
9. Huang Z, Liu H, Wang Y, et al. Determining optimal maintenance schedules for adjuvant intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(8):1379-1387.
10. Quan Y., Jeong C.W., Kwak C., et al. Dose, duration and strain of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *Medicine (United States)* 2017;96:42 Article Number: e8300.
11. Chen S, Zhang N, Shao J, et al. Maintenance versus non maintenance intravesical BCG instillation for non muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Surg* 2018;52:248-257.
12. Laukhtina E., Abufaraj M., Al-Ani A., et al. Intravesical Therapy in Patients with Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Disease Recurrence *European Urology Focus* 2021.

4.6.4 Neoplasie vescicali ad alto rischio, alto tasso di recidive ed elevato tasso di progressione (T1 o Ta di alto grado, neoplasia recidiva e/o presenza di CIS associato e/o presenza di invasione linfovaskolare e/o positività dell'uretra prostatica)

Per neoplasie con queste caratteristiche cliniche è pratica comune valutare la cistectomia radicale. I potenziali rischi di una cistectomia dilazionata rispetto alla cistectomia in prima istanza devono essere discussi con il paziente tenendo in considerazione che studi retrospettivi indicano un elevato tasso di sopravvivenza cancro specifica (80%) nei pazienti sottoposti a cistectomia precoce sia pure a spese di una riduzione della qualità di vita [1, 2].

4.7 Recidiva dopo Terapia Endovesicale con BCG

Si considerano fallimenti del trattamento con BCG i casi con:

- persistenza istologicamente documentata di malattia dopo un ciclo di BCG (resistenza a BCG)
- persistenza o ripresa documentata di malattia di alto grado dopo 2° ciclo di BCG (refrattarietà a BCG)
- insorgenza di recidiva di malattia in corso di terapia di mantenimento (recidiva)
- insorgenza di CIS entro 3 mesi dal termine del ciclo di induzione

Nei pazienti con neoplasia persistente a 3 mesi, è pratica clinica eseguire un ciclo addizionale di BCG poiché si è dimostrato in grado di ottenere una risposta completa addizionale in oltre il 50% dei casi [3].

Quesito Clinico N°5: Nei pazienti con neoplasia non-muscolo infiltrante ad alto grado sottoposti a TUR, trattati con BCG e dichiarati refrattari o non-responsivi al trattamento endovesicale con BCG, è raccomandabile una cistectomia radicale rispetto ad altre strategie terapeutiche con preservazione vescicale?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 10 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Una recentissima revisione sistematica della letteratura di Kamat AM et al., promossa con l'intento di valutare efficacia e sicurezza di trattamenti emergenti alternativi alla cistectomia in pazienti T1, alto grado in fallimento dopo BCG ha selezionato per una meta-analisi 23 trial (17 dei quali single arm, 19 di fase 2/3 e 4 randomizzati di confronto tra BCG e chemioterapia o tra BCG e Termo-chemioterapia). End point dello studio è stato il tasso di risposta completa e la progressione di malattia dopo trattamento conservativo d'organo. Lo studio ha documentato una risposta clinica completa a 12 mesi molto inferiore (24%, CI: 16-32%) nei pazienti pretrattati con due o più cicli di BCG rispetto a quelli trattati con un solo ciclo (36%, CI: 25-47%) e un tasso di progressione più elevato negli studi che includevano oltre il 50% dei pazienti con CIS puro o concomitante a T1 [1]. Limiti dello studio: grande eterogeneità sia nella definizione delle caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi (BCG recidivi, intolleranti refrattari, chemioresistenti) che nella definizione degli outcome oncologici. Mancato report degli eventi avversi nella maggioranza degli studi. Nessuno studio considera la cistectomia radicale come competitor primario. Pur in presenza di effetti collaterali ridotti, i trattamenti conservativi riportano un tasso di progressione elevata particolarmente nei pazienti già pretrattati con 2 cicli di BCG o con CIS refrattario.

Una seconda recente revisione sistematica della letteratura di Li R. et al., ha incluso 42 studi riguardanti 24 diverse opzioni di trattamento conservativo somministrati ad un totale di 2.254 pazienti con neoplasia T1, alto grado in fallimento dopo BCG. End point principale dello studio è stata la valutazione del tasso di

risposta completa e della sua durata dopo trattamento conservativo. Lo studio ha documentato un ridotto tasso di risposta completa (26% e 8% rispettivamente a 6 e 24 mesi) in pazienti con CIS (con o senza neoplasia papillare) rispetto a pazienti con sola neoplasia esofitica (67% e 10%, rispettivamente a 6 mesi a 24 mesi). Anche in termini di progressione di malattia, la presenza del CIS si conferma come fattore predittivo negativo clinicamente significativo. La tossicità complessiva dei trattamenti è risultata tuttavia bassa o moderata con rari eventi avversi [2]. Nel complesso i trattamenti conservativi hanno riportato una limitata tossicità e una modesta efficacia a fronte di un alto rischio di progressione. Limiti dello studio: eterogeneità nella definizione di pazienti BCG-failure e dei trattamenti inclusi; molti studi single arm; ridotto volume di pazienti in molti degli studi inclusi. Questi limiti non hanno consentito una meta-analisi ma solo una sintesi narrativa.

Un risultato discorde emerge da un recente studio basato sui dati del registro nazionale della salute svedese attraverso un'analisi retrospettiva che include pazienti trattati per neoplasia non muscolo invasiva tra il 1997 e il 2014 rispettivamente con cistectomia radicale in prima istanza e trattamento conservativo a oltranza con BCG [3]. La sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni è risultata maggiore nei pazienti trattati con BCG (87%) nel confronto con i pazienti in cistectomia radicale (71%). Sia in propensity score matching che all'analisi multivariata per categoria di rischio clinico la mortalità cancro-specifica a 2 anni è risultata a favore del trattamento conservativo con BCG. Limiti dello studio: valutazione retrospettiva con numerosi centri coinvolti con differente volume e chirurgica, carente informazione sullo stadio clinico della malattia, diversa definizione del grading e eterogeneità delle schede di somministrazione del bCG.

L'impatto prognostico negativo di fattori clinici quali la presenza di CIS, l'invasione linfovaskolare e le varianti istologiche in pazienti trattati con opzioni conservative ad oltranza è confermato anche da altre due revisioni della letteratura. Nello studio di Steinberg et al., i trattamenti basati su chemioterapici in combinazione o in regime sequenziale hanno riportato un vantaggio rispetto al trattamento reiterato con immunoterapici ad uso endovesicale [4]. Limiti dello studio: revisione solo descrittiva senza meta-analisi; eterogeneità delle popolazioni incluse, e degli schemi di terapia adottati (per dosaggio del farmaco e durata del trattamento) mancato report delle tossicità in circa il 30% degli studi inclusi.

La studio di Yates et al. riporta risultati a favore della somministrazione di chemioterapici in modalità device-assisted (EMDA, Termochemioterapia, PDT) rispetto al chemioterapico a somministrazione convenzionale in termini di risposta completa e allungamento dell'intervallo libero da malattia. Lo studio documenta un tasso di progressione maggiore per i pazienti in fallimento precoce (<12 mesi) dopo BCG rispetto a quelli in fallimento tardivo [5]. Limiti dello studio: assenza di una meta-analisi, eterogeneità dei trattamenti e delle popolazioni incluse spesso non rappresentative per volume, mancata definizione degli outcome e della tossicità in molti studi.

Un ampio studio multicentrico retrospettivo di Soria et al. su un volume complessivo di 2.451 pazienti, ha analizzato l'impatto del timing della cistectomia radicale in un'ampia serie di pazienti T1/G3/alto grado in fallimento dopo BCG. Sono stati messi a confronto pazienti che non erano andati in progressione, pazienti che avevano manifestato una progressione a malattia muscolo invasiva prima della cistectomia radicale e pazienti definiti in progressione al momento della cistectomia radicale. Lo studio ha documentato una sopravvivenza cancro specifica significativamente superiore in termini statistici in pazienti sottoposta a cistectomia radicale per i quali la progressione di malattia è stata riscontrata al momento dell'intervento rispetto a quelli già diagnosticati in progressione prima dell'intervento (HR=0.58, p=0.024). L'analisi multivariata ha confermato il significativo impatto prognostico negativo del CIS, delle dimensioni (>3cm) e della multifocalità in termini di sopravvivenza cancro specifica [6]. Limiti dello studio: retrospettivo, eterogeneo per la definizione di pazienti BCG-failure e del tempo tra identificazione dei fattori di rischio e cistectomia. In presenza di CIS, diametro del tumore >3 cm e malattia multifocale dopo trattamento con BCG, il dilazionamento della cistectomia radicale espone ad un rischio elevato di progressione della malattia e a una ridotta sopravvivenza cancro-specifica dopo intervento radicale.

Pochi e retrospettivi gli studi clinici di confronto diretto tra cistectomia radicale e opzioni bladder-sparing. Lo studio retrospettivo di Badalato GM et al, che ha incluso complessivamente 349 pazienti in un ampio intervallo temporale (1990-2010) si è posto come end point primario l'analisi della sopravvivenza cancro specifica nel confronto tra pazienti (113) T1/alto grado in fallimento dopo BCG sottoposti a cistectomia radicale entro 90 giorni dalla diagnosi di recidiva e pazienti (236) sottoposti a trattamento conservativo ad oltranza (TURBT e terapia endovesicale con diversi farmaci). Lo studio non ha documentato una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza cancro specifica a 5 anni tra i due gruppi di pazienti (77% vs 80%, $p=0.566$) [7]. Limiti dello studio: retrospettivo su un periodo temporale molto lungo, incompleta descrizione delle caratteristiche cliniche delle neoplasie, limitato numero di pazienti correttamente stadiati con seconda TUR. L'analisi di sottogruppo ha documentato una chiara disomogeneità per alcuni fattori di rischio quali l'invasione linfovaskolare e le dimensioni della neoplasia primaria nei diversi periodi temporali cui lo studio fa riferimento.

Nell'unico studio di confronto per efficacia e costo sociale tra trattamento chirurgico radicale e trattamento conservativo condotto da Kulkarni GS et al. in pazienti con neoplasia non invasiva ad alto rischio, la cistectomia radicale non solo è risultata più efficace in termini di sopravvivenza globale a lungo termine ma anche economicamente più vantaggiosa rispetto al trattamento conservativo ad oltranza, con particolare evidenza nei pazienti di età < 60 anni [8]. Limiti dello studio: retrospettivo, datato, con eterogenei criteri di inclusione nei due gruppi di confronto, analisi di costo non trasferibile a tutti i contesti.

L'unico studio prospettico randomizzato multicentrico di fase III di confronto tra pazienti con malattia non muscolo invasiva ad alto rischio sottoposti a cistectomia radicale immediata o a trattamento a lungo termine con BCG, (studio BRAVO ISRCTN12509361) disegnato dallo Yorkshire Cancer Research aperto nel 2016 è rimasto allo stato attuale come solo proposta di fattibilità [9].

Il punto critico relativo alla selezione dei pazienti da candidare a cistectomia immediata in pazienti in fallimento dopo BCG è stato oggetto di una recente revisione della letteratura da parte di Pang KH et al. a nome della EAU Urothelial Cancer Cancer Working party. I pazienti con CIS refrattario sono complessivamente esposti ad un rischio di progressione verso malattia muscolo invasiva a 10 anni nel 54% dei casi e fino al 41-100% dei casi se trattati solo con trattamento endoscopico. I pazienti progrediti da malattia non muscolo a muscolo invasiva a seguito di trattamenti conservativi a lungo termine presentano globalmente una ridotta sopravvivenza libera da malattia a 10 anni rispetto ai pazienti con malattia muscolo invasiva alla cistectomia precoce a parità di stadio patologico (36% e 47% rispettivamente, $p=0.01$). Fattori prognostici indipendenti di progressione sono la refrattarietà a BCG, le dimensioni (>3 cm), la multifocalità, l'invasione linfovaskolare e le varianti istologiche [10].

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: dalle evidenze disponibili emerge che nei pazienti trattati con BCG e dichiarati refrattari o non responsivi, la cistectomia radicale si associa ad un tasso di sopravvivenza cancro specifica migliore rispetto a quella osservata dopo qualunque tipo di trattamento conservativo ad oltranza. Il vantaggio della cistectomia radicale in termini di sopravvivenza a medio e lungo termine è particolarmente evidente in pazienti giovani e in presenza di fattori prognostici negativi quali il CIS, l'invasione linfovaskolare e la positività dell'uretra prostatica. I trattamenti conservativi emergenti possono costituire una proposta alternativa alla cistectomia radicale nei pazienti anziani o con severe comorbidità in assenza di fattori prognostici negativi.

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|---|--|
| Molto Bassa | Nei pazienti con neoplasia non-muscolo infiltrante ad alto grado sottoposti a TUR, trattati con BCG e dichiarati refrattari o non-responsivi al trattamento endovesicale con BCG la cistectomia radicale può essere presa in considerazione | Condizionata a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Voci bibliografiche relative al Quesito N° 5

1. Kamat AM, Lerner SP, O'Donnell M, et al. Evidence-based Assessment of Current and Emerging Bladder-sparing Therapies for Non-muscle-invasive Bladder Cancer After Bacillus Calmette- Guerin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2020.
2. Li R, Sundi D, Zhang I, et al. Systematic Review of the Therapeutic Efficacy of Bladder- preserving Treatments for Non-muscle- invasive Bladder Cancer Following Intravesical Bacillus Calmette- Guerin. *Eur Urol.* 2020 Mar 3. pii: 50302-2838(20)30118-4. doi: 10.1016/j.eururo.2020.02.012.
3. Wang E.Y.-H., Larsson U., Gårdmark T., et al. Radical cystectomy compared to intravesical BCG immunotherapy for high-risk non-muscle invasive bladder cancer—is there a long-term survival difference? A Swedish nationwide analysis. *Scandinavian Journal of Urology* (2020). Date of Publication: 2020
4. Steinberg RLI-, Thomas L., Nepple KG. Intravesical and alternative bladder-preservation therapies in the management of non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to bacillus Calmette-Guerin. *Urol Oncol.* 2016;34(6):279-289.
5. Yates DR', Roupret M. Contemporary management of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer who failed intravesical BCG therapy. *World J Urol.* 2011;29(4):415-422.
6. Soria F, Pisano F, Gontero P, et al. Predictors of oncological outcomes in T1G3 patients treated with BCG who undergo radical cystectomy. *World J Urol.* 2018;36(11):1775-1781.
7. Badalato GM, Gaya JM, Hruby G, et al. Immediate radical cystectomy vs conservative management for high grade CFI bladder cancer: is there a survival difference? *BJU Int.* 2012;110(10):1471-1477.
8. Kulkarni GS, Alibhai SM, Finelli A, et al. Cost-effectiveness analysis of immediate radical cystectomy versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer. *Cancer.* 2009;115(23):5450-5459.
9. Oughton JB, Poad H, Twiddy M, et al. Radical cystectomy (bladder removal) against intravesical BCG immunotherapy for high-risk non-muscle invasive bladder cancer (BRAVO): a protocol for a randomised controlled feasibility study. *BMJ Open.* 2017 11;7(8)
10. Pang KH, Noon AP. Selection of patients and benefit of immediate radical cystectomy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol.* 2019;8(1):101-107.

4.8 Terapia del CIS

La documentazione istologica di un CIS in associazione a tumori Ta/T1, costituisce un fattore prognostico negativo per recidiva e per progressione. Per il CIS concomitante a lesioni esofitiche valgono quindi le stesse indicazioni formulate per le neoplasie ad alto rischio (vedi). Una meta-analisi su 700 pazienti trattati in 9 studi randomizzati ha confrontato il trattamento con BCG rispetto a MMC, epirubicina o adriamicina. Ad un follow-up mediano di 3,6 anni è stata evidenziata una riduzione del rischio di recidiva del 59% e del rischio di progressione del 27% per i casi trattati con BCG [1].

Valutazioni retrospettive relative a pazienti con CIS trattati con terapie endovesicali, hanno documentato un 48% di risposte complete dopo chemioterapia endovesicale e un 72%-93% di risposte complete dopo trattamento con BCG [2,3]. Fino al 50% dei pazienti trattati con BCG tuttavia è destinato a sviluppare una recidiva ad alto rischio di progressione.

Voci Bibliografiche

1. de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: results of a European Organization for the Research and Treatment of Cancer--Genito-Urinary Group Phase III Trial (30906). *J Urol*. 2005 Feb;173(2):405-9.
2. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2408-12.
3. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008 Apr;15(4):309-13.

5. Trattamento Delle Neoplasie Dell'Alta Via Escretrice (UTUC)

5.1 Definizione Prognostica delle Neoplasie dell'Alta Via Escretrice

Da pratica clinica è mandatorio eseguire una valutazione prognostica di una neoplasia dell'alta via escretrice prima di definirne il più appropriato iter diagnostico e terapeutico (vedi BOX 1). La maggior parte delle neoplasie dell'alta via escretrice presenta una prognosi sfavorevole con una sopravvivenza a 5 anni del 50% circa per i pT2/pT3 ed inferiore al 10% per i pT4.

BOX 1. Fattori Prognostici del Carcinoma Uroteliale dell'Alta Via Escretrice

Fattori Prognostici Negativi del carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice da valutare pre e post-operatoriamente:

PRE-OPERATORI

Caratteristiche della malattia: localizzazione all'uretere distale, multifocalità e presenza di idronefrosi

Caratteristiche del paziente: età avanzata, abitudine tabagica, comorbidità, BMI elevato

Fattori laboratoristici: elevato rapporto neutrofili/linfociti, basso valore di albumina

POST-OPERATORI

Fattori istologici: varianti istologiche, stadio, grado, CIS, invasione linfatica-vascolare, presenza di necrosi

Roupret, M., et al. Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. J Urol, 2013. 189: 1662

Fajkovic, H., et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2012. 187: 845

5.2 Chirurgia dell'Alta Via Escretrice

5.2.1 Chirurgia Conservativa

È pratica clinica considerare una chirurgia conservativa nei tumori dell'alta via escretrice a basso rischio quando giudicati suscettibili di resezione/ablazione completa e se possibile eseguendo una biopsia durante la procedura, indipendentemente dallo stato funzionale del rene controlaterale e previo consenso informato.

Sulla base della localizzazione della neoplasia è pratica clinica avere un differente approccio chirurgico:

- Neoplasia dell'uretere medio o prossimale a basso rischio: resezione segmentaria dell'uretere con ampi margini e confezionamento di ureterostomia. Contestualmente è possibile eseguire una lifadenectomia regionale.
- Neoplasia dell'uretere medio o prossimale ad alto rischio: nefroureterectomia. Contestualmente è possibile eseguire una lifadenectomia regionale.
- Neoplasia dell'uretere distale a basso rischio: resezione segmentaria dell'uretere con ampi margini e confezionamento di uretero-neo-cistostomia. Contestualmente è possibile eseguire una lifadenectomia regionale.

- Neoplasia dell'uretere distale ad alto rischio: nefroureterectomia. Contestualmente è possibile eseguire una linfoadenectomia regionale.
- Neoplasia dei calici e della pelvi renale a basso rischio: nefroureterectomia. Contestualmente è possibile eseguire una linfoadenectomia regionale.

In tumori ad alto rischio, invece, la chirurgia conservativa non ha indicazioni se non in condizioni imperative ovvero nei casi di pazienti monorene o insufficienza renale severa. Non esiste alcuna indicazione ad eseguire la pielectomia o nefrectomia parziale in presenza di carcinoma uroteliale della via escretrice superiore.

5.2.2 Nefroureterectomia Radicale

La nefroureterectomia radicale con resezione dell'uretere distale e dell'ostio vescicale, è nella pratica clinica considerato il trattamento chirurgico dei tumori dell'alta via escretrice ad alto rischio, indipendentemente dalla sede della neoplasia.

Quesito Clinico n° 6: Nei pazienti affetti da neoplasia dell'alta via escretrice e sottoposti a nefroureterectomia è raccomandabile associare anche una linfoadenectomia rispetto alla sola nefroureterectomia?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Il lavoro pubblicato da Dong et al. nel 2019 ha l'obiettivo di valutare l'impatto prognostico della linfoadenectomia in pazienti affetti da UTUC con stadio clinico N0. L'analisi è stata condotta su 2731 pazienti del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) database, di cui 2240 cN0-pNx (linfoadenectomia non eseguita) e 491 cNx-pN0 (pazienti sottoposti a linfoadenectomia, con conferma istopatologica di N0 a prescindere dallo stadio clinico N). Per ridurre i potenziali bias di selezione durante l'analisi comparativa degli outcomes di sopravvivenza, gli autori hanno applicato il Propensity Score Matching, ottenendo così due gruppi di 325 pazienti, omogenei tra di loro. Alle curve Kaplan-Meier i pazienti cNx-pN0 mostrano migliori OS ($p=0.029$) e CSS ($p=0.046$) dei pazienti cN0-pNx. Inoltre, all'analisi multivariata, il ricevere la linfoadenectomia risulta essere un fattore predittivo indipendente di OS (HR: 0.665, 95% CI 0.516–0.859, $p=0.002$, cN0-pNx come riferimento) e CSS (HR: 0.615, 95% CI 0.448–0.845, $p=0.003$, cN0-pNx come riferimento). Gli autori hanno inoltre eseguito una analisi di sottogruppo per stadio T, evidenziando che, mentre nei pazienti con stadio T1 non sono state riscontrate differenze significative (OS: $p=0.604$, CSS: $p=0.334$), nei pazienti con stadio T2-T4 i pazienti cNx-pN0 hanno mostrato una OS significativamente migliore ($p=0.003$). Anche in questo setting, all'analisi multivariata, il ricevere la linfoadenectomia è un fattore predittivo indipendente di OS (HR = 0.744, 95% CI 0.626–0.909, $p=0.003$) e di CSS (HR = 0.802, 95% CI 0.645–0.997, $p=0.047$). La principale limitazione dello studio è rappresentata dalla sua natura retrospettiva (selection e detection bias). Inoltre non sono disponibili dati inerenti il pattern e l'estensione delle linfoadenectomie eseguite, dipendenti ampiamente dalle preferenze dei chirurghi [1].

In una revisione sistematica del 2019, Duquesne et al. hanno rivisto le più recenti acquisizioni per quanto riguarda il ruolo della linfoadenectomia in pazienti affetti da UTUC. La ricerca è stata condotta ponendo gennaio 2019 come tempo limite; da un totale di 157 articoli, 34 sono stati inclusi per l'analisi qualitativa, tutti di natura retrospettiva. Da questa revisione sembra che esista un probabile ruolo terapeutico della linfoadenectomia nei pazienti pN0 (trattamento delle metastasi subcliniche). Dai dati di uno studio retrospettivo incluso nella revisione si denota come la DFS e la CSS aumentino progressivamente dallo stadio pN+ a quello pNx a quello pN0 (29% vs. 66% vs. 71%; $p < 0.001$ e $p = 0.045$, rispettivamente e 35% vs. 69% vs. 77%; $p < 0.001$ e $p = 0.032$, rispettivamente), come se i pazienti pN0 possano beneficiare della

linfadenectomia per quanto riguarda la possibilità di aver rimosso eventuali micrometastasi. Tuttavia dovrebbe essere eseguita seguendo dei precisi templates anatomici, sulla base della localizzazione del tumore primitivo, e dovrebbe rimuovere un minimo di 8 linfonodi, anche se la “lymphnode density” sembra essere in alcuni casi un indice più preciso per predire l’outcome. Ad ogni modo i risultati di questa revisione sistematica provengono per lo più da studi retrospettivi

Dominguez- Escrig et al nel 2019, mediante una review sistematica, hanno analizzato la letteratura più recente, valutando l’impatto della LND in pazienti affetti da UTUC, Tuttavia, sulla base dei dati disponibili in letteratura, hanno incluso 9 studi, considerando la CSS come endpoint primario. Sulla base della loro analisi, l’incidenza dei pN+ in pazienti cN0 \geq pT2 varia tra il 14% e il 40%; di conseguenza nei tumori in stadio avanzato la LND favorisce un’appropriata stadiazione; inoltre, quando eseguita con un template completo, aumenta la CSS nei tumori avanzati della pelvi renali, così come il rischio di metastasi linfonodali regionali, mentre è ancora incerto il suo ruolo nei tumori dell’uretere. La LND con template completo risulta infatti essere un fattore predittivo indipendente di maggiore sopravvivenza. I risultati di questa revisione sistematica provengono per lo più da studi retrospettivi.

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Dalla valutazione delle evidenze, in pazienti con neoplasie dell’alta via escretrice sottoposti a chirurgia, la linfadenectomia offre una stadiazione più accurata e outcomes oncologici più favorevoli a fronte di un aumento non significativo degli eventi avversi e/o delle complicanze.

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|-------------------------------------|
| Bassa | Nei pazienti affetti da neoplasia dell’alta via escretrice e sottoposti a nefroureterectomia può essere presa in considerazione una linfadenectomia rispetto alla sola nefroureterectomia | Condizionata a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Bibliografia Quesito N°6

1. Dong F, Xu T, Wang X, et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:296-305.
2. Duquesne I, Ouzaid I, Loriot Y, et al. Lymphadenectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(8). pii: E1190. doi: 10.3390/jcm8081190.
3. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus*. 2019;5:224-241.

Quesito Clinico N° 7: Nei pazienti affetti da neoplasie ad alto rischio dell’alta via escretrice e sottoposti a nefroureterectomia è raccomandabile valutare altre opzioni chirurgiche rispetto alla contestuale asportazione della “pastiglia” vescicale?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice 1)

In una recente revisione sistematica del 2019, Lee et al hanno messo a confronto l'escissione della cuffia vescicale in corso di NUT con altre tecniche alternative, come il distacco endoscopico dell'ostio ureterale, includendo nella loro analisi 66 studi. Come outcome primario è stata considerata la recidiva vescicale, come secondari il tasso di metastasi, margini positivi e la mortalità cancro-specifica. Per quanto concerne l'outcome primario, il tasso di recidiva intravesicale risulta essere significativamente ridotto nei pazienti sottoposti ad escissione della cuffia vescicale, rispetto al trattamento transuretrale (23.6 vs 28.7%; $p=0.0002$, OR 0.77, 95% CI 0.67-0.88), nonostante i primi risultassero affetti da malattie di grado e stadio maggiore. Inoltre, sono state riscontrate differenze statisticamente significative anche per quanto riguarda le recidive a distanza, sempre a favore della escissione della cuffia vescicale (17.9 vs 21.6%, $p=0.02$, OR 0.79, 95% CI 0.66-0.96). I risultati di questa revisione sistematica provengono per lo più da studi retrospettivi. Inoltre i follow-up dei vari studi analizzati è molto vario, oscillando da meno di 1 anno a più di 5 anni.

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Il singolo studio analizzato suggerisce che in pazienti affetti da neoplasie dell'alta via escretrice classificati come ad alto rischio e sottoposti a nefroureterectomia, opzioni chirurgiche alternative hanno mostrato una minore efficacia in termini di tasso di recidiva locale e a distanza rispetto alla contestuale asportazione della "pastiglia" vescicale, a fronte di una riduzione non significativa del tasso di complicanze.

| Certeza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|---|-------------------------------------|
| Molto Bassa | Nei pazienti affetti da neoplasie ad alto rischio dell'alta via escretrice e sottoposti a nefroureterectomia non dovrebbero essere prese in considerazione altre opzioni chirurgiche rispetto alla contestuale asportazione della "pastiglia" vescicale | Condizionata a Sfavore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Bibliografia Quesito N°7

1. Lee SM, McKay A, Grimes N, et al. Distal Ureter Management During Nephroureterectomy: Evidence from a Systematic Review and Cumulative Analysis. J Endourol. 2019;33:263-273.

5.3 Chemioterapia Adiuvante nei Tumori Localizzati dell'Alta Via Escretrice

Quesito Clinico N° 8: nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice sottoposti a trattamento chirurgico e in stadio patologico pT2-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+) è raccomandabile un trattamento adiuvante con schemi a base di Sali di platino (Cisplatino-Gemcitabina o Carboplatino-Gemcitabina) rispetto alla sola osservazione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice 1)

Il lavoro pubblicato da Birtle A. et al. ad Aprile 2020, è l'unico studio di fase 3, in aperto, randomizzato, volto a valutare l'efficacia di una chemioterapia adiuvante nel trattamento delle neoplasie dell'alta via escretrice. Lo studio ha valutato 261 pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice, con stadio pT2-4 pN0-3 M0, oppure qualsiasi T, pN1-3 M0. I pazienti erano randomizzati a ricevere, entro 90 giorni dall'intervento, una chemioterapia adiuvante con Sali di Platino per un totale di 4 cicli, oppure il solo follow up. La scelta tra cisplatino o carboplatino era legata alla sola funzionalità renale. Lo studio è volto a valutare la superiorità del trattamento chemioterapico adiuvante in questo setting di pazienti in termini di disease free survival, come end point primario, metastasis free survival e overall survival come endpoints secondari.

Lo studio ha dimostrato che:

- la chemioterapia adiuvante determina un aumento della disease free survival (HR 0.45, 95% CI 0.30-0.68) ad un follow up mediano di 30,3 mesi, vantaggio si mantiene indipendentemente dall'uso di Cisplatino o Carboplatino.
- i pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia adiuvante presentano un rischio inferiore di sviluppare metastasi (HR 0.48, 95% CI 0.31-0.74).

Ad oggi i dati di sopravvivenza non sono ancora maturi. I pazienti sottoposti a chemioterapia hanno presentato eventi avversi di grado ≥ 3 , secondo CTC AE v 4.0, tra cui neutropenia (36%), piastrinopenia (10%), nausea (8%), vomito (6%), neutropenia febbrile (6%). Inoltre la qualità di vita dei pazienti, valutata tramite questionario EORTC QLQ-C30, è risultata peggiore per i pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante rispetto a quelli in sorveglianza; tale peggioramento si è verificato durante i mesi di terapia, risolvendosi completamente dopo circa 6 mesi. Il 21% dei pazienti candidati a chemioterapia con Cisplatino ha presentato un peggioramento della funzionalità renale che ha determinato il passaggio a Carboplatino. Questo è l'unico studio prospettico randomizzato volto a valutare l'efficacia di un trattamento chemioterapico nel trattamento del carcinoma dell'alta via escretrice. Il limite maggiore dello studio è che quasi tutti i pazienti arruolati non avevano ricevuto una linfadenectomia adeguata, poichè al momento dell'arruolamento questa non era considerata parte dello standard di cura. Lo studio evidenzia come il trattamento chemioterapico sia sostenibile in termini di effetti collaterali a fronte di un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia. I dati non sono ancora maturi per valutare l'effetto del trattamento sulla sopravvivenza globale. L'assenza di interazione tra cisplatino e carboplatino andrà verificata.

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Il singolo studio analizzato suggerisce che in pazienti affetti da neoplasie dell'alta via escretrice e sottoposti ad intervento radicale, con esame istologico che depone per pT2-4 pN0-3 M0 oppure qualsiasi T pN1-3 M0, possono beneficiare di un trattamento chemioterapico con intento adiuvante con Sali di platino che riduce del 52% il rischio di sviluppare metastasi e migliora la sopravvivenza libera da malattia del 55% rispetto alla sola osservazione, a fronte di eventi avversi di discreto significato clinico (peggioramento della funzionalità renale nel 21% dei pazienti trattati. Eventi avversi chemio-relati $>G3$: neutropenia (36%), neutropenia febbrile (6%); piastrinopenia (10%), vomito (6%).

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|--|-------------------------------------|
| Moderata | Nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale dell'alta via escrettrice sottoposti a trattamento chirurgico e in stadio patologico pT2-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+) può essere preso in considerazione un trattamento adiuvante con schemi a base di Sali di platino (Cisplatino-Gemcitabina o Carboplatino-Gemcitabina) | Condizionata a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Bibliografia Quesito N°8

1. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1268-1277.

6. Trattamento della malattia vescicale muscolo infiltrante (MIBC, T2-4)

6.1 Cistectomia Radicale

La cistectomia radicale (rimozione di vescica, prostata e vescichette seminali negli uomini, e di vescica, utero e annessi nelle donne), con linfadenectomia pelvica estesa alle stazioni linfonodali dell'arteria iliaca comune, rappresenta il trattamento standard delle neoplasie vescicali muscolo-invasive clinicamente localizzate [1-4]. Nel 23-54% dei pazienti sottoposti a cistectomia può essere presente un tumore prostatico, anche clinicamente significativo; è pertanto opportuno che la prostata venga campionata ampiamente dall'anatomo-patologo. La cistectomia mini-invasiva con successiva derivazione urinaria (laparoscopica o *robot assisted*) è oramai consolidata e di routinaria esecuzione in centri di riferimento sia nell'uomo che nella donna. [2-5]. L'uretrectomia va considerata in presenza di margini positivi a livello del margine di dissezione uretrale, sul versante vescicale dell'uretra o quando il tumore infiltre estesamente la prostata.

6.2 Trattamenti Peri-Operatori

6.2.1 Chemioterapia Neoadiuvante

La cistectomia radicale con la linfadenectomia pelvica rappresenta il trattamento standard per le neoplasie vescicali muscolo-infiltranti, clinicamente localizzate. Tuttavia, la sopravvivenza libera da recidiva dopo intervento di cistectomia radicale è pari al 68% a 5 anni con una sopravvivenza globale che non supera il 50-60%; inoltre il 25% dei pazienti con malattia muscolo-infiltrante presenta in realtà una malattia micrometastatica al momento della diagnosi. La chemioterapia neoadiuvante è stata pertanto sviluppata con l'obiettivo di migliorare questi outcomes.

BOX 1. Identificazione dei candidati ottimali a Chemioterapia NeoAdiuvante (NAC).

Studi recenti hanno cercato d'identificare i pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare della NAC attraverso biomarkers predittivi di risposta (mutazioni specifiche di geni di riparazione del DNA, di ERCC2, di ERBB2) o associando i differenti sottotipi molecolari di carcinoma vescicale alla probabilità di risposta alla NAC con cisplatino (maggiore attività nei tumori basali, prognosi peggiore per i tumori a bassa claudina, necessità di approcci alternativi nei tumori luminali con infiltrato immunitario) [1-6]

L'assenza di validazione dei dati attuali, non supporta un uso routinario di questi dati per la selezione di casi da avviare a NAC vs sola cistectomia o altri approcci terapeutici., anche se un recente studio retrospettivo ha evidenziato possibili associazioni tra sottotipo molecolare e risposta prospettando possibili vantaggi con NAC in pazienti con sottotipo basale [6]. Vari studi di fase II, in corso o completati, stanno valutando l'efficacia di trattamenti neoadiuvanti con Checkpoint Inhibitors, sia come agenti singoli che in associazione a chemioterapia [7].

Dati preclinici suggeriscono, infatti, un possibile effetto sinergico tra chemioterapia ed immunoterapia dovuto ad effetto di Gemcitabina sulle cellule T regolatorie e cellule soppressorie di derivazione mieloide, e della capacità del cisplatino di incrementare l'attività citotossica CD8 mediata [8].

Nella sottostante **Tabella** sono riportate i dati principali sull'associazione tra biomarkers e beneficio della NAC nei carcinomi uroteliali muscolo-infiltranti della vescica.

| Biomarker | N | Translational relevance | Reference |
|--|-------|--|--|
| ERCC2 mutation | 50 | Association with pathologic response | <i>Van Allen EM, Cancer Discov 2014</i> |
| ERCC2 mutation | 48+54 | Association with improved OS in 2 independent cohorts of cisplatin-treated MIBC patients | <i>Liu, et al. JAMA Oncol 2016</i> <i>Plimack ER et al, Eur Urol 2015</i> <i>Plimack ER et al, ASCO 2014</i> |
| ATM/RB1/FANCC mutations | 34 | Association with improved pT<2 response and OS | <i>Plimack ER et al, Eur Urol 2015</i> |
| ERBB2 mutations | 71 | Association with pT0 response | <i>Groenendijk FH et al, Eur Urol 2015</i> |
| DNA damage response (DDR) gene alterations | 34 | Association with pT0/pTis response to DD-GC | <i>Iyer G et al, ASCO 2016</i> |
| Single-sample genomic subtyping classifier | 343 | Basal tumors benefited the most from neoadjuvant chemotherapy administration | <i>Seiler R et al, Eur Urol 2017</i> |

Bibliografia

1. Van Allen EM, Cancer Discov 2014; 2. Liu, et al. JAMA Oncol 2016; 3. Plimack ER et al, Eur Urol 2015; 4. Groenendijk FH et al, Eur Urol 2015; 5. Iyer G et al, ASCO 2016; 6. Seiler R et al, Eur Urol 2017; 7. Necchi A, et al. JCO 2018; 8. Funt SA, Rosenberg JE. Clin Oncol 2017;14(4):221–34.

Quesito Clinico N° 9: In pazienti con malattia muscolo-infiltrante (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindicano un trattamento chemioterapico, è raccomandabile in prima intenzione un trattamento preoperatorio (neoadiuvante) polichemioterapico con schemi comprendenti cisplatino in alternativa alla cistectomia immediata?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Sono state condotte diverse metanalisi negli ultimi anni per definire il ruolo della chemioterapia neoadiuvante.

Nel 2016 è stata pubblicata da Yin M una revisione sistematica e metanalisi volta a valutare l'impatto della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con malattia muscolo-infiltrante ed identificare tramite un confronto indiretto il miglior regime chemioterapico da utilizzare (GC ed MVAC). Per il primo step sono stati analizzati 15 studi clinici randomizzati, per un totale di 3285 pazienti trattati con combinazioni a base di Cisplatino. Complessivamente l'aggiunta della chemioterapia neoadiuvante determina una riduzione del rischio di morte del 13% (HR= 0.87; 95% CI, 0.79–0.96). Nell'analisi di sottogruppo l'utilizzo di "moderni" regimi chemioterapici (GC, MVAC o CMV) è risultato associato ad una riduzione del rischio di morte del 18% (HR= 0.82; 95% CI, 0.74–0.91), il che si traduce in un incremento della OS a 5 anni dell'8%. Data l'assenza di fatto di studi clinici randomizzati, nel secondo step gli autori si sono concentrati sul confronto indiretto tra gli schemi CG ed MVAC, analizzando 13 studi per un totale di 1766 pazienti. Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significative in termini di risposta patologica completa (pRC) tra i due schemi: pRC 25.7% per lo schema GC e 24.3% per MVAC (GC vs MVAC: OR= 1,17; 95% CI, 0.92–1,50). Il dato è stato confermato anche escludendo gli studi con Carboplatino e quelli sottodimensionati. In termini di sopravvivenza sono stati analizzati 7 studi per un totale di 1414 pazienti dimostrando come lo schema GC determini un aumento clinicamente e statisticamente significativo del rischio di morte (HR= 1.26; 95% CI, 1,01–1,57). Escludendo tuttavia gli studi con Carboplatino, lo schema Gemcitabina+Cisplatino rimane inferiore in termini di OS rispetto a MVAC pur perdendo la significatività statistica (HR=1.31; 95% CI, 0,99–1,74) [1]. Pur essendo questa un'analisi accurata presenta una serie di limiti; gli studi inclusi sono molto eterogenei in termini di disegno, selezione dei pazienti, scelta del regime chemioterapico e non tutti riportano dati sullo stadio di malattia e sulla sopravvivenza come outcome, inoltre

in alcuni lavori inclusi il trattamento locale era rappresentato dalla radioterapia e non dalla cistectomia radicale, approccio che ad oggi non è ritenuto lo standard di cura.

Nel 2018 è stata condotta un'altra revisione sistematica e metanalisi da Yu C, che ha analizzato 13 studi per un totale di 2174 pazienti con l'obiettivo di confrontare i due principali regimi chemioterapici utilizzati in questo setting (GC vs MVAC). In termini di efficacia è risultato un trend a favore delle combinazioni GC in termini di risposta patologica completa seppur ai limiti della significatività statistica (OR= 1.37; 95% CI, 1.01–1.87) con nessuna differenza per quanto riguarda gli outcome a lungo termine. Questo dato è ovviamente da interpretare con attenzione in quanto i risultati si basano prevalentemente su studi retrospettivi osservazionali, includendo anche lavori nel setting adiuvante. Dal punto di vista del profilo di tollerabilità è stata osservata una riduzione del rischio di eventi avversi di grado 3-4 a favore delle combinazioni GC (neutropenia OR 0.66; 95% CI, 0.44–0.99, mucosite OR 0.05; 95% CI, 0.01–0.17 e neutropenia febbrile OR 0.20; 95% CI, 0.06–0.67) con trend inverso nel caso della trombocitopenia [2]. I più comuni eventi avversi determinati dall'aggiunta di un trattamento chemioterapico neoadiuvante sono rappresentati da granulocitopenia (G2 18%, G3 23%), nausea e vomito (G2 25%), mucosite (G2 8%) con un tasso di mortalità per tossicità di circa l'1% [3].

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Dalla valutazione delle evidenze disponibili si può concludere che in pazienti con malattia muscolo-infiltrante (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico, la chemioterapia neoadiuvante con cisplatino presenta un beneficio in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola osservazione (riduzione del rischio di morte del 18% ed incremento della OS a 5 anni dell'8%) a fronte di una mortalità legata al trattamento dell'1% e tossicità correlate al trattamento quali granulocitopenia (G2 18%, G3 23%), nausea e vomito (G2 25%), mucosite (G2 8%).

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|-------------------------------------|
| Bassa | In pazienti con malattia muscolo-infiltrante (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico, dovrebbe essere valutato un trattamento preoperatorio (neoadiuvante) polichemioterapico con schemi comprendenti cisplatino | Forte a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Voci Bibliografiche relative al Quesito Clinica N° 9

1. Yin M, Joshi M, Mejer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: A systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist* 2016;21:708-715.
2. Yu C, Hequn C, Jinbo C, Feng Z, Xiongbing Z, Jian D. Gemcitabine/cisplatin versus methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1260-1265. doi:10.4103/0973-1482.18843
3. Hamid A.R.A.H., Ridwan F.R., Parikesit D., Widia F., Mochtar C.A., Umbas R. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. *BMC Urology* (2020) 20:1 Article Number: 158. Date of Publication: 1 Dec 2020

6.2.2 Chemioterapia Adiuvante

I pazienti sottoposti a cistectomia radicale per malattia infiltrante hanno un elevato rischio di recidiva, soprattutto nei casi di malattia \geq pT2 e/o interessamento linfonodale patologico. La sopravvivenza a 5 anni in caso di malattia organo confinata e linfonodi negativi è stimata intorno all'80%, ma si riduce al 40% in caso di malattia extraviscerale e al 15-35% in caso di metastasi linfonodali. La chemioterapia adiuvante ha il teorico vantaggio di una valutazione del rischio basata su criteri patologici, oltre che clinici. L'elevata probabilità di complicanze post-chirurgiche può rendere tuttavia problematica la somministrazione di trattamenti comprendenti cisplatino, per il rischio di tossicità eccessive. La variabilità di estensione della linfadenectomia costituisce, inoltre, un fattore confondente nell'analisi dell'efficacia dei trattamenti adiuvanti.

Quesito Clinico N° 10: In pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante sottoposto a cistectomia, in stadio patologico pT3-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina \geq 60 mg/ml/min, e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico a base di cisplatino (non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante), è raccomandabile una polichemioterapia adiuvante a base di cisplatino rispetto alla sola osservazione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 4 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Lo studio pubblicato nel 2013 da Leow JJ, metanalisi che ha valutato 9 studi prospettici randomizzati volti a valutare l'efficacia della chemioterapia adiuvante a base di cisplatino, ha evidenziato che tale trattamento determina una riduzione del rischio di morte del 23% (HR .77 ; 95% CI, 0.59–0.99,) e un beneficio in termini di DFS del 34% (HR 0.66; 95% CI, 0.48–0.92); entrambi i risultati sono viziati da una sensibile imprecisione. Il beneficio in DFS era più evidente nei pazienti con interessamento linfonodale [1]. Limiti dello studio: inclusione di studi con pazienti con stadio pT1-pT2, pN0; inclusione di studi con pazienti pT3-pT4, pN2-N3; dissezione linfonodale non omogenea negli studi; eterogeneità degli schemi chemioterapici utilizzati.

La metanalisi pubblicata nel settembre 2017 da Kim HS, in cui sono stati valutati 9 studi prospettici condotti dal 1980 al 2008, evidenzia per la chemioterapia adiuvante a base di platino un beneficio in termini di PFS del 36% (HR: 0.64; 95% CI, 0.49–0.85) . Per la sopravvivenza sono invece stati valutati 10 studi prospettici per un totale di 1219 pazienti; il vantaggio evidenziato risulta pari al 21%. (HR 0.79; 95%CI, 0.67–0.92), ma è viziato da una sensibile imprecisione. È stata inoltre condotta una network metanalisi per valutare il miglior regime chemioterapico in termini di PFS ed OS. La combinazione PCG (paclitaxel-cisplatino-gemcitabina) ha dimostrato di impattare in maniera positiva su PFS e OS mentre le combinazioni GC e MVAC sono risultate addirittura detrimentalmente rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza [2].

La metanalisi di Kim KD et al, pubblicata nel 2019, è volta a valutare l'efficacia di una chemioterapia adiuvante a base di platino in pazienti con neoplasia vescicale localmente avanzata precedentemente sottoposti a chirurgia. Sono stati inclusi nella metanalisi 4 studi prospettici randomizzati, per un totale di 490 pazienti con malattia localmente avanzata sottoposti a chirurgia, con lo scopo di valutare l'efficacia della chemioterapia adiuvante in termini di PFS e OS. Questa metanalisi evidenzia una riduzione del rischio di progressione del 52% (HR: 0.48, 95% CI, 0.39-0.60) e una riduzione del rischio di morte pari al 37% (HR 0.63; 95% CI, 0.48-0.83, p=0.0009), con un incremento assoluto per PFS e OS del 17% e 10% rispettivamente [3].

I limiti delle metanalisi riportate sono: estrema eterogeneità dei pazienti inclusi (inclusi anche pazienti con stadio pT1-pT2, N0 o pT3-pT4, N2-N3); dissezione linfonodale non omogenea negli studi; eterogeneità degli schemi chemioterapici utilizzati. Inoltre, inclusione di studi non in cieco, o con piccola casistica e chiusura anticipata dei trial per scarso arruolamento

Lo studio prospettico, randomizzato, di Sternberg CN et al. pubblicato nel 2015, aveva l'obiettivo di valutare il beneficio della chemioterapia adiuvante rispetto al solo follow-up in pazienti affetti da carcinoma uroteliale della vescica sottoposti a cistectomia radicale e linfadenectomia bilaterale, con stadiazione pT3-4 e/o pN1-3 (raccomandata l'asportazione di almeno 15 linfonodi), M0, R0. I pazienti dovevano avere un PS sec. ECOG 0-1, buona funzione d'organo ed essere eleggibili per una chemioterapia a base di cisplatino. I pazienti arruolati nello studio venivano randomizzati, con un rapporto 1:1, a ricevere chemioterapia entro 90 giorni dall'intervento con schemi a base di cisplatino (cisplatino/gemcitabina, methotrexate/vinblastina/doxorubicina/ cisplatino, MVAC dose dense) per 4 cicli, oppure il solo follow-up ed eventuale chemioterapia al momento della ripresa di malattia. Obiettivo primario dello studio la sopravvivenza globale, obiettivo secondario la sopravvivenza libera da progressione. Lo studio è stato chiuso precocemente e sono stati arruolati 284 pazienti dei 660 pazienti previsti. La maggior parte dei pazienti arruolati avevano linfonodi negativi (71% nel braccio di chemioterapia immediata; 69% nel braccio di follow-up). Dopo un follow up mediano di 7 anni, la sopravvivenza mediana è stata di 6.7 anni per i pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante e 4.6 anni per i pazienti in follow up (HR 0.78, 95% CI 56_1.8; p 0.13). La PFS mediana è stata di 3.11 anni per i pazienti nel braccio sperimentale e 0.99 anni per i pazienti nel braccio di controllo (HR 0.54, p >0.0001). La chemioterapia adiuvante a base di cisplatino è gravata da tossicità prevalentemente di tipo ematologico (neutropenia G3: 29% e G4: 9%; piastrinopenia G3: 18% e G4: 10%). La tossicità epatica G3 è riportata invece intorno al 2-5% mentre la tossicità renale è prevalente di grado lieve (G1-G2). Per il 50% dei pazienti è stata necessaria una riduzione di dose dei farmaci chemioterapici [4]. Limiti dello studio: limitato arruolamento (284 pazienti su 660 pianificati).

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: I risultati delle evidenze analizzate mostrano un vantaggio in termini di PFS e OS dal trattamento chemioterapico a base di cisplatino rispetto alla sola osservazione, in pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante in stadio patologico pT3-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min, e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico a base di cisplatino (non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante). La tossicità del trattamento chemioterapico in questione è in linea con quanto si osserva nella pratica quotidiana.

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|--|-------------------------------------|
| Bassa | In pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante sottoposto a cistectomia, in stadio patologico pT3-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min, e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico a base di cisplatino, può essere presa in considerazione una polichemioterapia adiuvante a base di cisplatino | Condizionata a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Bibliografia Quesito Clinico N° 10:

1. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Eur Urol.* 2014;66(1):42-54.
2. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, et al. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget.* 2017;8(46):81204-81214.
3. Kyung Kim D, Yong Lee J, Hung Jung J, et al. Role of adjuvant cisplatin-based chemotherapy following radical cystectomy in locally advanced muscle-invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Investigative and Clinical Urology* 2019;2:64-74.
4. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):76-86.

6.3 Trattamento integrato di Bladder-Sparing (“Trimodale”)

Il trattamento chirurgico costituito dalla cistectomia radicale ha rappresentato per anni l'unica opzione terapeutica curativa per le neoplasie vescicali muscolo-invasive. Tuttavia, sebbene la cistectomia radicale sia da considerare il trattamento di riferimento, le moderne terapie oncologiche offrono la possibilità della conservazione degli organi e della loro funzione mantenendo l'efficacia del trattamento. In questo ambito si inserisce la possibilità di offrire un'alternativa alla cistectomia radicale per la conservazione dell'organo: la terapia trimodale. Questa strategia prevede l'utilizzo combinato di tre modalità (TURV massimale seguita da radioterapia e chemioterapia) e può essere proposta a pazienti adeguatamente selezionati, e che sono fortemente motivati a mantenere la vescica intatta. Inoltre, la costante evoluzione tecnologica in radioterapia e l'implementazione delle più moderne tecniche di trattamento (radioterapia ad intensità modulata statica (IMRT) o volumetrica (VMAT) hanno permesso di conformare accuratamente la dose alla vescica e sui linfonodi pelvici [6]. La possibilità di disporre di moderni acceleratori lineari (LINAC) dotati di sistemi di acquisizione di immagini “on board” consente di effettuare il trattamento radioterapico guidato dalle immagini (IGRT) con estrema precisione, maggior risparmio degli organi sani circostanti [7] e conseguentemente minori effetti collaterali.

Quesito Clinico N° 11: In pazienti con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3 cN0 cM0, in assenza di idronefrosi e/o CIS concomitante, è raccomandabile un trattamento trimodale con intento radicale (TURBT massimale e radio-chemioterapia concomitante) in alternativa alla cistectomia radicale preceduta o meno da chemioterapia neoadiuvante?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 4 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Il lavoro pubblicato da Kulkarni et al (2017) [1] rappresentato da una raccolta dati retrospettiva monocentrica su due gruppi di pazienti sottoposti a trattamento trimodale (N= 56) o chirurgia radicale (N=56) , in cui si è utilizzata una metodologia di propensity score matched-cohort analysis correggendo per sesso, stadio clinico, ECOG performance status, Charlson comorbidity, data di trattamento, età, presenza di CIS e idronefrosi ha evidenziato che ad un follow up mediano di quasi 5 aa, la sopravvivenza specifica di malattia non era dissimile tra i due gruppi, 73.2% e 76.6% (intervalli di confidenza non riportati), $p=0.49$. La cistectomia di salvataggio è stata effettuata in circa il 10% dei pazienti sottoposti a trattamento trimodale. Tra i limiti dello studio, annoveriamo: la natura retrospettiva e il rischio associato di bias di selezione che vengono corretti solo parzialmente con la metodologia utilizzata (infatti fattori ignoti possono sempre essere presenti); il numero limitato di pazienti (N=112) e il conseguente potere statistico limitato; la mancanza di dati di Quality of Life; il fatto che rifletta l'esperienza e l'expertise di una singola Istituzione pone dei dubbi sulla trasferibilità dei risultati ad altri centri.

Un analogo studio ma con risultati contrastanti è stato pubblicato da Ritch et al. [2] caratterizzato da un confronto non-randomizzato (“propensity score analysis”) su 1683 pazienti affetti da carcinoma della vescica muscolo-infiltrante, M0, registrati nel National Cancer Database (2004-2013) statunitense, trattati con chemioradioterapia o chirurgia radicale dopo omogeneizzazione (“matching”) dei due gruppi per età, razza, sesso, income, Comorbidity score, stadio T, grado e sottotipo istologico. A 5 anni dal trattamento, la sopravvivenza globale è risultata peggiore dopo chemioradioterapia rispetto alla chirurgia (30% vs 38%, intervalli di confidenza non riportati, $p<0.004$). Il lavoro evidenzia una interazione significativa tra tipo di trattamento e tempo, così che la sopravvivenza globale è superiore con chemioradioterapia fino a circa 16 mesi dal trattamento (al primo anno, all'analisi multivariata: HR: 0.84, 95% CI 0.74-0.96, $p=0.01$), per poi diventare inferiore rispetto a quella della chirurgia (al secondo anno, HR: 1.4, 95%CI 1.2-1.6, $p<0.001$). I

limiti dello studio includono, a parte quelli propri della propensity score analysis, già evidenziati per lo studio precedente, l'assenza della TURBT completa nell'ambito della strategia non chirurgica; l'assenza di informazioni sulla finalità del trattamento proposto (palliativo/citoriduttivo vs curativo); l'assenza di controllo della qualità dei trattamenti effettivamente erogati, in termini, ad esempio, di dose e volumi per la radioterapia o il tipo di farmaco e il suo dosaggio per la chemioterapia; l'assenza di dettagli sull'outcome dei pazienti sia in termini di causa di morte sia in termini di funzione d'organo.

Il lavoro pubblicato da Kim et al [3] nel 2017, anche questo studio retrospettivo non randomizzato di confronto tra due gruppi di pazienti con carcinoma muscolo-infiltrante della vescica non metastatico, sottoposti (2007-2014) a trattamento trimodale (N= 29) o cistectomia radicale (N=50) utilizzando la metodologia della propensity score matched-cohort analysis. A 5 anni, la sopravvivenza globale era sovrapponibile tra i due gruppi, 57% e 56 % (HR: 0.89, 95% CI 0.39-2.03) dopo trimodale e chirurgia, $p=0.78$) così come la sopravvivenza cancro specifica: 63% e 69% (HR: 0.96, 95% CI 0.38-2.47) rispettivamente dopo trimodale e cistectomia ($p=0.94$). Per quel che riguarda gli eventi avversi acuti del trattamento trimodale, sono stati per la maggior parte di grado 1 e 2; si sono rilevati solo 2 casi (7%) di tossicità ematologica acuta G3 e 1 caso (3%) di tossicità tardiva genito-urinaria G3 caratterizzata da ematuria ricorrente. Tra i limiti dello studio segnaliamo il numero limitato di pazienti (N=79), la natura retrospettiva e la selezione non ottimale dei pazienti sottoposti a trimodale (22/26 (76%) pazienti con lesioni multiple, 9/26 TURBT incompleta).

Infine è stato analizzato il lavoro pubblicato da Mak RH et al. [4] nel 2014, studio non randomizzato rappresentato da una "pooled analysis" in cui sono stati valutati 486 pazienti arruolati in sei differenti studi clinici promossi dalla RTOG (cinque di fase II randomizzati RTOG 8802, 9506, 9706, 9906, 0233 e uno di fase III randomizzato RTOG8903). Obiettivo comune di tutti gli studi considerati è la valutazione dei profili di tossicità e di efficacia del trattamento trimodale (TURB, chemioterapia e radioterapia) rispetto alla chirurgia. Prendendo in esame la coorte di pazienti sottoposta al trattamento trimodale e cercando di analizzare i singoli fattori prognostici influenzanti outcome di beneficio e danno (dimensioni del T, istologia, dosi radioterapiche, tipo di chemioterapia) è emerso come i risultati in termini di OS e DSS siano comparabili alle principali serie chirurgiche pubblicate in letteratura. In particolare sono stati rilevati bassi tassi di recidiva locale (10-year invasive LF, 14%) e promettenti risultati sia in termini di DSS (5- e 10-year DSS, 71% e 65%, rispettivamente) che di OS (5- e 10-year OS, 57% e 36%, rispettivamente), con l'80% dei pazienti che mantengono la vescica integra a 5 anni. Limiti dello studio sono soprattutto quelli legati all'approccio metodologico (non randomizzazione, mancanza di gruppo di controllo e di confronto diretto) oltre che dosi e volumi radioterapici eterogenei, talvolta più appropriati per trattamenti palliativi/citoriduttivi (Dosi RT < 40Gy) o con schedule raramente utilizzate nei nostri Centri (split course, iperfrazionamenti, frazionamenti accelerati); infine schemi chemioterapici eterogenei alcuni dei quali non utilizzati comunemente in Italia. Ulteriori limiti dell'analisi sono poi rappresentati da: assenza di dettagli sull'outcome dei pazienti (causa di morte, alterata funzione d'organo), mancato report di dati sulla qualità della vita e sulla tossicità severa (G3-G5) urinaria e/o gastrointestinale sia acuta che tardiva.

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Dall'analisi delle evidenze disponibili, in pazienti selezionati con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3cN0cM0, si ritiene il trattamento trimodale con intento radicale (TURBT massimale seguita da radio-chemioterapia concomitante) una valida alternativa alla chirurgia. Inoltre, questa strategia garantisce la preservazione della vescica con mantenimento della funzione e dell'immagine corporea a fronte di una limitata tossicità severa urinaria e gastroenterica a breve e lungo termine.

| Certezza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|--|--|
| Molto Bassa | In pazienti con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3 cN0 cM0, in assenza di idronefrosi e/o CIS concomitante, può essere presa in considerazione un trattamento trimodale con intento radicale (TURBT massimale e radio-chemioterapia concomitante) | Condizionata a favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Bibliografia Quesito Clinico N° 11:

1. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, et al. Propensity score analysis of radical cystectomy versus bladder sparing trimodal therapy in the setting of a multidisciplinary bladder cancer clinic. J Clin Oncol 2017.
2. Ritch et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2018 May;121(5):745-751
3. Kim YJ, Byun SJ, Ahn H, et al. Comparison of outcomes between trimodal therapy and radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer: a propensity score matching analysis. Oncotarget. 2017 Mar 25;8(40):68996-69004.
4. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906 and 0233. J Clin Oncol 2014; 32 (34): 3801-9.

Bibliografia Capitolo 6:

1. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666–75.
2. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001; 165: 1111–16.
3. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 690–96.
4. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176: 486–92.
5. Chang SS, Hassan JM, Cookson MS, et al. Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage. *J Urol* 2003; 170: 1085–1087
6. Whalley D, Caine H, McCloud P et al. Promising results with image guided intensity modulated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2015; 10: 205.
7. Foroudi F, Wilson L, Bressel M, et al. A dosimetric comparison of 3D conformal vs intensity modulated vs volumetric arc radiation therapy for muscle invasive bladder cancer. *Radiat Oncol* 2012; 7: 111.

7. Terapia della Malattia Uroteliale Avanzata

7.1 Chemioterapia di Prima Linea

Il 50% circa dei casi sottoposti a cistectomia radicale per malattia muscolo-infiltrante sviluppa una ripresa di malattia, locale o a distanza, mentre il 10-15% circa dei pazienti con neoplasia vescicale si presenta con malattia metastatica al momento della diagnosi [1]. Gli schemi di polichemioterapia contenenti sali di platino rappresentano uno standard di trattamento del carcinoma vescicale avanzato fin dagli anni 80. Circa il 50% dei pazienti candidato ad una I linea di chemioterapia non può essere sottoposto a chemioterapia con schemi contenenti cisplatino che, nell'ambito delle neoplasie uroteliali, si è rivelato più efficace del carboplatino. Nell'ambito della prima linea di trattamento delle neoplasie uroteliali, occorre quindi distinguere pazienti "fit" e "unfit" per il cisplatino.

7.1.1 Pazienti "fit" per cisplatino

Gli schemi di polichemioterapia con cisplatino possono prolungare la sopravvivenza fino a 15 mesi, con possibile sopravvivenza a lungo termine nei casi con sola malattia linfonodale e buon performance status.

Due sono sostanzialmente gli schemi standard utilizzati in questa tipologia di pazienti. GC (gemcitabina-cisplatino) ed M-VAC. Nello studio di fase III che li ha confrontati, disegnato come studio di superiorità di GC, nessuno dei due si è dimostrato superiore all'altro in termini di efficacia (percentuali di risposte obiettive e sopravvivenza), anche il dato a lungo termine ha confermato la sostanziale equivalenza dei due regimi. La minore tossicità dello schema GC è quindi la motivazione del suo più largo uso. M-VAC è meglio tollerato con l'aggiunta di fattori di crescita [2,3].

Lo schema M-VAC ad alta intensità di dose (dd-MVAC) è meno tossico e più efficace di M-VAC in termini di densità di dose, tasso di risposte e sopravvivenza a 2 anni, ma senza differenze in termini di OS [4,5]

L'aggiunta di Taxani alla combinazione platino e gemcitabina ne determina un modesto incremento, della sopravvivenza. La maggiore neurotossicità dell'associazione ne controindica tuttavia un utilizzo routinario [6].

BOX 1. Nuovi farmaci per il trattamento dei carcinomi uroteliali avanzati

Dopo decenni caratterizzati dalla chemioterapia come unica alternativa terapeutica nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato, negli ultimi anni diversi studi clinici di fase II e III hanno dimostrato l'efficacia di terapie con meccanismo d'azione differente in diversi setting di cura (immune check-point inhibitors e terapie targeted). In Italia al momento è rimborsato il solo trattamento con Pembrolizumab in II linea dopo chemioterapia a base di sali di platino indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

I linea (pazienti "cisplatino un-fit")

Pembrolizumab e atezolizumab sono stati valutati in studi clinici di fase II a singolo braccio dimostrando una discreta attività in carcinomi uroteliali avanzati, non pre-trattati, non eleggibili per una chemioterapia a base di cisplatino, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 [1,2]. Tuttavia negli studi di fase III multi-arms, che prevedevano un braccio di trattamento con la sola immunoterapia sia atezolizumab che pembrolizumab si sono rivelati inefficaci in pazienti con PD-L1 non espresso

portando alla chiusura del braccio di trattamento per pazienti con queste caratteristiche [3]. Ad oggi EMA ha approvato la mono-immunoterapia solo per pazienti cisplatino-ineleggibili con PD-L1 positivo. Alla data 01/06/2018, l'impiego del pembrolizumab in monoterapia per i pazienti cisplatino-ineleggibili con PD-L1 positivo è stato autorizzato dall'EMA (EMA/364553/2018), e non rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale italiano.

I linea (pazienti candidabili a terapia con sali di platino)

Uno studio di fase III, (IMvigor130) ha arruolato pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato e confrontato la sola chemioterapia a base di sali di platino con la combinazione chemio-immunoterapia con atezolizumab [3]. L'arruolamento era indipendente dall'espressione di PD-L1 che rappresentava tuttavia un fattore di stratificazione. Lo studio prevedeva un terzo braccio di terapia che prevedeva il solo trattamento con atezolizumab, precocemente chiuso a pazienti con PD-L1 non espresso, a causa di risultati detrimentalmente. Benchè il dato di sopravvivenza sia ancora immaturo, atezolizumab associato alla chemioterapia ha mostrato un vantaggio in termini di PFS rispetto alla sola chemioterapia (mPFS 8.2 contro 6.3 mesi, HR 0.82, 95% CI: 0.70-0.96) con un profilo di tossicità aggiuntive accettabile.

Mantenimento dopo chemioterapia di I linea

Lo studio di fase III, Javelin bladder 100, ha definito un nuovo standard terapeutico dimostrando la superiorità della terapia di mantenimento con avelumab rispetto alla sola osservazione in pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato, in stabilità o risposta dopo una prima linea di chemioterapia con sali di platino e gemcitabina (4-6 cicli), indipendentemente dall'espressione di PD-L1. In particolare, il trattamento con avelumab ha dimostrato una OS mediana di 21.4 mesi, rispetto ai 14.3 mesi registrati con la sola terapia di supporto (HR 0,69; IC al 95% 0.56-0.86) [4].

II linea/linee successive

Pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, avelumab, e durvalumab sono stati valutati in pazienti in progressione di malattia dopo una prima linea a base di sali di platino in studi clinici prospettici, randomizzati e controllati. Pembrolizumab e atezolizumab sono stati confrontati con monochimioterapia standard di seconda linea (Vinflunina o Taxani) mentre nivolumab, avelumab, e durvalumab) sono stati valutati in studi a singolo braccio [5-9]. Tutti i suddetti farmaci hanno dimostrato attività nel carcinoma uroteliale pre-trattato indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Solo pembrolizumab ha dimostrato una superiorità in termini di efficacia rispetto alla chemioterapia di II linea indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (KEYNOTE-045). La OS mediana era rispettivamente di 10,3 mesi e 7,4 mesi nel braccio pembrolizumab rispetto al braccio di controllo (HR: 0,73; P=0,004). L'ORR era rispettivamente del 21% e dell'11% mentre non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella PFS tra i trattamenti.

Erdafinitib, inibitore di FGFR, ha dimostrato attività in carcinomi uroteliali in progressione dopo chemioterapia a base di sali di platino e in pazienti che avevano ricevuto chemioterapia e un trattamento con immune check-point inhibitor, e che erano portatori di un'alterazione a carico del gene FGFR (mutazioni di FGFR 2 e 3; fusioni a carico di FGFR 3) presente circa nel 15-20% dei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico [10].

Enfortumab Vedotin è un farmaco composto da un anticorpo monoclonale anti-nectina4 e una citotossina monometil auristatina E (MMAE), un inibitore della polimerizzazione dei microtubuli. La sua attività ed efficacia ha è stata dimostrata in termini di risposte obiettive (ORR), PFS e OS in uno studio multicentrico randomizzato di fase III in pazienti sottoposti a chemioterapia a base di sali di platino ed immunoterapia. La mOS è risultata di 12,8 mesi (IC al 95% 10,58-15,21) con enfortumab vedotin contro 8,97 mesi (IC al 95% 8,05-10,74) con la chemioterapia (HR 0,70; IC al 95% 0,56-0,89). [12][11]. Le tossicità maggiormente riportate con enfortumab sono state neurologiche periferiche e cutanee.

Sacituzumab Govitecan è un anticorpo monoclonare diretto contro l'antigene di superficie anti trofoblasto (Trop-2) legato a SN-38, un metabolita attivo dell'irinotecan. La sua efficacia è stata valutata nello studio Trophy-U-01 (NCT03547973) uno studio di fase II per pazienti che avevano già ricevuto chemioterapia e immunoterapia. Sacituzumab Govitecan ha dimostrato una percentuale di risposte obiettive del 27. 7% (95% CI:19.6, 36.9) tra cui, 5.4% pazienti hanno ottenuto una risposta

completa di malattia mentre il 22.3% una risposta parziale. Le tossicità maggiormente riportate sono state ematologiche (neutropenia, anemia), nausea, diarrea, fatigue e rash. [12]

1. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicenter, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483-1492.

2. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67-76.

3. Galsky MD, Arranz Arijia JA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547-1557.

4. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line chemotherapy in advanced urothelial carcinoma. JAVELIN Bladder 100 phase III results. *J Clin Oncol* 38; 2020 (suppl; abstr LBA1).

5. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-1026.

6. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748-757.

7. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-322.

8. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:51-64.

9. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3119-3125.

10. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-348.

11. Petrylak DP, Balar AV, O'Donnell PH, et al. EV-201: Results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2019 (suppl; abstr LBA4505).

12. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, Matsubara N, Vulsteke C, Castellano D, Wu C, Campbell M, Matsangou M, Petrylak DP. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 Mar 25;384(12):1125-1135

13. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebastiy AR, Loriot Y, Fléchon A, Jain RK, Agarwal N, Bupathi M, Barthelemy P, Beuzeboc P, Palmboos P, Kyriakopoulos CE, Pouessel D, Sternberg CN, Hong Q, Goswami T, Itri LM, Grivas P. [TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors.](#) *J Clin Oncol.* 2021 Apr 30;JCO2003489.

7.1.2 Pazienti “unfit” per cisplatino

Quesito Clinico N° 12: In pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico, considerati unfit per cisplatino, è raccomandabile una polichemioterapia a base di carboplatino rispetto ad altri schemi terapeutici?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 4 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Una recente metanalisi condotta da Freshwater et al [1] ha valutato le possibili alternative terapeutiche, in prima linea, per i pazienti unfit per il cisplatino con carcinoma uroteliale localmente avanzato. Sono stati analizzati 18 trials clinici, dal gennaio 1991 al giugno 2016, che hanno utilizzato 14 differenti associazioni terapeutiche non contenenti il cisplatino nella schedula classica, ma che includevano anche i taxani o in alternativa il cisplatino frazionato settimanalmente. Nel gruppo dei pazienti trattati con gemcitabina-carboplatino (GCa) sono state riportate le risposte migliori: l'analisi aggregata ha fornito un tasso di risposta obiettiva (ORR) di 0.36 (95% CI, 0.30-0.42) senza evidenza di eterogeneità, la durata della risposta (DOR) mediana è stata di 7 mesi (95% CI, 4.34-11.29), e la Overall Survival (OS) mediana è stata di 8.39 mesi (95% CI, 7.05-9.98). Tra i 18 studi selezionati, 3 erano trials clinici randomizzati e il più numeroso (238 pazienti) era rappresentato dallo studio di fase II/III EORTC 30986 [3] che ha randomizzato i pazienti a ricevere 4 cicli di GCa vs metotrexate-carboplatino-vinblastina (MCAVI) con un follow up mediano di 4.5 anni. In questo trial la OS mediana riportata è stata di 9.3 mesi per GCa vs 8.1 mesi per MCAVI. Una differenza significativa è stata riportata per il tasso di risposte obiettive (ORR) del 36% in favore di GCa rispetto al 21% di M-CAVI. Le tossicità di grado severo sono state più evidenti per MCAVI (21.2%) rispetto a GCa (9.3%). Inoltre nello studio un'analisi post hoc per OS, secondo i gruppi di rischio Bajorin (tipo di metastasi viscerale e ECOG ≥ 2), ha evidenziato che l'incremento dei fattori di rischio era in relazione ad una riduzione significativa della OS. I pazienti unfit per il cisplatino probabilmente non rappresentano un gruppo omogeneo [2]. Limiti principali dello studio sono il disegno in aperto (performance bias nella valutazione delle reazioni avverse) e una marcata imprecisione della stima di effetto dell'outcome di interesse primario

Alla ricerca di un'alternativa terapeutica, per i pazienti unfit per il cisplatino, lo studio randomizzato di fase II COACH pubblicato da Park et al [3] ha confrontato l'associazione GCa verso GEMOX (gemcitabina-oxaliplatino) su un campione di 80 pazienti arruolati nell'arco di 6 anni.

L'obiettivo dello studio era valutare il tasso di risposte obiettive (ORR), la progression-free survival (PFS) e la Overall survival (OS). La ORR riportata è stata di 48.7% nel braccio GCa e 55% nel braccio GEMOX. Ad un follow up mediano di 37.8 mesi la PFS è stata di 5.5 mesi (95% CI, 4.8-6.2) per GCa verso 4.4 mesi (95% CI, 2.7-6.1) per GEMOX. La OS è stata di 9.1 mesi (95% CI, 5.2-13) per GCa verso 11 mesi (95% CI, 6.9-15) per GEMOX. La ORR, la PFS e la OS sono risultate sovrapponibili tra le due associazioni ma la neurotossicità di ogni grado è stata più rilevante nel braccio GEMOX. Limiti principali dello studio sono il disegno in aperto (performance bias nella valutazione delle reazioni avverse) e una marcata imprecisione delle stime di effetto delle variabili tempo-a-evento.

Lo studio randomizzato di fase II pubblicato da Holmsten et al [4] ha dimostrato che la combinazione Vinflunina/Gemcitabina (VG) verso GCa non ha migliorato la PFS (VG 6.2 mesi verso GC 6.3 mesi, HR 0.75, 95% CI: 0.44-1.28) in prima linea nei 62 pazienti unfit per cisplatino arruolati nello studio. La OS mediana è stata di 12.5 mesi per VG verso 10.6 per GCa. La combinazione VG ha determinato un'importante

tossicità midollare con la comparsa di neutropenia febbrile.

Limiti principali dello studio sono il disegno in aperto (performance bias nella valutazione delle reazioni avverse) e una marcata imprecisione delle stime di effetto delle variabili tempo-a-evento.

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Dalle evidenze disponibili si evince che gli schemi di polichemioterapia comprendenti carboplatino sono meno efficaci in OS (mediana 9.3 mesi) di quelli comprendenti cisplatino (OS mediana 15 mesi). In pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico, considerati unfit per cisplatino, l'associazione carboplatino-gemcitabina è il trattamento più frequentemente somministrato in prima linea e si caratterizza per un miglior profilo di tossicità rispetto alle altre associazioni valutate e per un vantaggio significativo con un tasso di risposte obiettive rappresentato dal 36% rispetto al 21% di MCAVI nell'unico studio di fase III disponibile.

| Certeza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|-------------------------------------|
| Bassa | Nei pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico, considerati unfit per cisplatino, dovrebbe essere presa in considerazione in prima istanza la combinazione di gemcitabina e carboplatino | Forte a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Bibliografia relativa al Quesito Clinico N° 12

1. Freshwater T, Li H, Valiathan C et al. Systematic literature review and meta-analysis of response to first-line therapies for advanced/metastatic urothelial cancer patients who are cisplatin ineligible. *Am J Clin Oncol* 2019;(10):802-809.
2. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191-199.
3. Park I, Kim BS, Lim HY et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16). *Eur J Cancer* 2020;127:183-190.
4. Holmsten K, Jensen NV, Mouritsen LS et al, Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II trial (VINGEM). *Eur J Cancer* 2020;127:173-182.

7.2 Terapia di mantenimento

Nei pazienti con tumore in fase localmente avanzata/metastatica in cui si osserva una risposta o una stabilità di malattia al termine della prima linea, segue un periodo di osservazione clinica e strumentale che dura fino all'avvio di una seconda linea, quando viene documentata la progressione (di norma entro nove mesi dall'inizio del trattamento) [7,8].

Globalmente, la sopravvivenza dei pazienti trattati per malattia metastatica varia da 14 a 15 mesi nei casi inizialmente trattati con schemi a base di cisplatino [7,12], e da 9 a 10 mesi nei casi inizialmente trattati con schemi a base di carboplatino [8,9,13]. Solo il 5% dei pazienti con patologia metastatica alla diagnosi vive quindi più di cinque anni [10].

Il tumore dell'urotelio è caratterizzato da instabilità genomica e alto carico mutazionale [11], caratteristiche potenzialmente predittive di efficacia di un trattamento immunoterapico di nuova generazione [12]. Nei pazienti in risposta o in stabilità di malattia al termine della prima linea, un trattamento di mantenimento con *checkpoint inhibitor* potrebbe inoltre fare tesoro dell'*immune-priming effect* ascrivibile al trattamento chemioterapico [13-15], limitando i rischi di cross-resistenza tra farmaci e di tossicità cumulativa.

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata PD-L1. In modelli preclinici, avelumab ha dimostrato di attivare sia il sistema immunitario innato, sia quello adattativo. Bloccando l'interazione di PD-L1 con i recettori PD-1, avelumab ha dimostrato, nei modelli preclinici, di riattivare la risposta immunitaria antitumorale mediata da cellule T [16].

In uno studio preliminare avelumab ha dimostrato una promettente attività in varie forme di neoplasie solide, fra queste il tumore uroteliale avanzato [17], con risposte obiettive in oltre il 15% dei casi e sopravvivenza a 2 anni superiore al 20% [18].

Sulla base di quanto sopra, un trattamento di mantenimento con avelumab si pone quindi come candidato alla risoluzione del Bisogno Terapeutico dei pazienti metastatici in risposta o stabilità di malattia dopo prima linea chemioterapica.

Quesito Clinico N°13: nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, non in progressione dopo chemioterapia di prima linea a base di platino, è raccomandabile un trattamento con avelumab più terapia di supporto (supporto nutrizionale, idratazione, antibiotici, terapia antalgica, in base alle specifiche esigenze) in alternativa alla sola terapia di supporto come sopra definita?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice 1).

Il presente quesito relativo alle evidenze dello studio Javelin 100 Bladder [1] è stato sviluppato con metodo GRADE, comprensivo di *Evidence to Decision framework* (v. sintesi in appendice 2) il quale viene riportato a seguire.

- Il Bisogno Terapeutico dei pazienti metastatici in risposta o stabilità di malattia dopo prima linea chemioterapica è stato definito dalla Commissione come una priorità di rilievo.
- L'entità degli effetti desiderati (benefici) osservati è stata giudicata come rilevante (*Large*)

| Desirable Effects | | | | | |
|---|--|--------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| How substantial are the desirable anticipated effects? | | | | | |
| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know | | | | | |
| | Outcomes | With BSC | With Avelumab plus BSC | Difference | Relative effect (95% CI) |
| | Overall Survival (ITT Population) assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow up: median 19.2 months | 59 per 100 | 46 per 100 (39 to 54) | 13 fewer per 100 (20 fewer to 5 fewer) | HR 0.690 (0.556 to 0.863) |
| | Overall Survival (PD-L1-Positive Tumors) assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow up: median 19.2 months | 55 per 100 | 36 per 100 (28 to 47) | 19 fewer per 100 (27 fewer to 8 fewer) | HR 0.560 (0.404 to 0.787) |
| | Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (ITT Population) assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow up: median 13 months | 87 per 100 | 72 per 100 (65 to 78) | 15 fewer per 100 (22 fewer to 9 fewer) | HR 0.620 (0.519 to 0.751) |
| Best Objective Response (Confirmed) based on BICR Assessment (ITT Population) assessed with cumulative incidence | 1 per 100 | 10 per 100 (4 to 25) | 8 more per 100 (2 more to 23 more) | RR 6.80 (2.69 to 17.18) | |

- L'entità degli effetti non desiderati (danni) osservati è stata giudicata come non rilevante (*Small*)

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS | | | |
|---|-------------------|---------------------------|---|---|--------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know | | | | | |
| | | 0 points | 2,1 LS mean change points lower (3,99 lower to 0,21 lower) | LS mean change 2.1 points lower (3.99 lower to 0.21 lower) | - |
| | | 0 points | 0,068 LS mean change points lower (0,116 lower to 0,02 lower) | LS mean change 0.068 lower (0.1156 lower to 0.0204 lower) | - |
| | | 50 per 100 | 58 per 100 (46 to 71) | 8 more per 100 (4 fewer to 21 more) | HR 1.260 (0.901 to 1.768) |
| | | 0 per 100 | 17 per 100 (0 to 0) | 17 more per 100 (13 more to 21 more) | RR 115.33 (7.16 to 1858.76) |
| | | 0 per 100 | 9 per 100 (0 to 0) | 9 more per 100 (6 more to 12 more) | RR 63.183 (3.880 to 1028.410) |
| | | 0 per 100 | 0 per 100 (0 to 0) | 0 more per 100 (0 more to 1 more) | RR 3.009 (0.120 to 73.599) |
| a. ≥ 3 Points Decrease Prior to End of Treatment | | | | | |

- Per l'attribuzione della qualità globale delle prove, si è assunto come rappresentativo l'outcome critico che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità. Si conclude quindi che la Qualità delle Prove relativa alla sperimentazione di avelumab nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, non in progressione dopo chemioterapia di prima linea a base di platino, sia da considerare come Bassa.

| Outcomes | Importance | Certainty of the evidence (GRADE) |
|--|------------|---------------------------------------|
| Overall Survival (ITT Population) assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow up: median 19.2 months | CRITICAL | ⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d} |
| Overall Survival (PD-L1-Positive Tumors) assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow up: median 19.2 months | CRITICAL | ⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c,d,e} |
| Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (ITT Population) assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow up: median 13 months | CRITICAL | ⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,c,d,f} |
| Best Objective Response (Confirmed) based on BICR Assessment (ITT Population), assessed with cumulative incidence | CRITICAL | ⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b,f,g} |
| Change from Baseline to End of Treatment in FBISI-18 Total Score (ITT Population), assessed with LS mean | CRITICAL | ⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,h,i,j} |
| Change from Baseline to End of Treatment in EQ-5D-5L Index Score (ITT Population), assessed with LS mean | CRITICAL | ⊕⊕○○ LOW ^{a,b,j,k,l} |
| Time to Deterioration in FBISI-18 DRS-P Scores assessed with Kaplan-Meier product limit estimate; follow up: median 19.2 months ^m | CRITICAL | ⊕⊕○○ LOW ^{a,b,j,l} |
| Treatment-related TEAEs of Grade ≥3 of CTCAE (Safety Population) assessed with cumulative incidence | CRITICAL | ⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,g,j,n} |
| Serious treatment-related TEAE (Safety Population) assessed with cumulative incidence | CRITICAL | ⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,g,j,n} |
| Treatment-related TEAEs leading to death (Safety Population) assessed with cumulative incidence | CRITICAL | ⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,g,n} |

- a. a single study
- b. BSC as standard option after 1st-line, non-progressing patients
- c. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique recommendation; may not be downgraded
- d. no evidence of violation of the PH assumption
- e. PD-L1 expression not a stratification factor
- f. BICR protecting from detection bias in open-label study
- g. 95%CI of absolute effect consistent with a unique recommendation
- h. reliable change index: 6.24 (Degboe A, et al. Supportive Care in Cancer (2019) 27:4189–4198)
- i. 95%CI of absolute effect within reliable change index threshold, thus consistent with a unique recommendation
- j. serious risk of performance bias in open-label study
- k. MID: 0.09 (Health and Quality of Life Outcomes 2007, 5:70)
- l. 95%CI of absolute effect consistent with opposite recommendations
- m. ≥3 Points Decrease Prior to End of Treatment
- n. serious risk of detection bias in open-label study

- Non vi è importante incertezza o variabilità di come i pazienti percepiscono gli outcome considerati
- Il bilancio tra benefici e danni favorisce l'intervento sperimentale.
- Si ritiene che i costi necessari alla implementazione del trattamento siano moderati, sebbene non siano disponibili evidenze applicabili al contesto nazionale.
- Si ritiene che l'implementazione del trattamento non sia causa di disparità a venire.
- Si ritiene infine che accettabilità e fattibilità del trattamento non costituiscano un problema di rilievo.

| Certezza Globale delle prove GRADE | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|--|--|-------------------------------------|
| Bassa | Nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, non in progressione dopo chemioterapia di prima linea a base di platino, un trattamento con avelumab più terapia di supporto (supporto nutrizionale, idratazione, antibiotici, terapia antalgica, in base alle specifiche esigenze) dovrebbe essere preso in considerazione | Forte a Favore* |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

* operatività della raccomandazione condizionata dalla completa approvazione AIFA di avelumab per l'indicazione specifica

Bibliografia relativa al Quesito Clinico N° 13

1. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Loriot Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1218-1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945632.

7.3 Terapia in Linee successive alla prima

Quesito Clinico N° 14: Nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo una polichemioterapia di prima linea contenente platino, è raccomandabile un trattamento di seconda linea con Pembrolizumab rispetto ad un trattamento chemioterapico come la Vinflunina?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 5 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Il trial prospettico randomizzato di fase III Keynote-045, pubblicato da Bellmunt nel 2017 [1], ha arruolato 542 pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo un trattamento a base di platino a ricevere pembrolizumab (anti PD-1) (200 mg/ev ogni 3 settimane-3w) verso una chemioterapia di seconda linea a scelta dell'investigatore: paclitaxel (175 mg/mq/ev/3w), o docetaxel (75 mg/mq/3w) o vinflunina (320 mg/mq/3w). Gli end points primari sono stati la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) valutati sia nella popolazione totale che quella con score positivo combinato (CPS) per l'espressione del PD-L1 $\geq 10\%$. Gli endpoint secondari hanno valutato il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta (DOR), la tollerabilità e la tossicità. In un'analisi ad interim, la OS mediana del pembrolizumab è stata di 10.3 mesi (95% CI, 8.0-12.3) rispetto ai 7.3 mesi (95% CI, 6.1-8.1) del gruppo con chemioterapia (HR 0.70; 95% CI 0.57-0.85). Nei pazienti con CPS ≥ 10 la OS mediana è stata di 8 mesi (95% CI, 5.0- 12.3) rispetto ai 5.2 mesi della chemioterapia (95% CI, 4.0- 7.4; HR 0.57) [1, 2]. Ad un follow up mediano di 27.7 mesi, la OS ad un anno è risultata del 44.2% e 29.8%, mentre a 2 anni del 26.9 % per il pembrolizumab e 14.3% per i 3 bracci con chemioterapia, rispettivamente [2]. Il pembrolizumab ha dimostrato, rispetto alla chemioterapia, un beneficio di OS in tutti i sottogruppi esaminati compresi i pazienti con metastasi viscerali, metastasi epatiche e qualunque livello di espressione per PD-L1 [2], l'HR riportato è stato per pembrolizumab di 0.69 (0.51-0.94) rispetto alla vinflunina e di 0.76 (0.5-1.05) verso entrambi i taxani. Ad una prima analisi la PFS non è risultata statisticamente significativa tra i due gruppi con 2.1 mesi per il pembrolizumab (95% CI 2.0-2.2 mesi) verso i 3.3 mesi della chemioterapia (95% CI 2.4-3.6 mesi) (HR 0.96; 95% CI 0.79-1.16), tuttavia a 24 mesi la PFS è stata del 12.4% per il pembrolizumab e del 3.0% per la chemioterapia [1, 2]. La ORR è stata più elevata per il pembrolizumab (21.1%) rispetto alla chemioterapia (11%) con una percentuale di risposta completa del 9.3% verso 2.9%, e una risposta parziale di 11.9% verso 8.1% rispettivamente, e per una CPS $\geq 10\%$ la ORR è stata del 20.3% per il pembrolizumab e del 6.7% per la chemioterapia. L'espressione del PD-L1 non sembra rappresentare un valore predittivo di risposta al trattamento [3]. Un'analisi esplorativa ha dimostrato che la OS mediana per i pazienti con risposta completa (CR) o parziale (PR) al pembrolizumab non è stata ancora raggiunta ed è risultata invece di 16.4 mesi per i pazienti trattati con chemioterapia. Anche la DOR mediana non è stata raggiunta per il pembrolizumab mentre è di 4.4 mesi per la chemioterapia. Per i pazienti con SD come migliore risposta, la OS mediana è risultata essere più elevata per il pembrolizumab che per i pazienti con chemioterapia [2, 3]. La qualità di vita è stata valutata con il tempo al deterioramento clinico (TTD) e con il questionario C30 sulla qualità di vita/stato di salute generale dell'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Il pembrolizumab ha notevolmente prolungato la TTD in qualità di vita con 3.5 mesi rispetto ai 2.3 mesi (HR 0.72) dei pazienti trattati con chemioterapia, confermando i dati di efficacia e sicurezza dell'immunoterapia [4]. Gli eventi avversi osservati sono stati meno frequenti (62%) per i pazienti in terapia con pembrolizumab rispetto a quelli che hanno ricevuto chemioterapia (90.6%). Gli eventi avversi seri sono stati del 12% per il pembrolizumab (la colite e la polmonite interstiziale non hanno superato il 2%) e del 22.4% per la chemioterapia. Inoltre i pazienti che hanno discontinuato il pembrolizumab sono stati il 6.8% rispetto al 12.5% per la chemioterapia [1, 2, 3, 4].

Nello studio randomizzato di fase III IMvigor211 l'atezolizumab (un anti PD-L1), con un follow up mediano di 17.3 mesi, non ha dimostrato una differenza statisticamente significativa in OS rispetto alla chemioterapia nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo un trattamento a base di platino, 11.1 mesi verso 10.6 mesi rispettivamente (HR: 0.87, 95% CI 0.63-1.21) [5].

Sintesi del bilancio tra benefici e danni: Dalle evidenze analizzate, nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo una polichemioterapia di prima linea contenente platino il trattamento con Pembrolizumab presenta una maggior efficacia in termini di sopravvivenza ed un miglior profilo di tossicità rispetto ad una seconda linea con chemioterapia.

| Certeza Globale delle prove | Raccomandazione | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|-------------------------------------|
| Alta | Nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo una polichemioterapia di prima linea contenente platino, dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea con Pembrolizumab | Forte a Favore |
| COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito | | |

Bibliografia relativa al Quesito Clinico N°14

1. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn D.J et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-1026.
2. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughan DJ et al. Randomized phase III Keynote-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow up. *Annals of Oncology* 2019;30:970-976.
3. Wang H, Liu J, Fang K et al. Second-line strategy for urothelial cancer patients who progressed or are unfit for cisplatin therapy: a network meta-analysis. *BMC Urol* 2019;19: 124.
4. Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y et al. Health-Related Quality-of-Life analysis from Keynote-045: a phase III study of pembrolizumab versus chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1579-1587.
5. Powels T, Duran I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (Imvigor211): A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748-757.

Bibliografia Capitolo 7

1. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005;174(1):14-20.
2. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068-77.
3. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602-8.
4. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors (EORTC protocol 30924). *Eur J Cancer* 2006;42(1):50-4.
5. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, et Al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Ann Oncol.* 2013;24(4):1011-7.
6. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/Cisplatin/ Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107-13
7. Bukhari N, et al. *Scientific World Journal.* 2018 Jun 6; 2018 :5682078.
8. Dogliotti L, et al. *Eur Urol* 2007; 52: 134-41.
9. De Santis M, et al. *J Clin Oncol* 2012; 30: 191-9
10. Cancer stat facts: bladder cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>.
11. Zhu J, et al. *Journal for Immuno Therapy of Cancer* 2018;6:4.
12. Wu Y, et al. *Curr Opin Oncol* 2015; 27: 191-200.
13. Grivas P, et al. *Target Oncol* 2019; 14: 505-25.
14. Sonpavde GP, *J Urol* 2018; 200: 1207-14.
15. Szabados B, et al. *Eur Urol* 2018; 73: 149-52.
16. Boyerinas B, et al. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(10):1148-1157.
17. Patel MR, et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: 51-64.
18. Apolo AB, et al. *J Clin Oncol* 2019; 37: Suppl: 425. abstract.

8. Chirurgia della malattia residua dopo chemioterapia

E' pratica clinica quotidiana considerare, in pazienti altamente selezionati con malattia metastatica linfonodale residua dopo chemioterapia di I linea, una chirurgia con intento radicale allo scopo di impattare positivamente sulla sopravvivenza libera da malattia [1,2].

Bibliografia capitolo 8

1. Galsky MD, Domingo-Domenech J, et al. Definitive Management of Primary Bladder Tumors in the Context of Metastatic Disease: Who, How, When, and Why? *J Clin Oncol.* 2016 Aug 22.
2. Seisen T, Sun M, et al. Efficacy of High-Intensity Local Treatment for Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Propensity Score-Weighted Analysis From the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 6.

9. Trattamenti a scopo palliativo

9.1 Radioterapia palliativa sulla lesione primitiva vescicale

Per radioterapia palliativa si intende un trattamento radiante le cui finalità sono la gestione di un sintomo. Nel caso di neoplasie vescicali non operabili il rischio è la comparsa di ematuria macroscopica e la ritenzione urinaria acuta data dalla neoplasia stessa o da coaguli. Questo trattamento nella pratica clinica trova indicazione anche in fasi più precoci allo scopo di prevenire l'insorgenza dei sintomi. In questi casi, viene irradiata tutta la vescica in un numero di sedute limitato per limitare il disagio logistico al paziente. Un esempio di tale frazionamento di dose è 40 Gy in 16 frazioni (5 sedute a settimana), con riferimento al trattamento radicale di 55 Gy in 20 sedute [1].

Bibliografia capitolo 9

1. James ND, Hussain SA, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1477-88.

10. Follow up

La cura dei pazienti con carcinoma uroteliale non termina alla conclusione dell'iter diagnostico-terapeutico, sia chirurgico che medico. Il follow up ha il compito di monitorare la comparsa di recidive, di gestire l'insorgenza di eventi avversi anche a lungo termine dopo trattamento e di monitorare lo stato di salute complessivo.

Il follow up del carcinoma uroteliale è previsto per la forma non muscolo invasiva (NMIBC), per le forme muscolo invasive (MIBC), per i pazienti sottoposti a trattamento medico e chirurgico. E' opportuno condividere il follow up tra diversi specialisti come l'oncologo medico, l'urologo e il medico di medicina generale.

Nessun singolo piano di follow up è applicabile per tutti i pazienti, le tabelle rappresentano una guida e dovrebbero essere adeguate a ciascun paziente sulla base del sito di malattia, della biologia del tumore, dello stadio patologico al momento della cistectomia e del tipo di trattamento ricevuto.

Non esistono, al momento, studi prospettici per indicare la frequenza del follow up clinico-radiologico-strumentale. Sulla base di studi retrospettivi, di data-base, di linee guida urologiche americane (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [1], ed europee (European Society for Medical Oncology, ESMO) [2] possono essere seguite specifiche opzioni di follow up come di seguito riportato. Ulteriori studi sono richiesti per definire la durata ottimale del follow up [2].

L' AUA (American Urological Association) [3] ha stratificato i pazienti alla prima diagnosi di NMIBC, che si presentano con Tis (10%), Ta (70%) e T1 (20%) dopo resezione transuretrale del tumore della vescica (TURBT), in pazienti a rischio basso- intermedio ed elevato di progressione (Tabella 1).

Tabella 1.

| Rischio basso | Rischio intermedio | Rischio elevato |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Lesione solitaria Ta < 3 cm • Neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità | <ul style="list-style-type: none"> • Recidiva entro 1 anno Ta a basso grado • Nodulo solitario a basso grado > 3 cm • Ta multifocale a basso grado • Ta ad alto grado ≤ 3 cm • T1 a basso grado | <ul style="list-style-type: none"> • T1 ad alto grado • Ogni Ta ad alto grado recidivante • Ta ad alto grado > 3 cm (o multifocale) • Carcinoma in situ (CIS) • Insuccesso del BCG nei gradi elevati • Vaianti istologiche • Invasione linfovaskolare • Coinvolgimento dell'uretra prostatica |

E' pratica clinica comune effettuare il follow up delle NMIBC, secondo le classi di rischio AUA [3], come indicato nella tabella 2.

Tabella 2.

| Rischio basso | Rischio intermedio | Rischio elevato |
|--|---|--|
| La cistoscopia a 3 mesi dalla diagnosi e se negativa si ripete a 12 mesi, si prosegue ogni anno per 5 anni e negli anni successivi secondo indicazione clinica. Le immagini radiologiche dell'alta via escretrice, dell'addome e della pelvi vanno acquisite al basale e successivamente secondo indicazione clinica. Nessun consiglio per esami ematochimici e delle urine. | La cistoscopia e la valutazione della citologia urinaria dovrebbero essere eseguite a 3-6 mesi nel primo anno, ogni 6 mesi nel secondo anno, e se negative dopo 2 anni si prosegue ogni anno per 5 anni e negli anni successivi secondo indicazione clinica. Le immagini radiologiche dell'alta via escretrice, dell'addome e della pelvi andrebbero acquisite al basale e successivamente secondo indicazione clinica. Nessun suggerimento per gli esami ematochimici. | La cistoscopia e la citologia urinaria dovrebbero essere valutate ogni 3 mesi e, se negative, dopo 2 anni si prosegue ogni 6 mesi per altri 3 anni e ogni anno nei 5 anni successivi. Le immagini radiologiche dell'alta via escretrice andrebbero acquisite al basale e a 12 mesi per il primo anno e successivamente ogni 12-24 mesi, le immagini radiologiche dell'addome e della pelvi invece al basale e successivamente secondo indicazione clinica. Nessun suggerimento per gli esami ematochimici. |

10.1 Follow up post-cistectomia in MIBC.

La probabilità di una recidiva sistemica o locale è in relazione allo stadio patologico finale dopo cistectomia. Una diagnosi precoce di recidiva può rappresentare un beneficio per il paziente in confronto all'attesa di una progressione sintomatica. Un regolare follow up è raccomandato nella maggior parte delle linee guida, nonostante l'assenza di evidenze di livello elevato. I protocolli di follow up, dopo cistectomia, sono basati prevalentemente sulla storia naturale della malattia [2-4].

L'incidenza e il tempo di comparsa della recidiva, dopo cistectomia, variano in accordo al tipo di ricaduta. Una recidiva sistemica si osserva nel 22-30% dei pazienti prevalentemente nei primi 3 anni, mentre una recidiva locale compare nel 5-15% dei pazienti prevalentemente nei primi due anni e precisamente tra i 6 e 18 mesi [2]. L'incidenza, nel corso della vita, di un secondo tumore nell'uretra è del 4-6% diagnosticato durante i primi 3 anni sebbene siano stati segnalati casi anche oltre i 5-10 anni. Invece l'incidenza, nel corso della vita, di recidiva di tumore nelle alte vie è del 2-6% [2-4].

In accordo a queste percentuali, sembra ragionevole un follow up breve nei primi 2-3 anni allo scopo di rilevare una recidiva sistemica dopo cistectomia e sospendere il follow up dopo 5 anni. Per i pazienti con fattori di rischio per tumori uretrali o delle alte vie urinarie è pratica clinica comune proseguire con il follow up per un periodo più lungo [2-4]. Anche in assenza di protocolli di follow up generalmente accettati, possono essere seguite le opzioni indicate nella tabella 3

Tabella 3.

| Follow up post-cistectomia in MIBC |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • La citologia urinaria, gli esami ematochimici di funzionalità epatica e renale dovrebbero essere eseguiti ogni 3-6 mesi per 2 anni e successivamente secondo indicazione clinica. • Le immagini radiologiche del torace, delle alte vie, dell'addome e della pelvi dovrebbero essere effettuate, mediante TC, uro TC e RM ogni 3-6 mesi per due anni basandosi sul rischio di recidiva; successivamente le immagini andranno acquisite secondo indicazione clinica. |

10.2 Follow up dopo terapia trimodale con risparmio della vescica MIBC

Circa il 26-43% dei pazienti trattati con terapia trimodale e risparmio della vescica si presenteranno con recidiva nei primi due anni [5]. Il follow up dopo terapia trimodale dovrebbe rilevare sia una recidiva sistemica che locale ma anche una ricaduta nei pazienti con NMIBC. Studi con un protocollo di follow up prolungato utilizzano a tale scopo la cistoscopia [5] nelle modalità indicate nella tabella 4.

Tabella 4.

| Follow up dopo terapia trimodale con risparmio della vescica MIBC |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cistoscopia con biopsie random ogni 3-6 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi nei 3 anni successivi • Durante il follow up monitorare le tossicità a lungo termine del trattamento e il rischio potenziale di insorgenza di un secondo tumore. • Le immagini radiologiche del torace, delle alte vie, dell'addome e della pelvi dovrebbero essere effettuate, mediante TC, uro TC e RM ogni 3-6 mesi per due anni basandosi sul rischio di recidiva; successivamente le immagini andranno acquisite secondo indicazione clinica. |

Per i pazienti che ricevono chemioterapia sistemica, è consolidato nella pratica clinica valutare radiologicamente la risposta al trattamento ogni 2-3 cicli utilizzando la stessa metodica della stadiazione [2]. Non ci sono evidenze sulla utilità dei marcatori oncologici nel monitoraggio delle recidive nel carcinoma uroteliale [2].

Bibliografia Capitolo 10

1. NCCN guidelines version 4.2020 Bladder Cancer
2. Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1697-1727
3. Chang SS, Boorjian SA, Chou R et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer. AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016; 196:1021
4. Hasan MN, Roupert M, Keely F et al. Consultation on UTUC, Stockholm 2018 aspects of risk stratification: long-term results and follow-up. *World J Urol* 2019; doi: 10.1007/s00345-019
5. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH et al: Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *Eur Urol* 2017; 71: 952-960

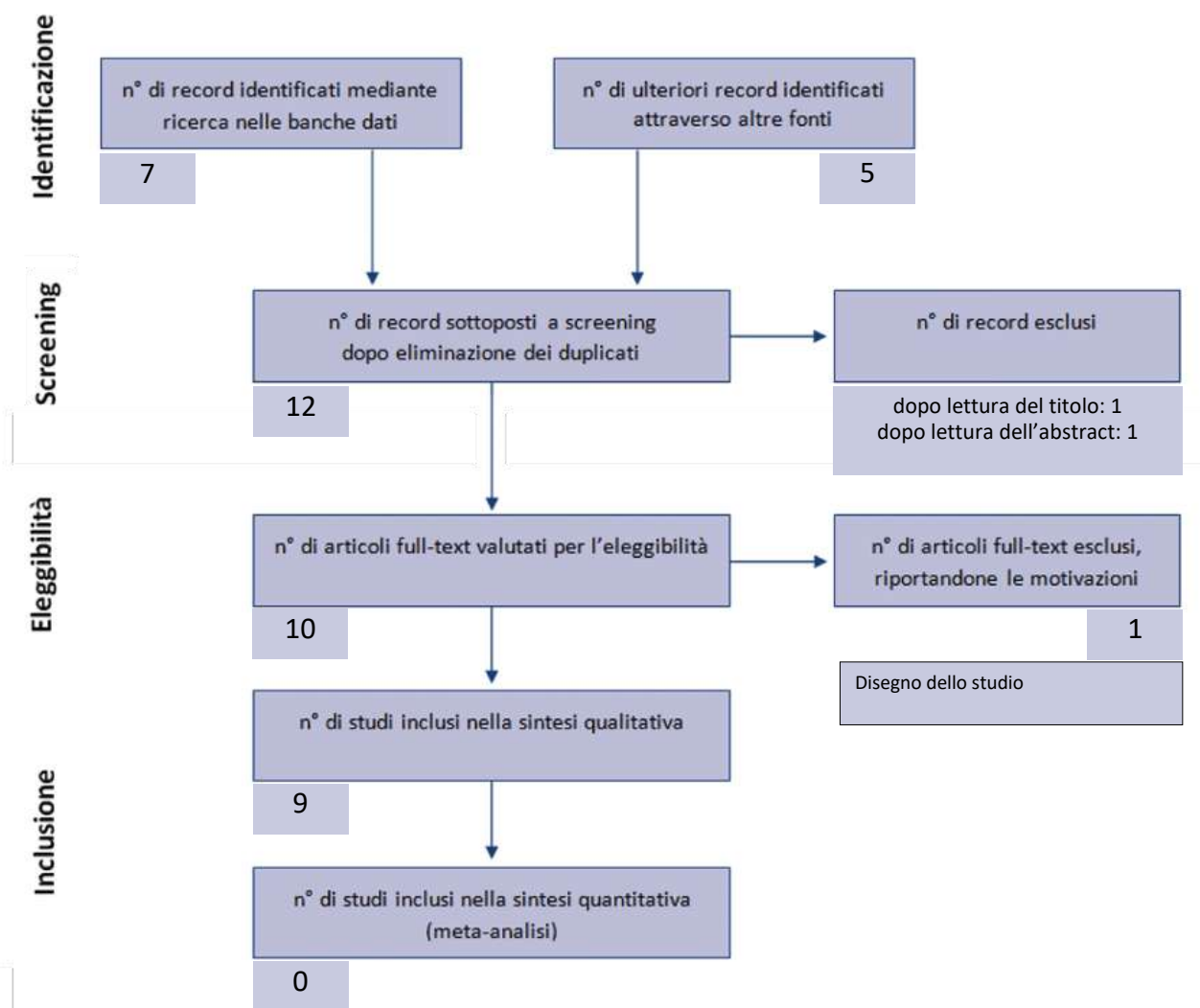
**Appendice 1: sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA
per i singoli quesiti clinici**

Quesito Clinico N°1

Criteri di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp) AND ('repeat transurethral resection' OR 'restaging transurethral resection' OR 're-tur') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 7 record.

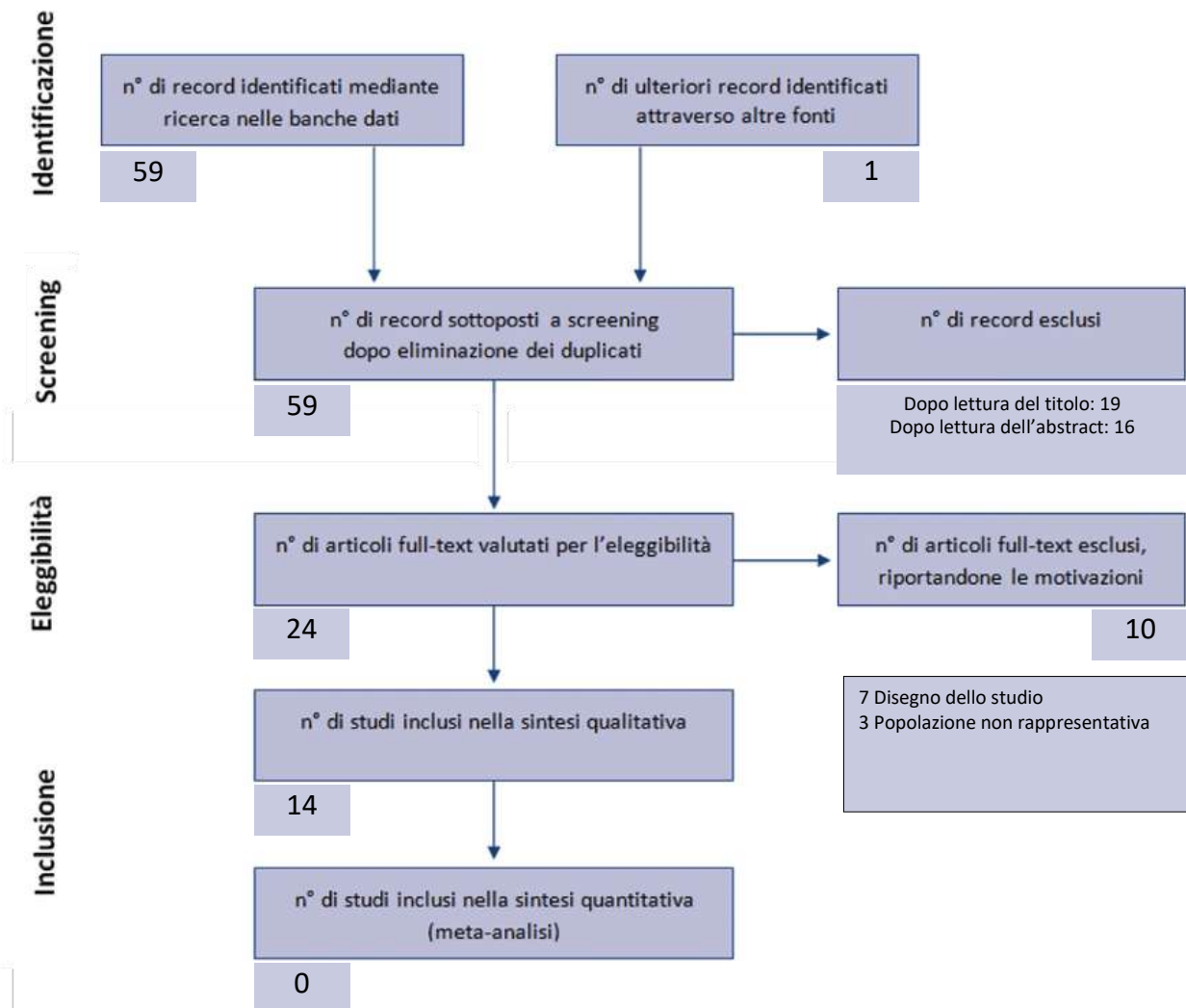
/



Quesito Clinico N°2

Criteria di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp) AND 'instillation' AND ('single' OR 'immediate' OR 'early single') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 59 record.

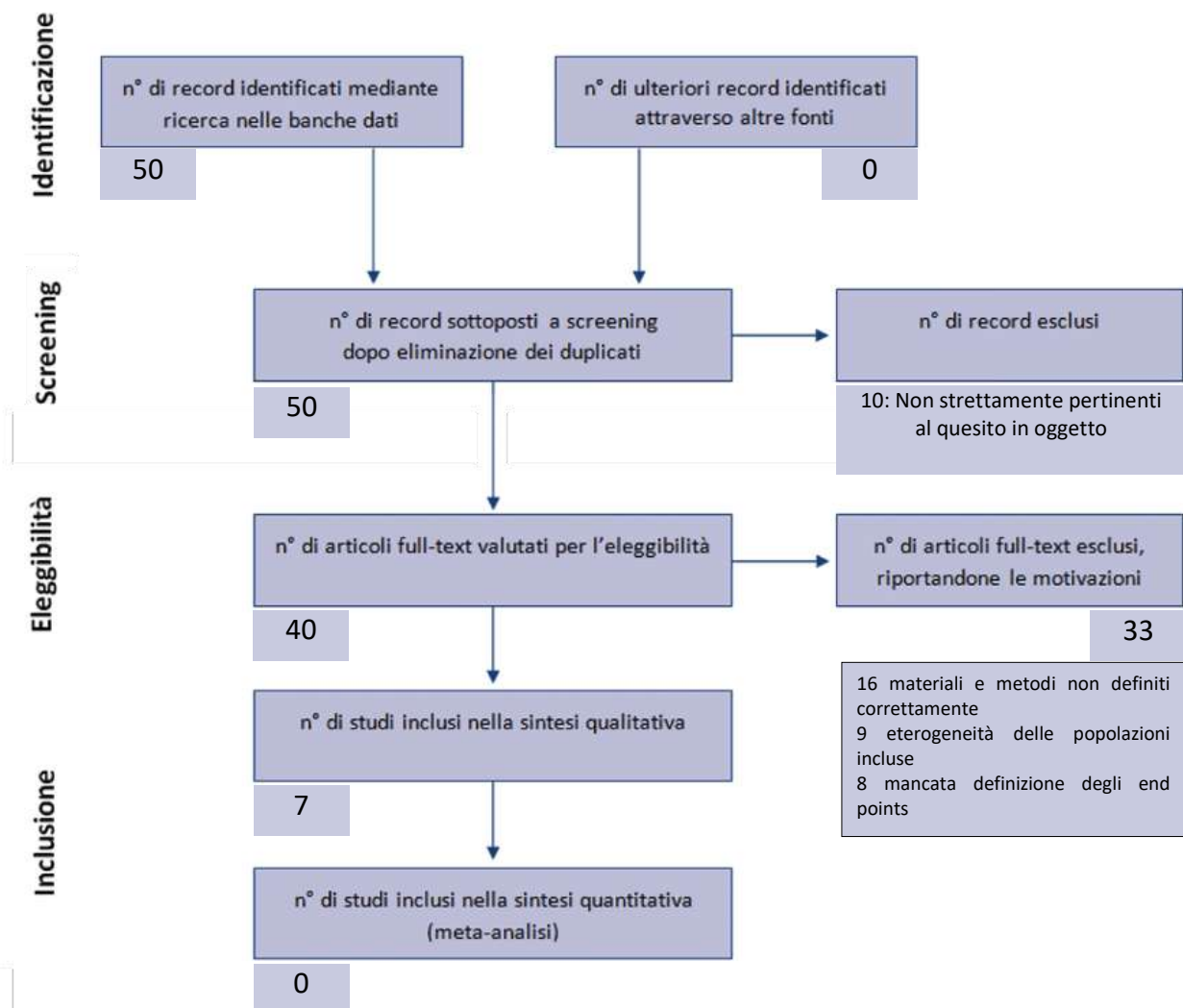


Quesito Clinico N°3

Criteri di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp) AND 'high risk' AND 'intravesical' NOT ('single' OR 'early single' OR 'immediate') AND ('bacillus calmette guerin' OR 'bcg' OR 'chemotherapy' OR 'mitomycin-c') AND [english]/lim AND ((embase)/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 50 record.

/

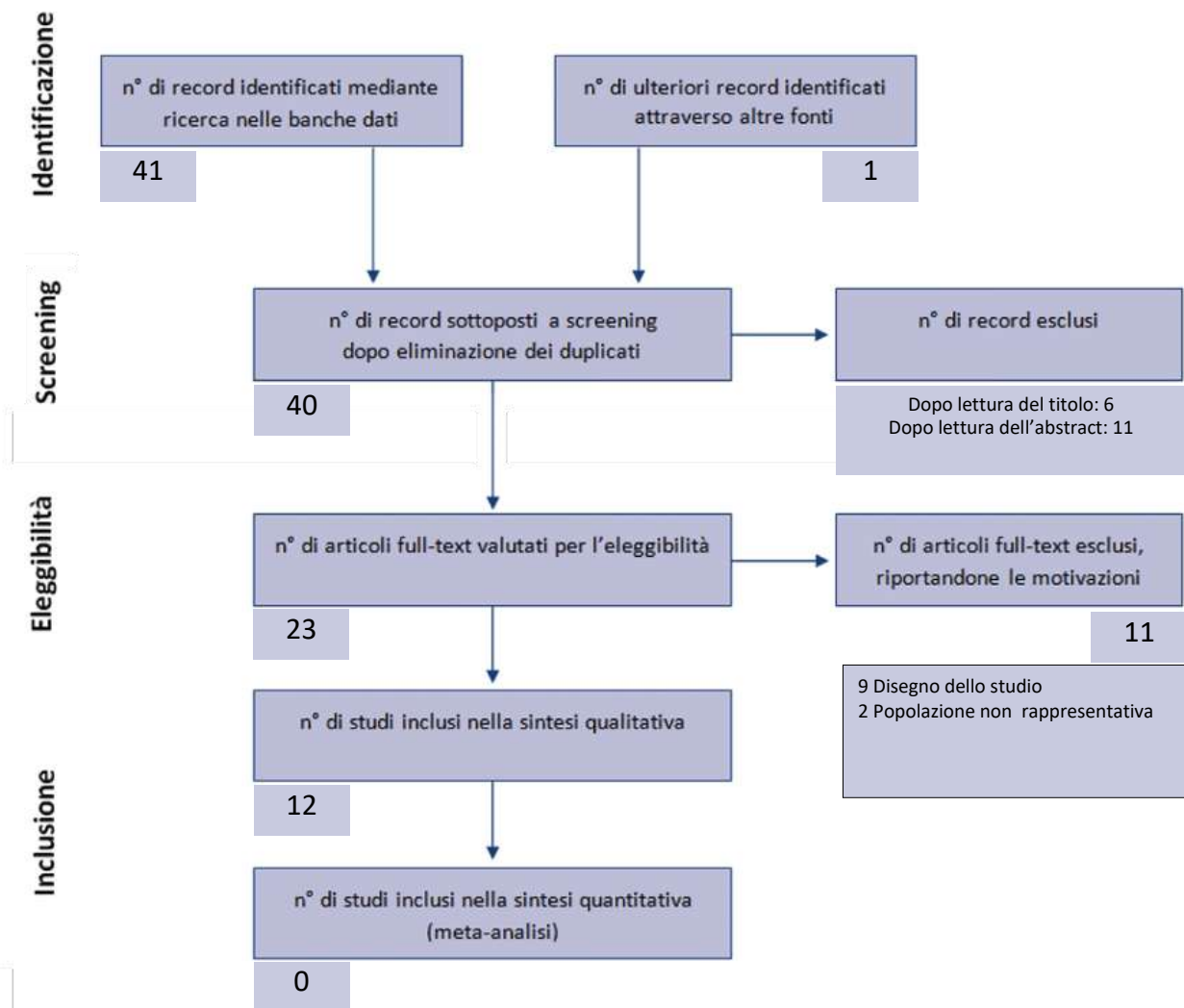


Quesito Clinico N°4

Criteri di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp) AND ('bacillus calmette-guerin' OR 'bcg') NOT 'cystectomy' AND 'maintenance' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 41 record.

/

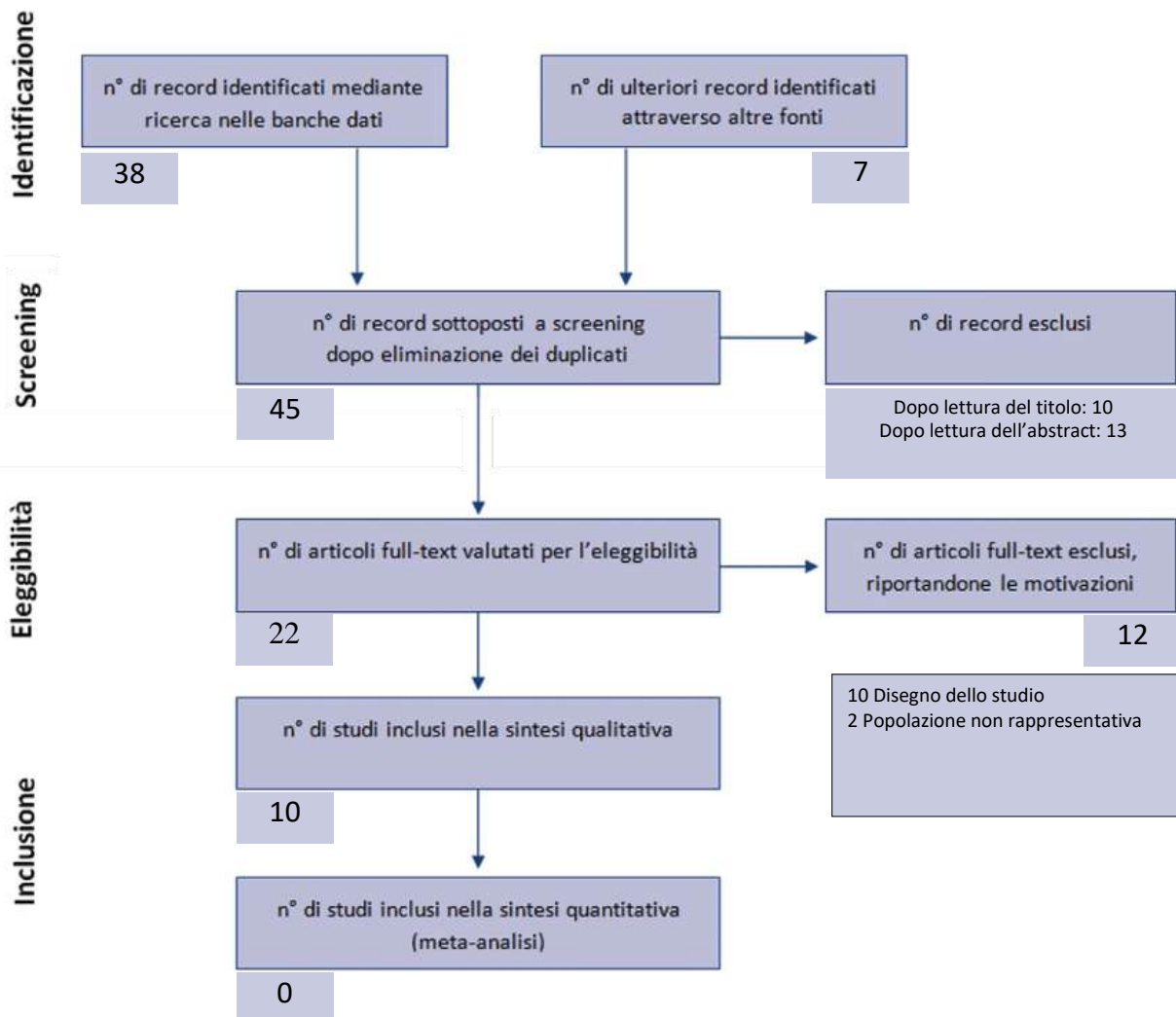


Quesito Clinico N°5

Criteri di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp) AND ('bacillus calmette-guerin' OR 'bcg') AND ('refractory' OR 'unresponsive' OR 'nonresponder' OR 'progression') AND ('cystectomy' OR 'bladder preserving' OR 'bladder preservation') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 38 record.

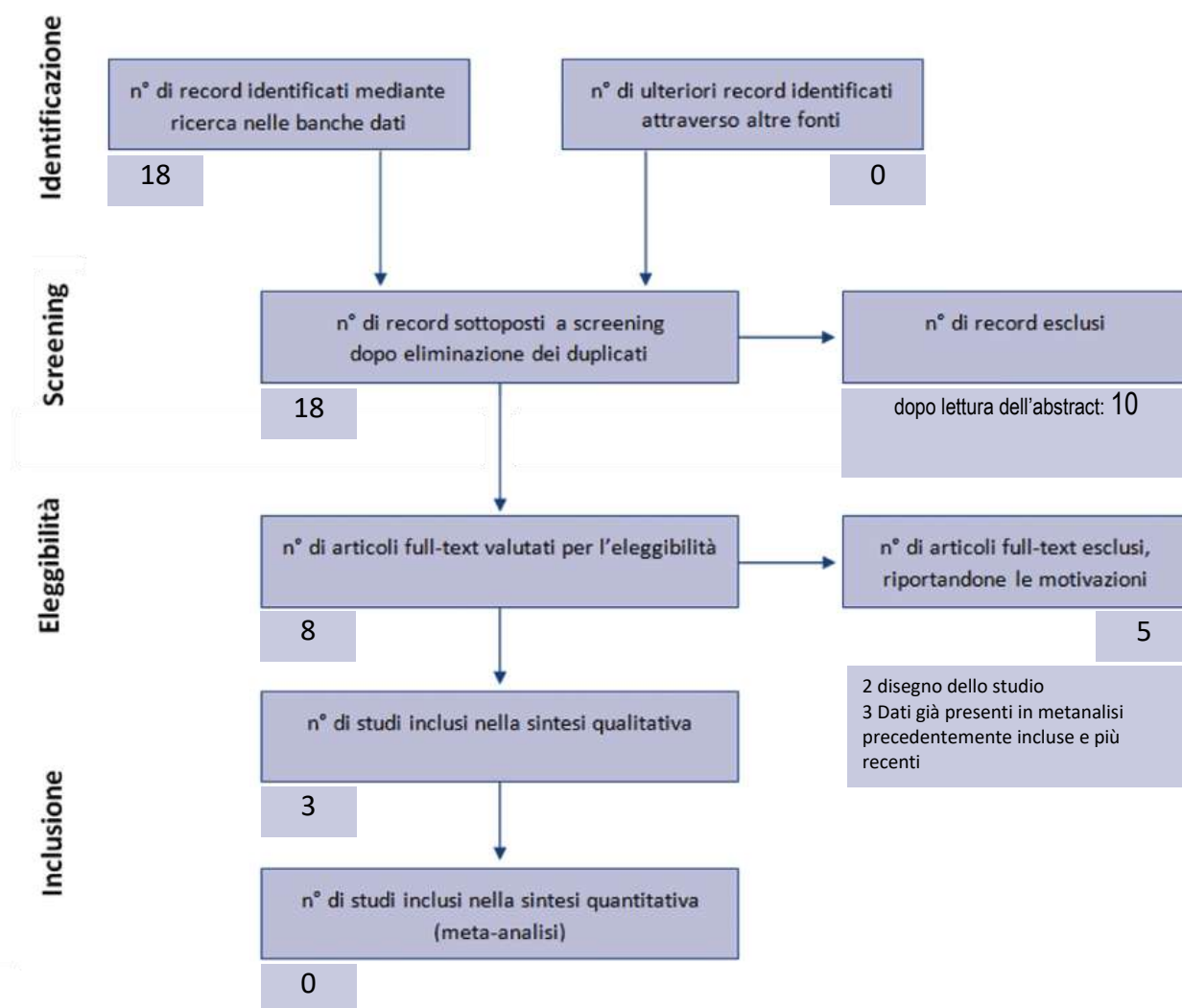
/



Quesito Clinico N°6

Criteria di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

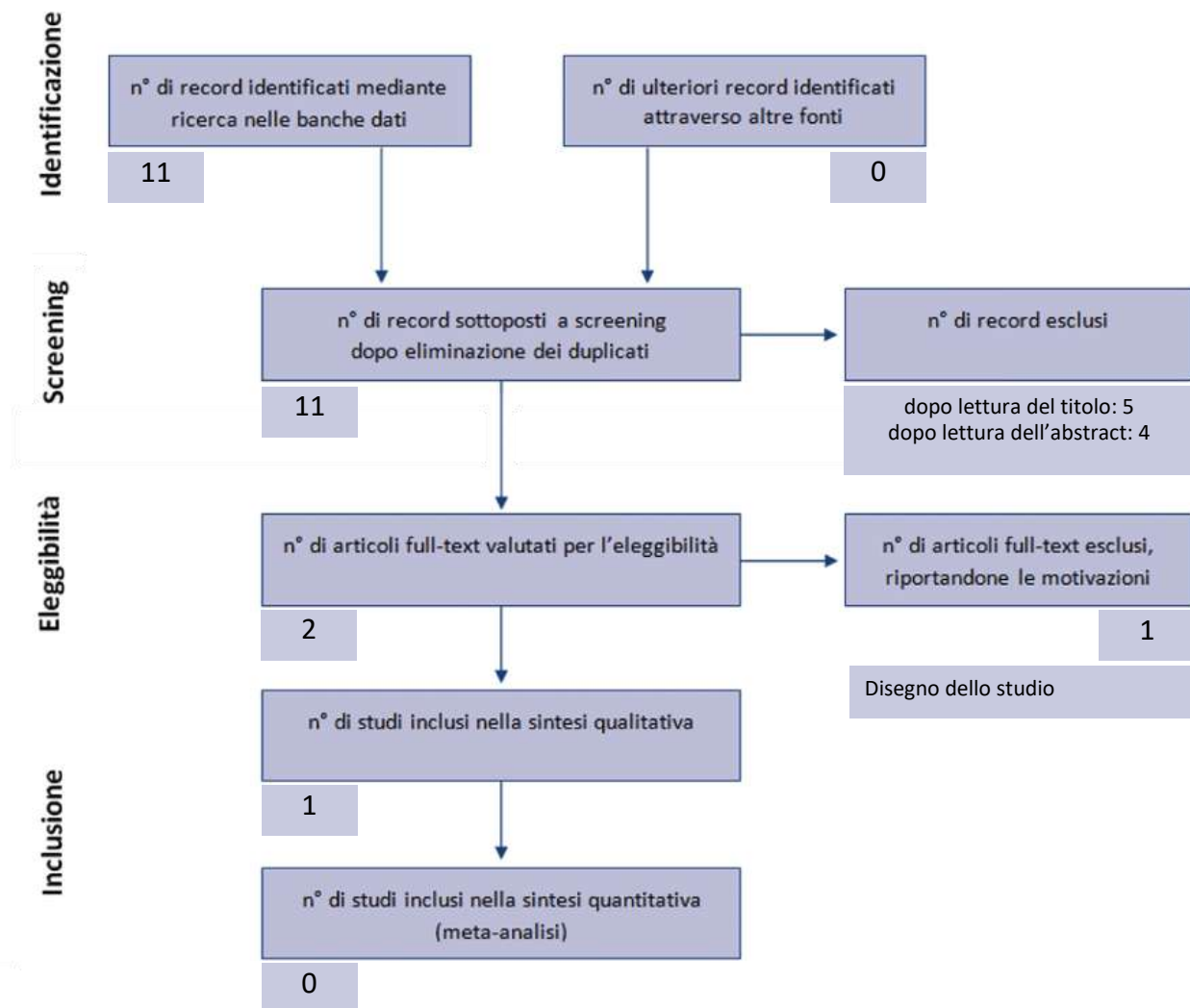
La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('upper tract urothelial' OR 'upper urinary tract urothelial cancer') AND ('lymphadenectomy' OR 'lymph node dissection') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'propensity score') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 18 record.



Quesito Clinico N°7

Criteri di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

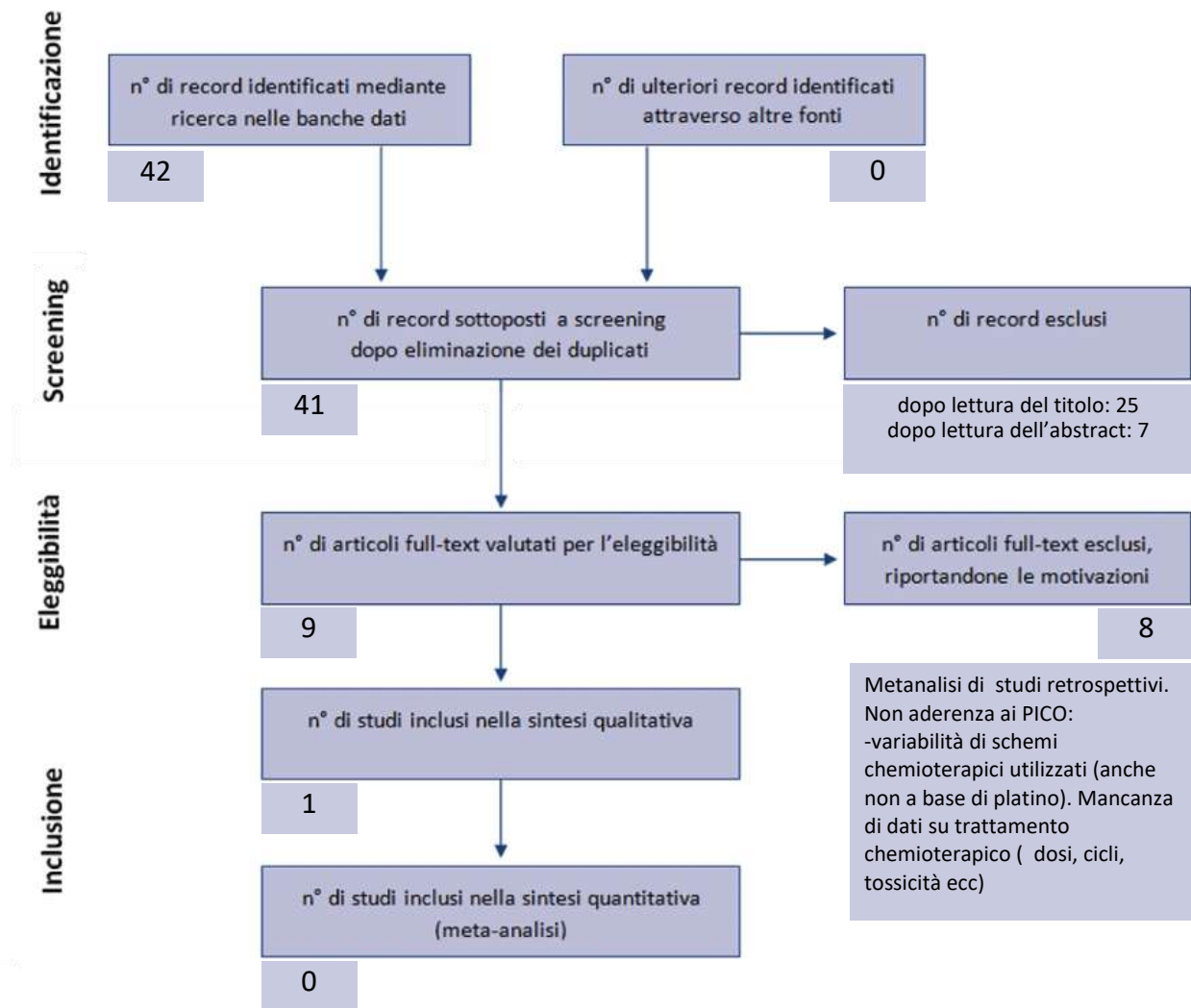
La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('upper tract urothelial' OR 'upper urinary tract urothelial cancer') AND 'nephroureterectomy' AND ('bladder cuff' OR 'transurethral') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'propensity score') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 11 record.



Quesito Clinico N°8

Criteria di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

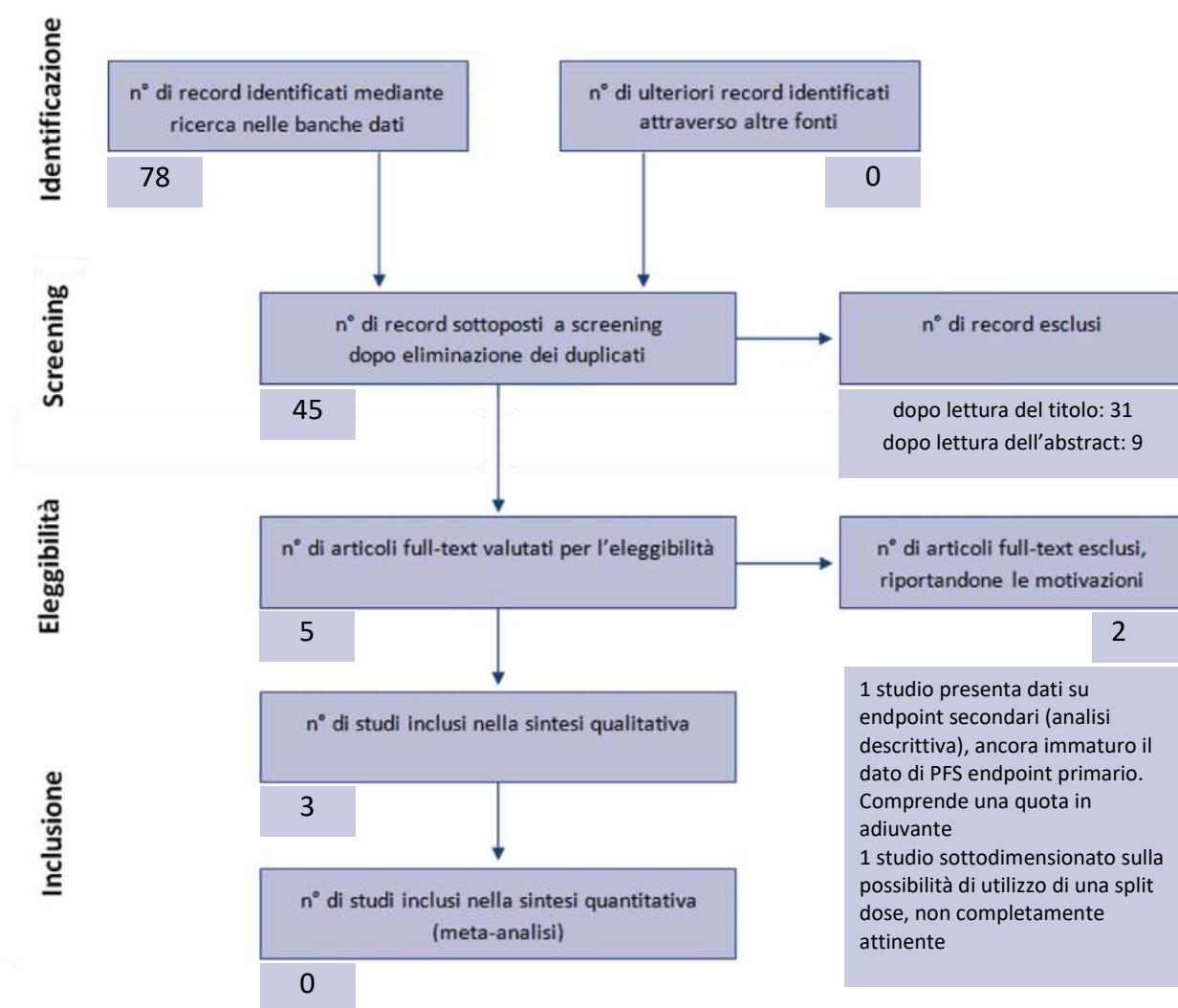
La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('upper tract urothelial' OR 'upper urinary tract urothelial cancer') AND 'adjuvant' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'propensity score') AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 42 record.



Quesito Clinico N°9

Criteria di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

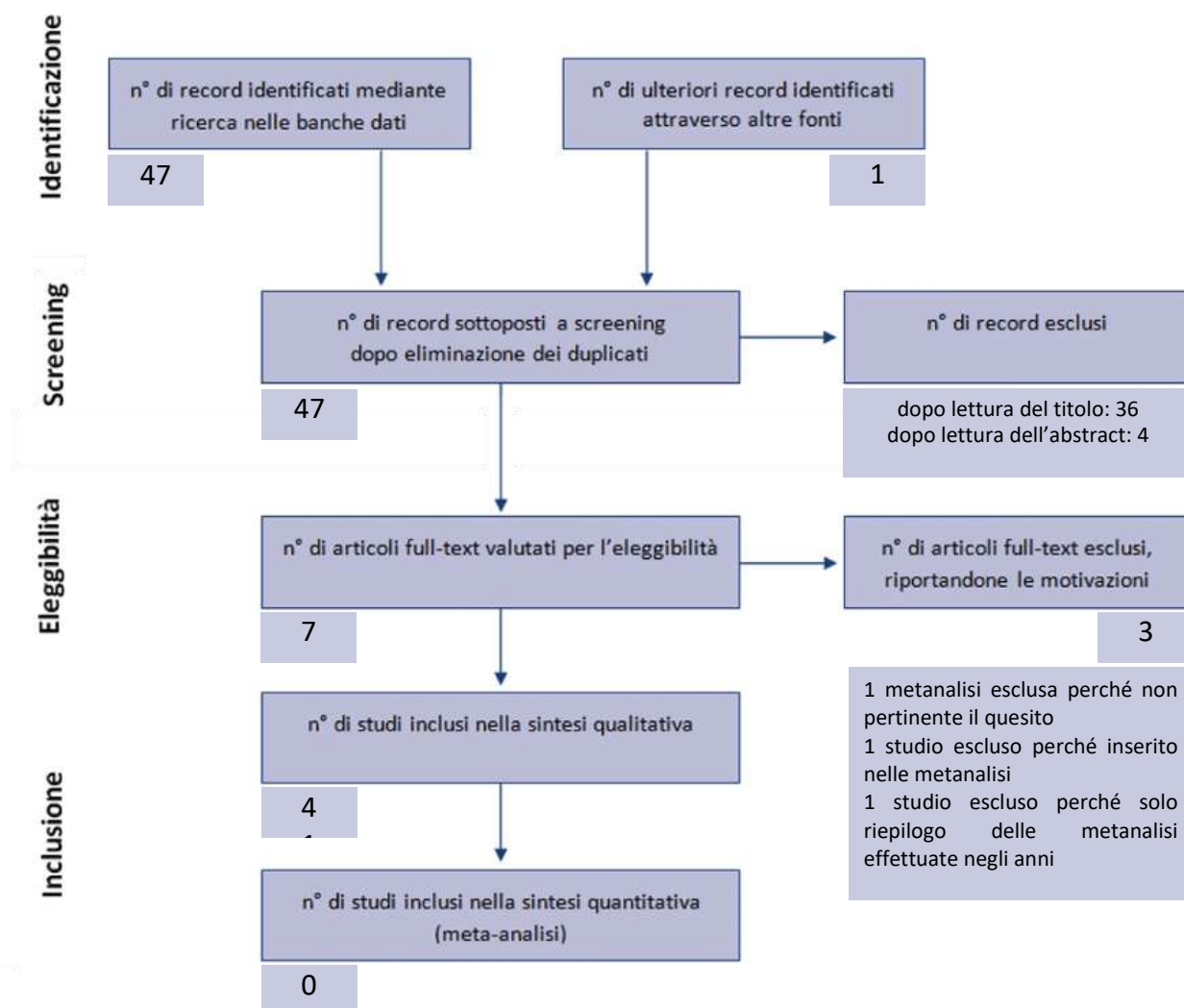
La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: 'muscle invasive bladder cancer'/exp AND 'neoadjuvant' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 78 record.



Quesito Clinico N°10

Criteria di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: 'muscle invasive bladder cancer'/exp AND 'adjuvant' AND ('cisplatin' OR 'platinum') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 47 record.

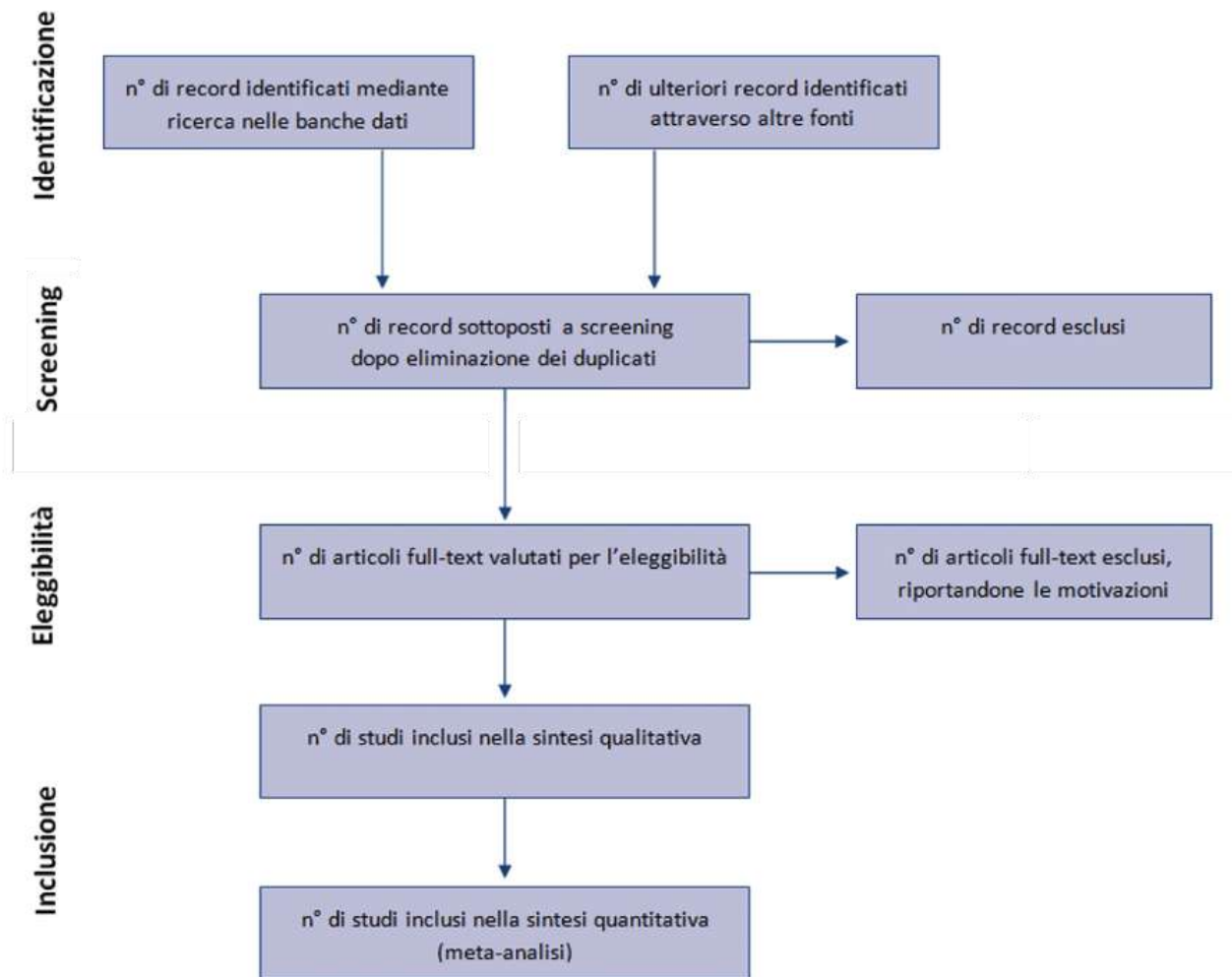


Quesito Clinico N°11

Criteria di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: 'muscle-invasive bladder cancer' AND ('bladder preservation' OR 'bladder preserving' OR 'bladder sparing' OR 'trimodal therapy' OR 'trimodality' OR 'chemoradiation') AND 'radical cystectomy' AND 'propensity score' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd ha condotto alla selezione di 39 record.

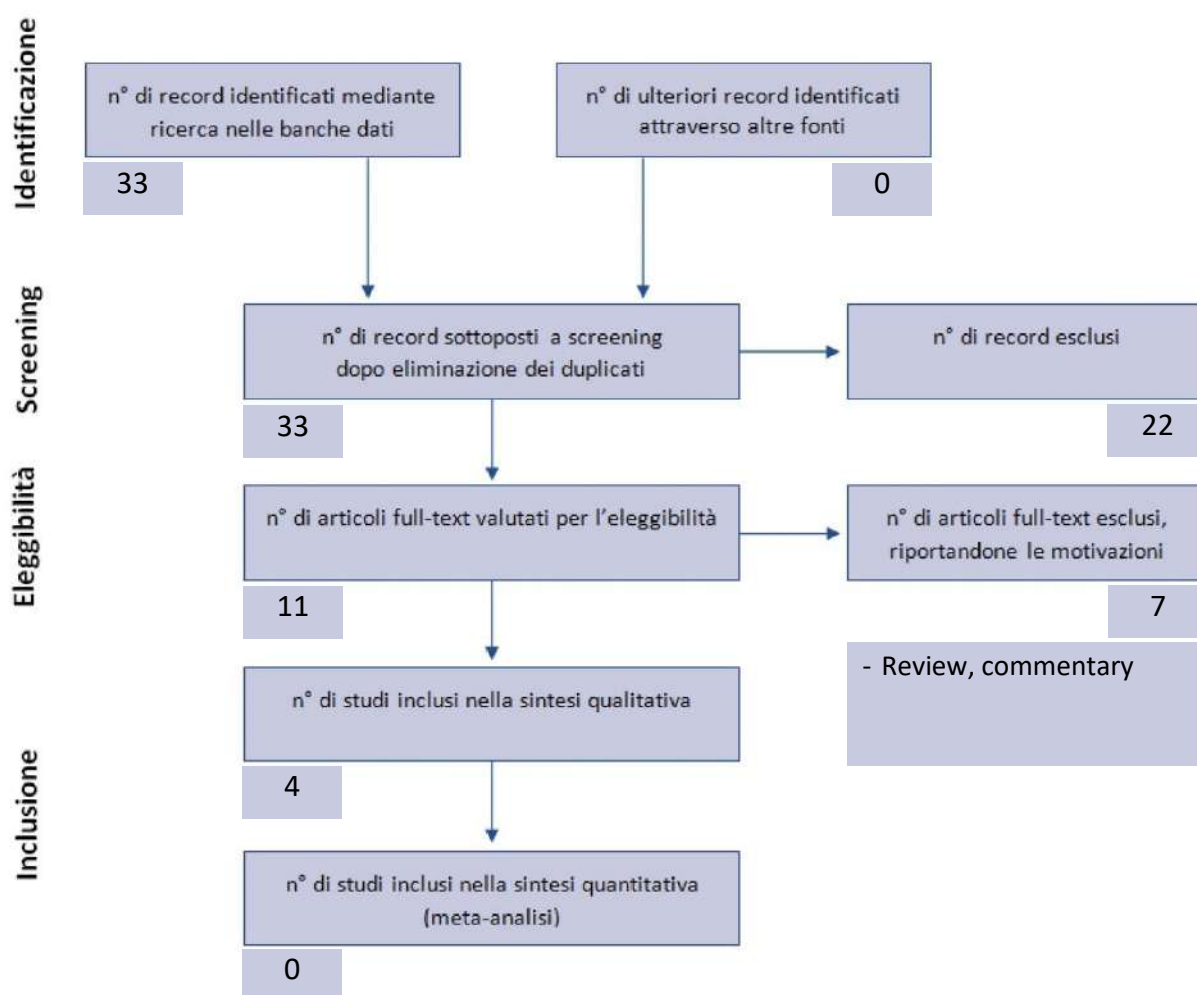
////////////////////



Quesito Clinico N°12

Criteria di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

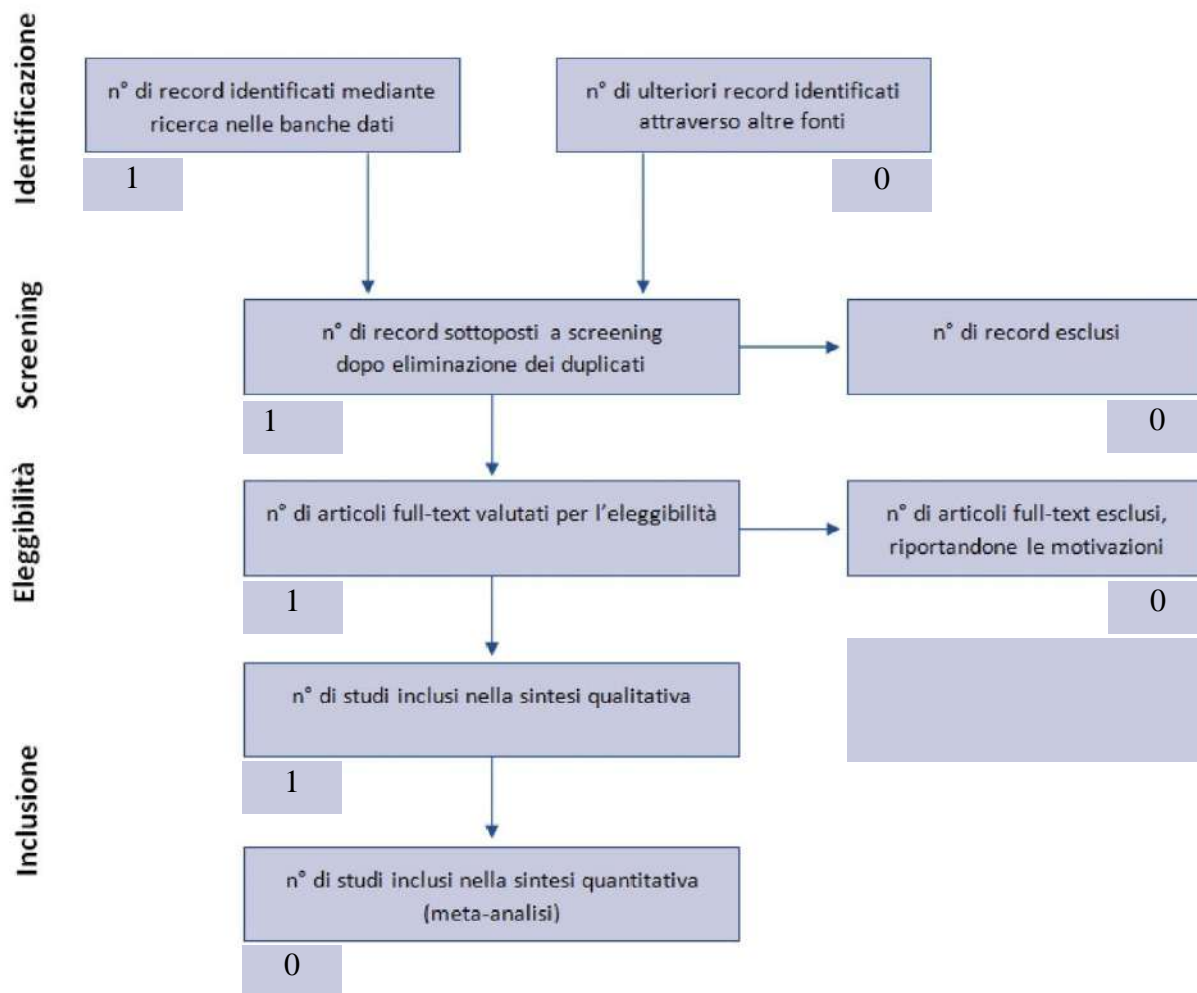
La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: 'urinary tract cancer'/exp AND ('cisplatin-unfit' OR 'cisplatin-ineligible' OR 'unfit for cisplatin') AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 33 record.



Quesito Clinico N°13

Criteri di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

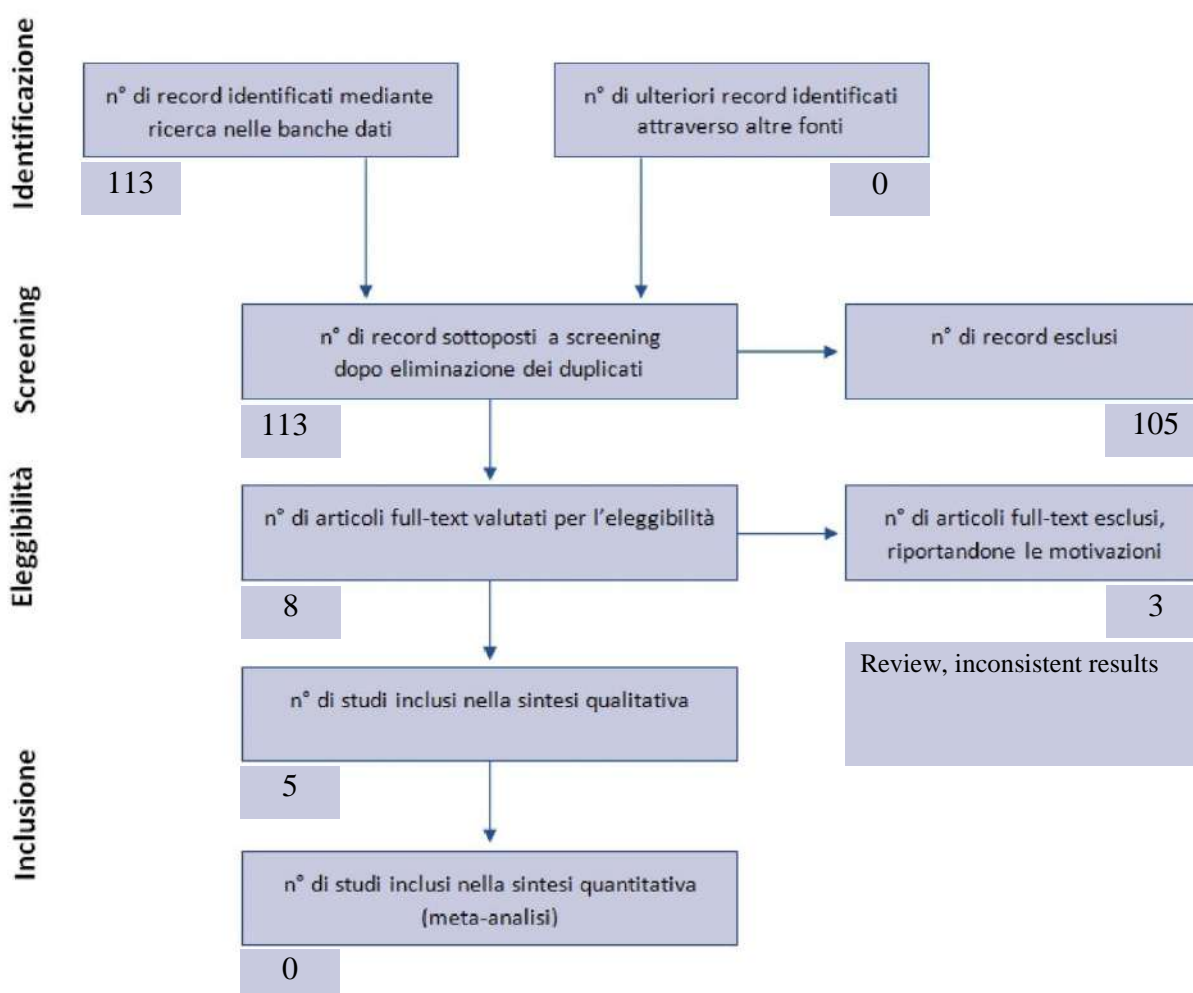
La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: 'urothelial carcinoma' AND 'avelumab' AND 'maintenance' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2010]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 1 record.



Quesito Clinico N°14

Criteri di selezione degli studi e sintassi di ricerca:

La ricerca bibliografica (condotta su Embase + Medline + Pubmed non presente su Medline) con sintassi: ('urothelial cancer' OR 'urothelial carcinoma') AND ('second-line' OR 'previously treated' OR 'recurrent') AND 'pembrolizumab' AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [1-1-2015]/sd NOT [1-5-2021]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) ha condotto alla selezione di 113 record.





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

14 febbraio 2021

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;

- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

| Forza della raccomandazione clinica | Terminologia | Significato |
|-------------------------------------|--------------|-------------|
|-------------------------------------|--------------|-------------|

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| Forte a Favore | “Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione” | l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni) |
| Condizionata a Favore | “Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy” | l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni) |
| Condizionata a Sfavore | “Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy” | l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici) |
| Forte a Sfavore | “Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione” | l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici) |

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità

scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica di record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.

The screenshot shows the AIOM website interface. At the top, it says 'Linee Guida AIOM' and 'Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica'. Three project highlights are shown in green boxes: 'RIGHT-1', 'RIGHT-2', and 'RIGHT-3'. Below these are three preview images of the project reports. The first report is titled 'Agreement between oncology guidelines and clinical practice in Italy: the right program. A project of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)'. The second is 'Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice: The Italian experience (AIOM)'. The third is 'Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatments' study.

Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

| | | LG AIOM | | Commenti |
|----|---|---------|---------|---|
| | | “SIGN” | “GRADE” | |
| 1 | Obiettivo generale della LG chiaramente espresso | | √ | Espresso nel manuale metodologico |
| 2 | Quesiti clinici chiaramente definiti | | √ | |
| 3 | Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa | | | Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse) |
| 4 | Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti | | √ | Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG |
| 5 | La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa | | √ | Non in tutte le LG |
| 6 | Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati | | √ | Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse) |
| 7 | Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili | | √ | Esplicita ricerca bibliografica |
| 8 | Criteri espliciti per selezionare le evidenze | | √ | |
| 9 | Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze) | √ | √ | |
| 10 | Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione | | √ | Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE |
| 11 | Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione | | √ | |
| 12 | Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto | | √ | |
| 13 | LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione | | √ | |
| 14 | Procedure di aggiornamento continuo | | √ | |
| 15 | Raccomandazioni specifiche e non ambigue | | √ | |
| 16 | Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione | | √ | Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza |
| 17 | Raccomandazioni chiave facilmente identificabili | | √ | |
| 18 | Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG | | | |
| 19 | Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica | | √ | Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE) |
| 20 | Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG | | | |
| 21 | Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG | | √ | Attraverso il progetto RIGHT |

| | | | |
|----|---|---|-------------|
| 22 | Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG | √ | |
| 23 | Conflitto di interesse registrato e disponibile | √ | Disponibile |

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

| | AIOM | ECCO | ESMO | ASCO | NCCN |
|----|---|--------------------|------|------|------|
| 1 | Obiettivo generale della LG chiaramente espresso | √ | √ | √ | NA |
| 2 | Quesiti clinici chiaramente definiti | √ | √ | √ | NA |
| 3 | Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa | √ | NR | NR | NR |
| 4 | Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti | √ ^{&} | NR | √ | √ |
| 5 | La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa | √ ^{&} | NR | NR | √ |
| 6 | Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati | √ | NR | NR | √ |
| 7 | Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili | √ | NR | NR | √ |
| 8 | Criteri espliciti per selezionare le evidenze | √ | NR | NR | √ |
| 9 | Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze) | √ | NR | NO | NO |
| 10 | Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione | √ | √ | √ | NR |
| 11 | Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione | √ | NR | √ | NA |
| 12 | Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto | √ | NR | √ | NA |
| 13 | LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione | √ | NR | NR | √ |
| 14 | Procedure di aggiornamento continuo | √ | √ | √ | √ |
| 15 | Raccomandazioni specifiche e non ambigue | √ | √ | √ | NA |
| 16 | Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione | √ | √ | √ | NA |
| 17 | Raccomandazioni chiave facilmente identificabili | √ | √ | √ | NA |
| 18 | Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG | NR | NR | NR | √ |
| 19 | Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica | NR | NR | √ | √ |
| 20 | Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG | NR | NR | NR | √ |
| 21 | Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG | √ | NR | √ | √ |
| 22 | Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG | √ | NR | NR | NR |
| 23 | Conflitto di interesse registrato e disponibile | √ | √ | √ | √ |

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing. Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

| Rating (mediana del voto) | Importanza | Incluso in |
|--------------------------------------|---|--|
| 7 8 9 | <i>outcome</i> importanti ed essenziali | tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ |
| 4 5 6 | <i>outcome</i> importanti ma non essenziali | tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO |
| 1 2 3 | <i>outcome</i> non importanti | tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO |

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.).
Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto.

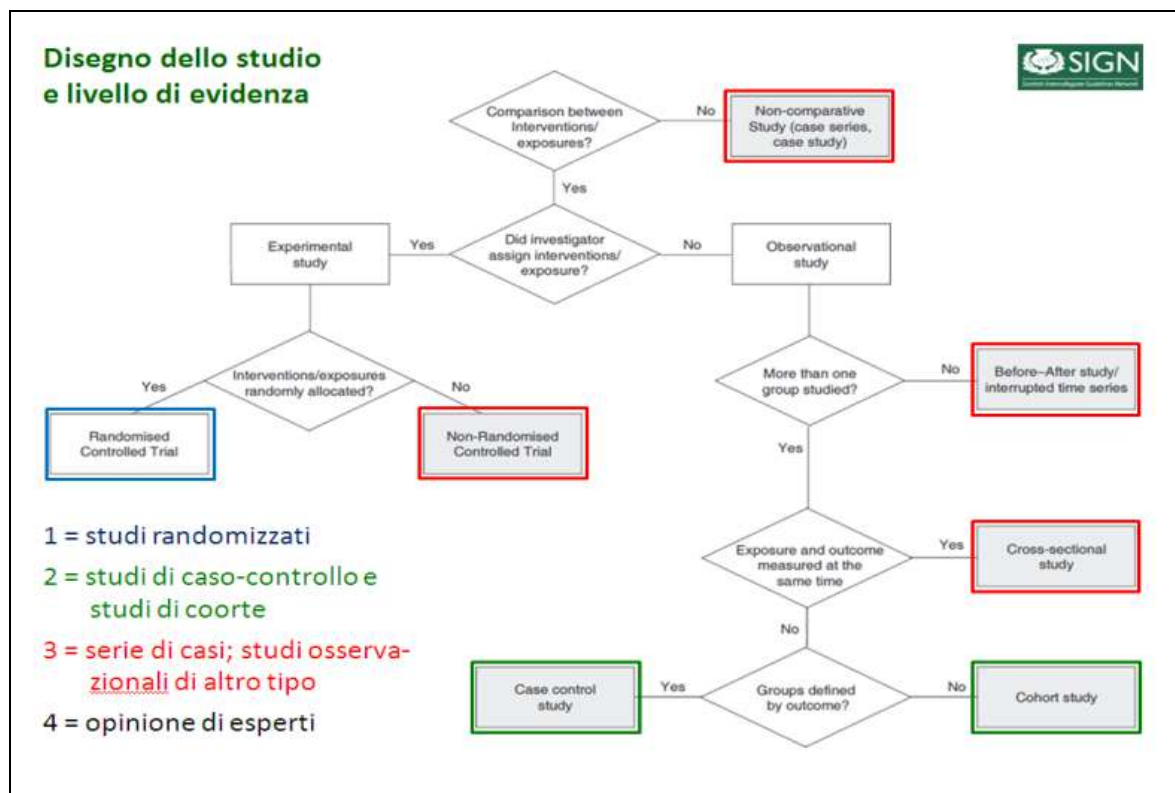


Fig.1

La minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (°), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la “fiducia” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

| | |
|------|---|
| 1 | Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT |
| 1 ++ | Rischio di bias molto basso. |
| 1 + | Rischio di bias basso. |
| 1 - | Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili. |
| 2 | Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte. |
| 2 ++ | Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto. |
| 2 + | Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto. |
| 2 - | Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale. |
| 3 | Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi. |
| 4 | Expert opinion. |

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

| | |
|----------|--|
| A | Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i> |
| | Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto |
| B | Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. |
| | Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+ |
| C | Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. |
| | Evidenze estrapolate da studi valutati 2++ |
| D | Evidenze di livello 3 o 4 |
| | Evidenze estrapolate da studi valutati 2+ |

2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica

- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**² a **B**³.

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

- nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la indirectness dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla indirectness potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.

Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*" che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

| Tipo di prove | Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso |
|--|---|
| A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata") | <ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli) |
| B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata") | <ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 ($<0,5$), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 ($<0,2$) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello) |

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

| Livello certezza | Significato | Conseguenza |
|------------------|---|---|
| Alta | Alto grado di confidenza nei risultati | È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato |
| Moderata | Discreto grado di confidenza nei risultati | È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente |
| Bassa | I risultati sono poco credibili | La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato |
| Molto bassa | I dati esaminati sono totalmente inaffidabili | La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato |

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- 1- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- 2- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;

- rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- favorevole
- incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

| Forza della raccomandazione e clinica | Terminologia | Significato |
|---------------------------------------|---|---|
| Forte a Favore | "Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione" | l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni) |
| Condizionata a Favore | "Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica" | l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto |

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

| | | |
|-------------------------------|---|---|
| | | utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento |
| Condizionata a Sfavore | “Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica” | l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici) |
| Forte a Sfavore | “Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione” | l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici) |

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------|--|-------------------------------------|
| B | Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵ | Condizionata a favore |

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

| Qualità globale delle evidenze | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|
| ALTA | Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione. | Forte a favore |

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione (**Tab.9**).

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

| Qualità Globale delle evidenze GRADE | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| MOLTO BASSA | Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endo-crina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato. | Condizionata a Favore |

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

⁵ a fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

| |
|---|
| QUESITO xx: |
| RACCOMANDAZIONE: |
| Forza della raccomandazione: |
| Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i> |
| Implicazioni per le ricerche future: |
| Certezza delle Prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi: |
| Certezza globale delle prove: |

4. S
I
S
T
E
M
A
N
A
Z
I
O
N
A

LE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

| | |
|---|--|
| RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti | |
| I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? | Cercare le informazioni nella sezione dei metodi |
| ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento | |
| È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati? | Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati. |
| CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi? | |
| Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni. | Cercare le informazioni nella sezione dei metodi. |
| FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve. | |
| Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio. | Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT. |
| MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive? | |
| Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz. | Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il mascheramento per motivi di fattibilità. Dovrebbero comunque essere messi in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo. |
| Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi | |
| QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente? | |
| Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi | Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione. |
| SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)? | |
| Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi) | Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure |
| ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro? | |
| Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste | Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi |

| | |
|---|--|
| eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata | per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni) |
|---|--|

Tab.11: *Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)*

| STUDI DI COORTE | STUDI CASO-CONTROLLO |
|---|---|
| I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi | |
| RECLUTAMENTO | |
| Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio) | I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli |
| MANTENIMENTO | |
| Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati | Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili |
| MISURAZIONE | |
| Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio) | Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione) |
| FOLLOW-UP | |
| Contenimento dei drop-out | |
| CONFONDIMENTO | |
| Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato | Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato |
| ASSOCIAZIONE | |
| Probabile nesso di causalità | Probabile nesso di causalità |

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e

studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 2296

Appendice 3: dettaglio del processo di Revisione

I revisori, dopo aver ricevuto il testo redatto dai Membri del Panel, non hanno proposto modifiche al testo e alle raccomandazioni cliniche.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SORRIS

Cognome..... BRUNESI

Qualifica..... Dirigente S.C. ONCOLOGIA MEDICA E TRASCAZIONALE

Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALIERA SANTA MARIA, TERNI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
..... NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
..... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
..... *N-*
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
..... *N-*
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....
..... *N-*
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

ADVISORY BOARD MEMBER (NON COMPENSATO) per:
BAYER, AZECLAR, JANSSEN, P.FIZER, B.P.S. ROCHE, IPSOX, R.S.A
AAA, MERCK, ASTRAZENECA, SANOFI

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... *9 Dicembre 2020*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CLAUDIA
Cognome..... ROSINA
Qualifica..... MEDICO
Ente di appartenenza..... Azienda Ospedaliero Sanitaria
TERNI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniarî o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 12/10/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: VALENTINA

Cognome: BALDAZZI

Qualifica MEDICO ONCOLOGO

Ente di appartenenza Ospedale S Maria Annunziata (FI) - USC Toscana Centro

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....JANSSEN,ASTELLAS,SANOFI.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....NO.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 06/04/2021... Data... 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MATEO
Cognome..... BRUNELLI
Qualifica..... AVATOLO PATOLOGO MEDICO
Ente di appartenenza..... UNIV. VERONA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....
Veronesi 19/10/21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Alessio.....

Cognome.....Bruni.....

Qualifica...Dirigente medico Ex I Livello.....

Ente di appartenenza...AOU Policlinico di Modena

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Astra Zeneca (board scientifico); MSD (board scientifico)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....
.....
.....
.....

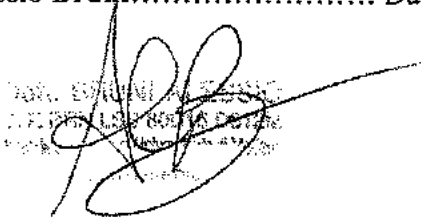
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...**Alessio Bruni**..... Data...**07/04/2021**.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARIA LETIZIA
Cognome..... CALANDRELLA
Qualifica..... MEDICO ONCOLOGO
Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA DI FERNI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
.....
.....
.....
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
.....
.....
.....
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 01/04/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome RENZO

Cognome COLOMBO

Qualifica MEDICO SPECIALISTA UROLOGO CONSULENTE

Ente di appartenenza OSPEDALE SAN RAFFAELE - MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNA.....
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNA.....
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.N

NESSUNO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

...NESSUNO.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA.....

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA.....

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

...NESSUNO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Renzo Colombo Data 01/04/2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Renzo Colombo', written in a cursive style.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SERGIO
Cognome..... FERSINO
Qualifica..... MEDICO SPECIALISTA IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA
Ente di appartenenza..... U.O. RADIOTERAPIA ONCOLOGICA, OSPEDALE S. CHIARA TRENTO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
NO
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
NO
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
NO
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....
.....
.....
.....
.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Sergio Avila* Data. *27/9/21*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANGELA GERNONE

Cognome.....

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO, U.O. ONCOLOGIA MEDICA

Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO BARI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 10-03-2021

Rajesh Gunde



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome PATRIZIA
Cognome GIANNATELLI
Qualifica ONCOLOGO MEDICO
Ente di appartenenza FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

1

Nome dell'industria:..... /

Tipo di azione:..... / Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
..... /
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
..... /
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
..... /
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Roberto Data 13/9/22
Quaranta



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... RODOLO
Cognome..... H. V. R. E.
Qualifica..... V. P. L. O. L. O.
Ente di appartenenza..... IRCCS H. V. R. E. T. A. S.

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data... 31-3-21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interesse

Nome..... Silvia.....
Cognome..... Lucarini.....
Qualifica..... Dirigente medico.....
Ente di appartenenza..... Aouc.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro; tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in quale natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
..... No.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
..... No.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... No.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

..... No.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, di ogni tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... No.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... No.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi i componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico dello stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... No.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di conflitto di interessi se dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *Silvia Lucca* Data... Firenze 04/11/2021.....

.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LUCIA
Cognome..... MANFONE
Qualifica..... MEBICO
Ente di appartenenza..... AUSL REGGIO EMILIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 1-6-2021 Data *Luigi Mayer*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....FRANCO.....
Cognome.....MORELLI.....
Qualifica.....DIRETTORE U.O.S.D. ONCOLOGIA.....
Ente di appartenenza.....GEMELLI MOLISE.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *[firma]* Data *24/09/2024*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: ANDREA

Cognome: NECCHI

Qualifica: Professore Associato

Ente di appartenenza: Ospedale San Raffaele e Università Vita-Salute

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuno.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuno.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Consulente/advisor per le seguenti aziende: Merck, Roche, Astra Zeneca, Bayer, Ipsen, Astellas, Pfizer, BMS, Basilea Pharmaceutica, Janssen

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: ...nessuno.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

...nessuno.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

...nessuno.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...18/10/2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **FRANCESCO**
Cognome..... **PIERCONTI**
Qualifica..... **MEDICO - PROFESSORE ASSOCIATO**
Ente di appartenenza..... **POLICLINICO A. GEMELLI; UNIVERSITA' CATTOLICA DEL S. CUORE - ROMA**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

.....

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

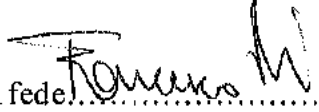
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
 Data..... 25/10/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....**GIUSEPPE**.....

Cognome...**SANGUINETI**.....

Qualifica... **DIRETTORE UOC RADIOTERAPIA ONCOLOGICA**.....

Ente di appartenenza.....**IFO-IRE/ISG IRCCS ROMA**.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

 Prof. Giuseppe Sanguineti
 DIRETTORE
 IFO-ISTITUTO
 Data... Roma, 11 Marzo 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... GIUSEPPE
Cognome... SIMONE
Qualifica... DIRIGENTE MEDICO UROLOGO
Ente di appartenenza... ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - REGINA ELENA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data 31-03-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... GIOVANNI.....

.....

Cognome... MASSARO.....

.....

Qualifica Pensionato.....

.....

Ente di appartenenza CALCIT – Comitato Autonomo Lotta Tumori -.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuna.....

.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuna.....

.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nessuno.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: Nessunoi.....

Tipo di azione:.....==.....Numero di azioni:====.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuno.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuno.....
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *Gianni Menes* Data..... *23/12/2021*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FABIO
Cognome..... CALABRO'
Qualifica..... DIRETTORE U.O.S. TUMORI GENITOURINARI
Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALIERA SAN CAMILLO FORLANINI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

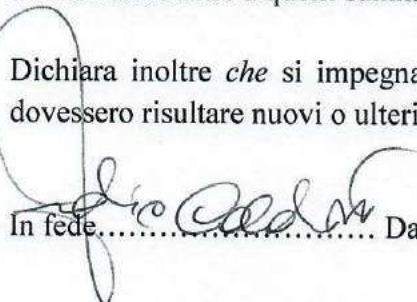
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
..... Data..... 28.12.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... VITO
Cognome..... LORUSSO
Qualifica..... DIRETTORE UOC di ONCOLOGIA
Ente di appartenenza..... ISTITUTO TUMORI BARI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

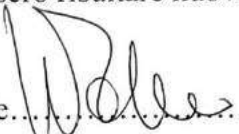
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... 27/12/2021

Istituto Tumori GIOVANNI PAOLO II
I.R.C.C.S. - BARI - Codice 160 901
Via Orazio Flacco, 65 - 70124 BARI
Dr. VITO LORUSSO
Codice Individuale: 639977
Direttore U.O.C. - Oncologia Medica e Sperimentale



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....GIOVANNI LUCA

Cognome.....CERESOLI.....

Qualifica.....MEDICO ONCOLOGO.....

Ente di appartenenza.....HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Dott. GIOVANNI LUCA CERESOLI



Data 14 MARZO 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Vincenzo

Cognome.....Serretta

Qualifica.....Professore di Urologia.....

Ente di appartenenza.....Dipart Oncologico di III livello La Maddalena ...

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

NO.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

NO.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche

NO.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuno

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

No.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....No....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

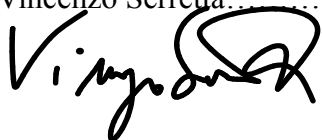
.....

.....nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Vincenzo Serretta..... Data.....24/092/021.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GUIDO
Cognome..... MARTIGNONI
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI VERONA - OSPEDALE PEDERZOLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *F. M. Fini* Data. 03/03/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... STEFANO
Cognome..... ARCANGELI
Qualifica..... RADIOTERAPISTA ONCOLOGO
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI MILANO BICOCCA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

LECTURES SPONSORIZZATE DA JANSSEN E ASTELLAS
IN CONVEGNO NAZIONALE AIRO
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 01/04/21..... Data.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... BROWN
Cognome..... SPINA
Qualifica..... DR. MEDICO ANATOMO PATOLOGO
Ente di appartenenza..... POLICLINICO S. MARTINO GENOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

• borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
..... *no*

• fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
..... *no*

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... *no*

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *[Signature]* Data *7/10/21*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Anita

Cognome Zeneli

Qualifica Infermiere

Ente di appartenenza Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori "Dino Amadori"
IRST IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria NESSUNO

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

NO

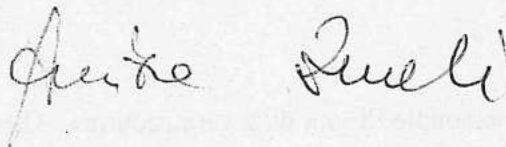
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Anita Zeneli Data 18 ottobre 2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Giovanni
Cognome..... Peppoloni
Qualifica..... Epidemiologo Clinico
Ente di appartenenza..... Libero Professionista

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. Training
.....
Astellas, AstraZeneca, Clovis, Ipsen, Janssen, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, Teva

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM