



# Linee guida

## TUMORI DELL'UROTELIO

Edizione 2024

Aggiornata ad ottobre 2024

In collaborazione con



LA CURA DI PRECISIONE





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 21 gennaio 2022**

**Aggiornamento 2 dicembre 2024**

<b>Coordinatore</b>	Sergio Bracarda		Oncologia Medica, Ospedale S. Maria, Terni
<b>Segretario</b>	Claudia Mosillo		Oncologia Medica, Ospedale S. Maria, Terni
<b>Membri del panel di esperti</b>	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 Sandro Pertini, Roma
	Sergio Fersino	AIRO	Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Chiara, Trento
	Angela Gernone	AIOM	Oncologia Medica, Policlinico di Bari
	Patrizia Giannatempo	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Rodolfo Hurle	SIURO	Urologia, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Bergamo
	Silvia Lucarini	SIRM	Radiologia, Ospedale Universitario Careggi, Firenze
	Lucia Mangone	AIOM	Epidemiologia interaziendale, Azienda USL, Reggio Emilia
	Franco Morelli	AIOM	Oncologia Medica, S. Giovanni Rotondo
	Andrea Necchi	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Francesco Pierconti	SIAPEC	Anatomia Patologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Michela Roberto	AIOM	Oncologia Medica, Policlinico Umberto I, Roma	
Giuseppe Sanguineti	AIOM	Radioterapia, INT Regina Elena, Roma	
Gabriele Tuderti	AURO	Urologia, INT Regina Elena, Roma	
<b>Rappresentante dei pazienti</b>	Giovanni Massaro		CALCIT (Comitato Autonomo Lotta Contro i Tumori)
<b>Gruppo metodologico</b>	Giovanni Pappagallo		IRCCS "Sacro Cuore – Don Calabria", Negrar di Valpolicella (VR)

---

<b>Revisori</b>	Fabio Calabrò	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Regina Elena, Roma
	Giovanni L. Ceresoli	AIOM	Oncologia Medica, Humanitas Gavazzeni, Bergamo
	Marco Moschini	SIU	Urologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Guido Martignoni	SIAPEC	Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria integrata, Verona
	Stefano Arcangeli	AIRO	Radioterapia, IRCCS San Gerardo, Monza
	Bruno Spina	GIUP	Anatomia Patologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
	Anita Zeneli		Infermiera, IRST IRCCS, Meldola (FC)

## Indice

Come leggere le raccomandazioni .....	6
Scopo e obiettivi della Linea guida .....	9
Algoritmi .....	10
<b>1. Epidemiologia .....</b>	<b>16</b>
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 .....	17
1.4 Epidemiologia delle neoplasie dell'alta via escretrice .....	17
1.5 Fattori di rischio per le neoplasie dell'alta via escretrice.....	18
<b>2. Inquadramento diagnostico .....</b>	<b>19</b>
2.1 Segni e sintomi .....	19
2.2 Citologia urinaria .....	19
2.3 Diagnostica per immagini .....	20
2.4 Diagnostica endoscopica .....	22
2.5 Stadiazione e grading .....	23
<b>3. Anatomia patologica .....</b>	<b>28</b>
3.1 Istologia .....	28
3.2 Strutturazione dell'esame istologico .....	30
<b>4. Trattamento della malattia vescicale non muscolo-invasiva (NMIBC) .....</b>	<b>32</b>
4.1 Resezione endoscopica trans-uretrale o TUR-BT .....	32
4.2 Biopsie random .....	33
4.3 Categorie di rischio clinico per la malattia non muscolo-invasiva (NMIBC) .....	33
4.4 Approcci alternativi alla resezione endoscopica nelle malattie vescicali recidive di basso grado .....	35
4.5 Re-TUR (seconda resezione endoscopica trans-uretrale) .....	36
4.6 Terapia endovesicale adiuvante .....	41
4.7 Recidiva dopo terapia endovesicale con BCG .....	61
4.8 Terapia del carcinoma <i>in situ</i> .....	67
<b>5. Trattamento delle neoplasie dell'alta via escretrice (UTUC) .....</b>	<b>69</b>
5.1 Definizione prognostica delle neoplasie dell'alta via escretrice .....	69
5.2 Chirurgia dell'alta via escretrice .....	69
5.3 Chemioterapia adiuvante nei tumori localizzati dell'alta via escretrice .....	74
<b>6. Trattamento della malattia vescicale muscolo-invasiva (MIBC, T2-4).....</b>	<b>77</b>
6.1 Cistectomia radicale .....	77
6.2 Trattamenti peri-operatori .....	77
6.3 Trattamento integrato di bladder-sparing ("trimodale") .....	85

<b>7. Terapia della malattia uroteliale avanzata</b> .....	91
7.1 Terapia di prima linea .....	91
7.2 Terapia di mantenimento dopo polichemioterapia a base di platino .....	96
7.3 Terapia in linee successive alla prima .....	99
<b>8. Chirurgia della malattia residua dopo chemioterapia</b> .....	107
<b>9. Trattamenti a scopo palliativo</b> .....	108
9.1 Radioterapia palliativa sulla lesione primitiva vescicale .....	108
<b>10. Follow-up</b> .....	109
10.1 Follow-up nel NMIBC .....	109
10.2 Follow-up post-cistectomia nel MIBC .....	110
10.3 Follow-up dopo terapia trimodale con risparmio della vescica nel MIBC .....	111
10.4 Follow-up nella malattia avanzata/metastatica.....	112
 <i>Appendice 1: Sintassi di ricerca, flow-chart PRISMA ed EtD (quando presente)</i>	
per i singoli quesiti clinici .....	113
 <i>Appendice 2: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche: Metodologia applicata alle linee guida AIOM.....</i>	
	159
<i>Appendice 3: Commenti dei revisori esterni</i> .....	184
<i>Appendice 4: Conflitti di interesse</i> .....	185

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è arancione, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 dovrebbero essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68, 73)	<b>Forte a favore</b>

(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.

(1) **Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE**

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) **RACCOMANDAZIONE CLINICA**

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO\* 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.

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
<b>Forza della raccomandazione:</b>
<b>Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:</b> <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
<b>Qualità delle prove</b> La qualità delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Qualità globale delle prove: .....</b>

### (3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

<b>Forza della raccomandazione clinica</b>	<b>Terminologia</b>	<b>Significato</b>
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'“intervento” xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'“intervento” xxx <b>può</b> 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)
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'“intervento” xxx <b>non dovrebbe</b> 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)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'“intervento” xxx <b>non deve</b> 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)

## 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).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>MODERATA</b>	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	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY</b>		

\* *La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it/](http://www.aiom.it/)*

*GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.*

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

---

## 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.

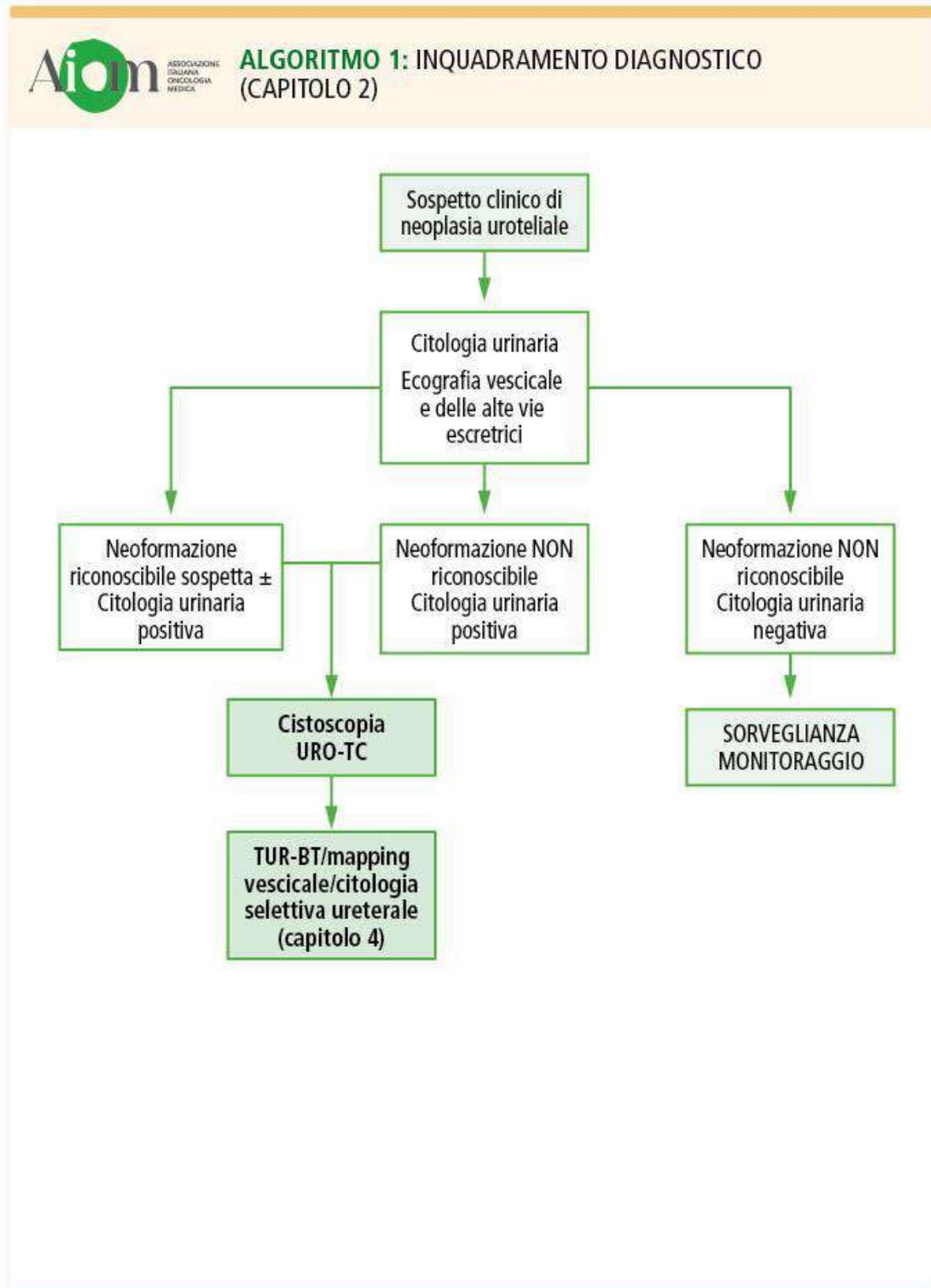
All'interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l'acronimo PICO.

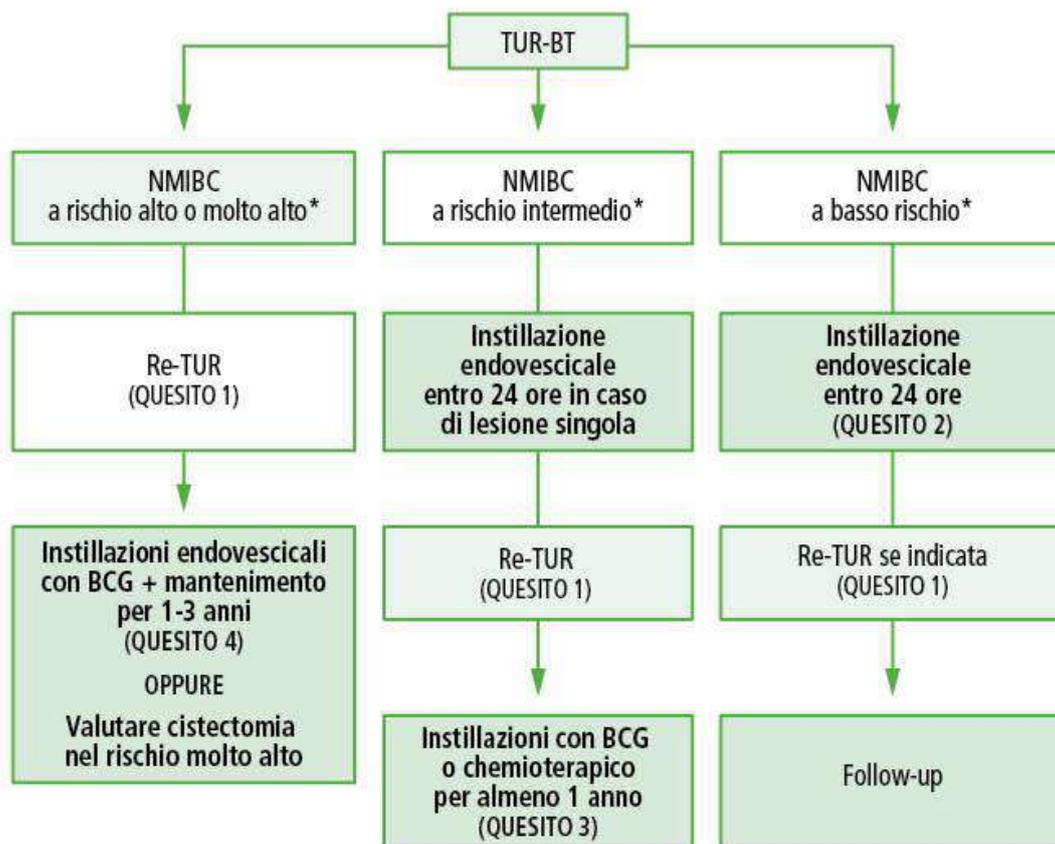
Per i quesiti NON sviluppati con l'intero processo GRADE, ma per i quali solo la qualità delle prove è stata valutata secondo il metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La Linea guida AIOM “Tumori dell'urotelio 2024” ha lo scopo di formulare alcune raccomandazioni per quanto riguarda il trattamento di malattia (carcinoma uroteliale non muscolo-invasivo, carcinoma uroteliale muscolo-invasivo localizzato, carcinoma uroteliale metastatico).

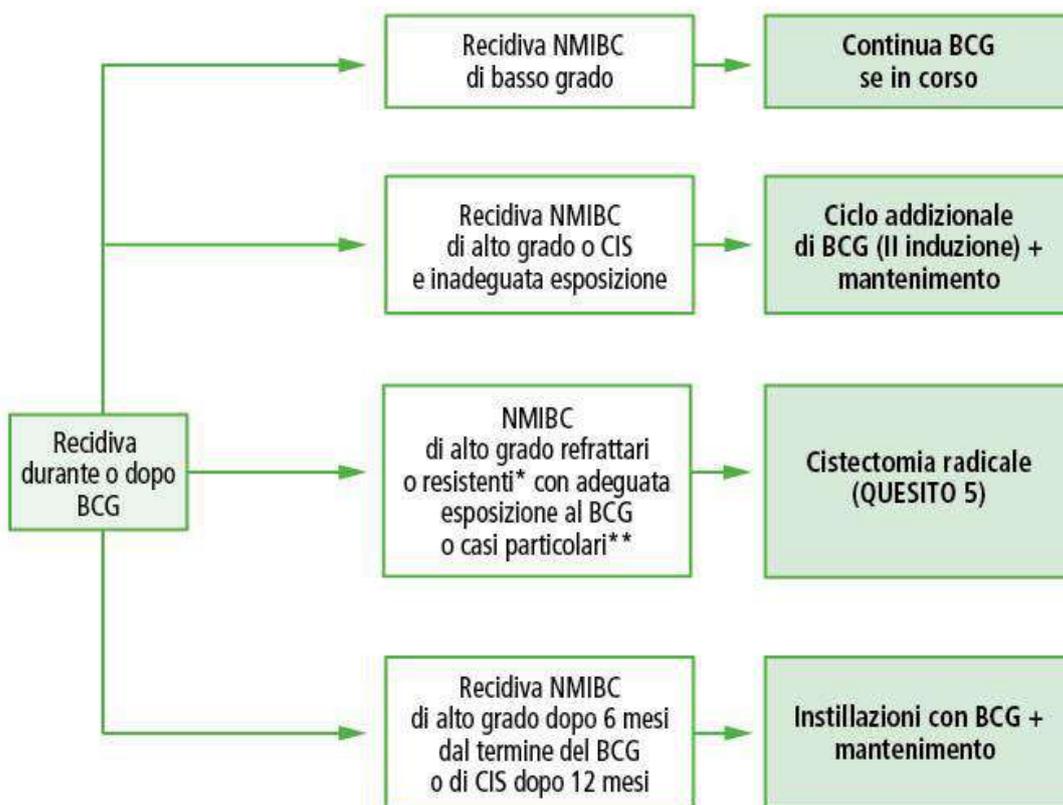
La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con diagnosi di carcinoma uroteliale in assenza di rilevanti condizioni cliniche (ad es. età e/o comorbidità), per le quali si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

## ALGORITMI



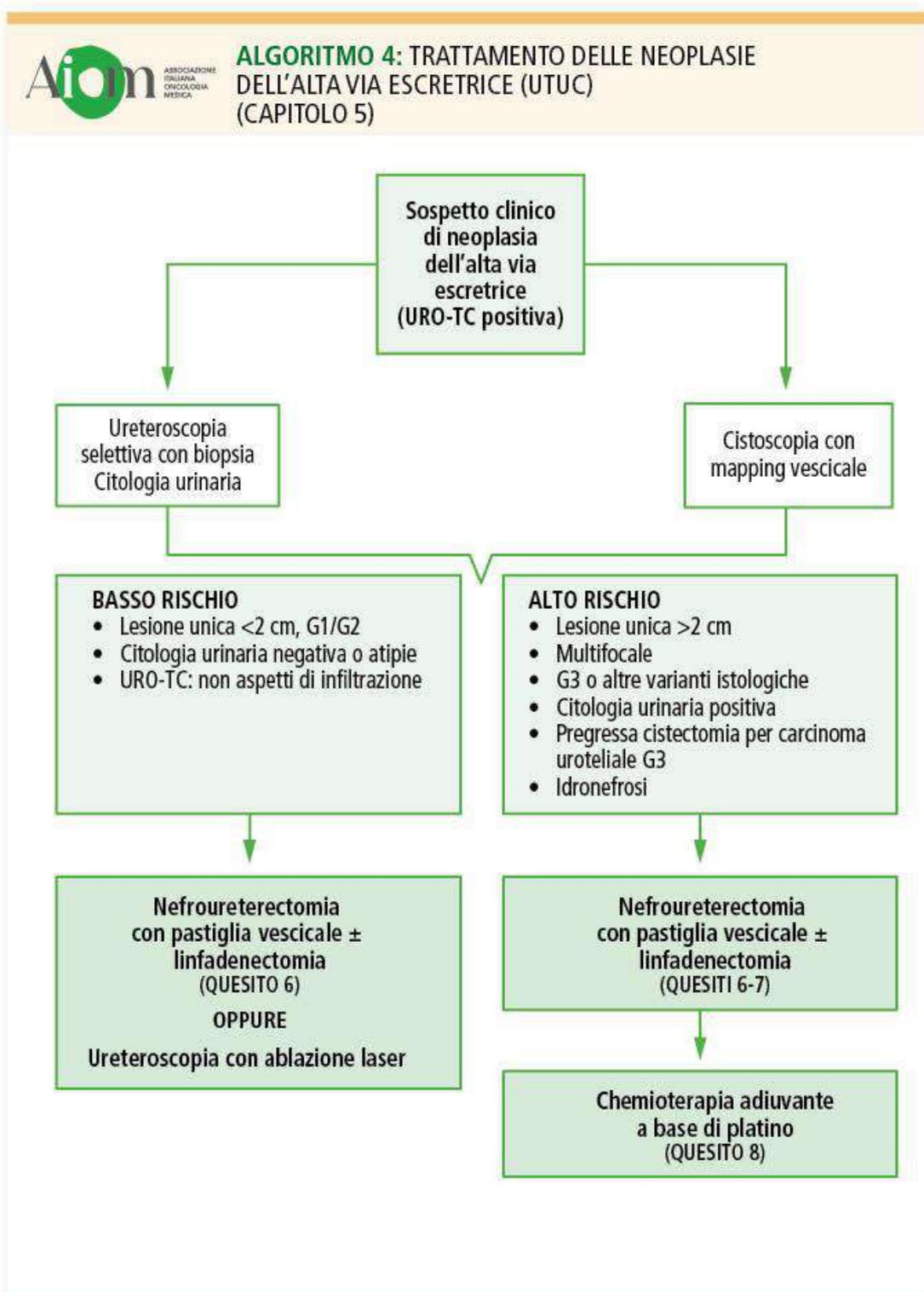

**ALGORITMO 2: TRATTAMENTO DELLA MALATTIA  
VESCICALE NON MUSCOLO-INVASIVA - NMIBC  
(CAPITOLO 4)**


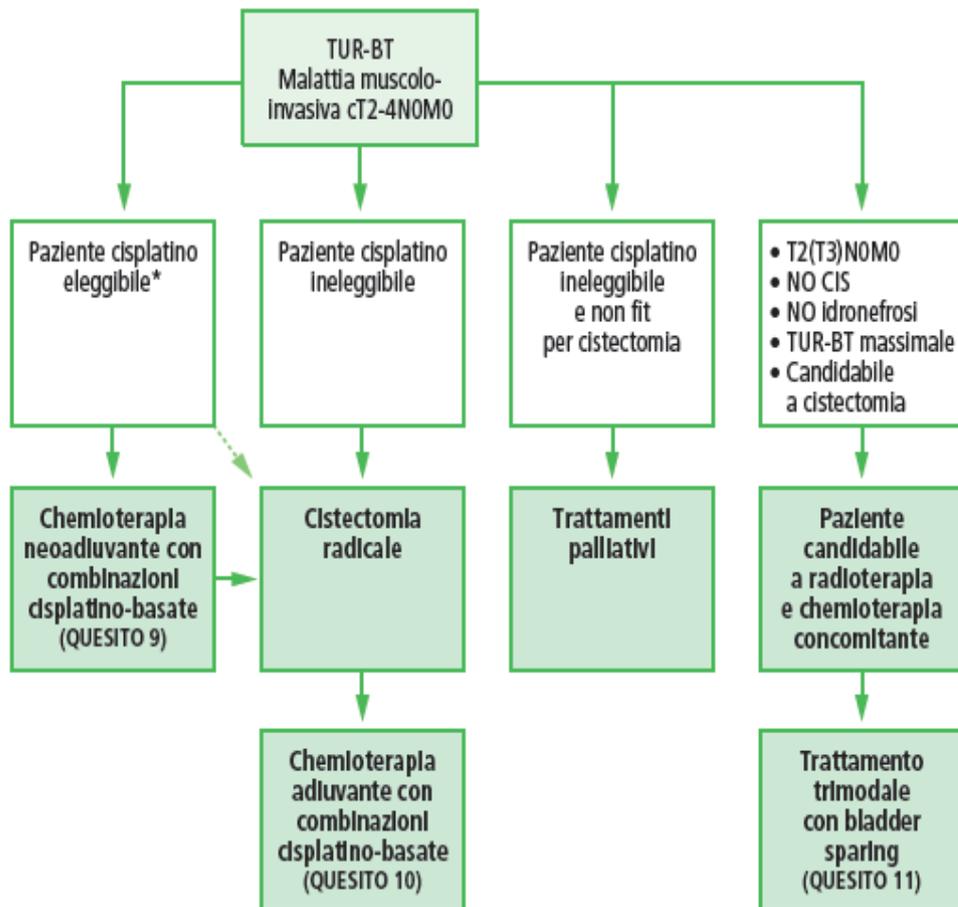
\*Vedi tabella 4.1 per la definizione del rischio.

ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
ONCOLOGIA  
MEDICA**ALGORITMO 3: TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA NMIBC  
(CAPITOLO 4)**

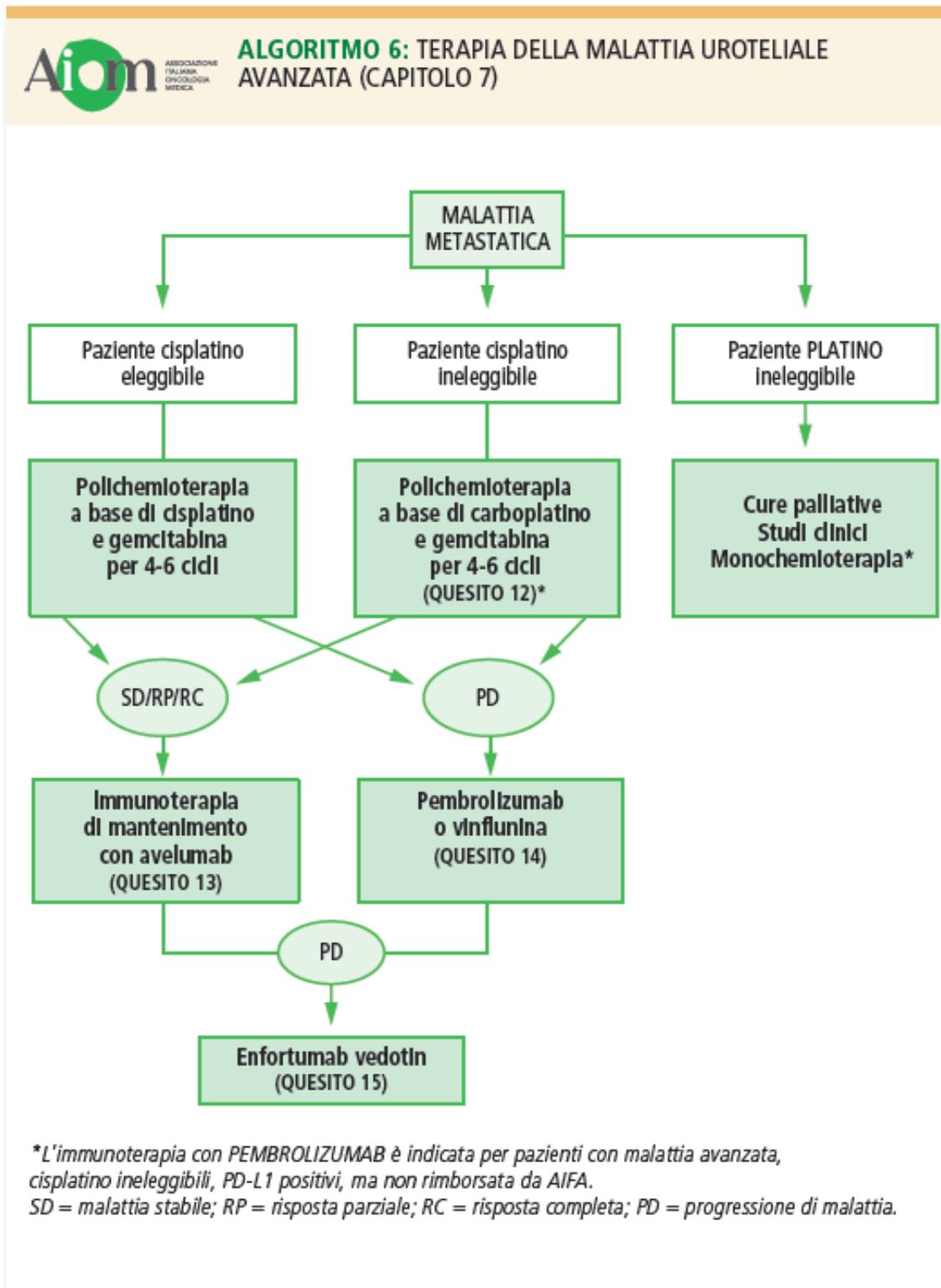
\*Vedi terminologia nel capitolo 4, paragrafo 4.7.

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




**ALGORITMO 5: TRATTAMENTO DELLA MALATTIA VESCICALE MUSCOLO-INVASIVA (MIBC, T2-4) (CAPITOLO 6)**


\*Cisplatino eleggibilità: ECOG PS 0-1; clearance della creatinina >60 ml/min; non alterazioni dell'udito; non neuropatia periferica; non insufficienza cardiaca (classe NYHA <III).



## 1. Epidemiologia

### 1.1 Epidemiologia del carcinoma della vescica

In Italia nel 2023 sono stati stimati circa 29.000 nuovi casi di tumore della vescica (23.000 tra gli uomini e 6000 tra le donne), pari all'11,4% e al 3,2% 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 è infatti 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 2022 in Italia sono stati stimati 8300 decessi per tumore della vescica (6400 negli uomini e 1900 nelle donne); la mortalità registrata nel 2020 rispetto al 2015 ha comportato 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: è del 96% nella popolazione di età inferiore ai 45 anni e del 66% nel sottogruppo di pazienti con più di 75 anni. Diversamente dalla maggior parte delle neoplasie solide, nel carcinoma della vescica non ci sono differenze in termini di sopravvivenza tra le regioni del nord e quelle del centro-sud.

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 al 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 (IC95% 3,07-3,91), mentre gli ex-fumatori presentano un RR 2,04 (IC95% 1,85-2,25). Anche la mortalità specifica per malattia è maggiore nei fumatori rispetto agli ex-fumatori (RR 1,53; IC95% 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 5-10% dei tumori della vescica (5): il rischio è più alto nei lavoratori del tabacco (RR 1,72; IC95% 1,37-2,15) e dei coloranti (RR 13,4; IC95% 1,5-48,2).

L'alcol ed un eccesso di carni rosse comportano un lieve aumento 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 e dei tumori ginecologici è associato 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 soggetti esposti per motivi professionali, ma i risultati non sono definitivi (12). La cistoscopia è lo strumento diagnostico standard di riferimento, ma è invasiva. Nessun biomarcatore urinario ha dimostrato di essere migliore della citologia e della cistoscopia urinaria, e né la European Association of Urology (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 2000 nuovi casi di tumore delle vie escrettrici (1400 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 di quelli 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 pazienti di età superiore ai 75 anni. 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 escretrice

I fattori di rischio elencati per il tumore della vescica sono responsabili anche dei tumori delle vie escretrici. 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 escretrici sembra infatti da correlare alla presenza di una sindrome di Lynch (carcinoma colo-rettale ereditario non poliposico) (16).

### Bibliografia

1. AIOM-AIRTUM-SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia, 2020. Brescia: Intermedia Editore, 2020.
2. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiol Prev.* 2017; 2(Suppl. 1).
3. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, et al. 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(3):458-66.
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, et al. 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, et al. Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol.* 2018; 74(6):784-95.
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; 19(1):56.
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; 36(8):781-92.
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. Available from: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
14. Bladder cancer diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (cited July 2018). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2>
15. Wang Q, Zhang T, Wu J, et al. Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China. *BMC Urol.* 2019; 19(1):24.
16. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol.* 2017; 35(3):379-87.

## 2. Inquadramento diagnostico

### 2.1 Segni e sintomi

L'esordio clinico della neoplasia uroteliale vescicale è principalmente caratterizzato da (1):

- **macroematuria**, presente in circa l'80% dei casi, indipendentemente da dimensioni o stadio clinico della neoplasia;
- **microematuria e sintomi di tipo irritativo** (urgenza minzionale, pollachiuria, stranguria), presenti anche nelle forme *in situ*;
- **ritenzione urinaria acuta**, in caso di neoplasia insorta in prossimità del collo vescicale o coinvolgente l'uretra;
- **algie pelviche** e riscontro di **idroureteronefrosi** in caso di coinvolgimento osseo o peritoneale.

### 2.2 Citologia urinaria

L'esame citologico del sedimento urinario è utilizzato nella pratica clinica per la diagnosi delle neoplasie uroteliali in caso di sospetto clinico, per il follow-up delle neoplasie vescicali di alto grado non muscolo-invasive reseccate e per la sorveglianza nei pazienti con pregresso carcinoma dell'alta via escrettrice. 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 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. Il volume ottimale per ridurre al minimo il numero di campioni inadeguati subottimali sembra essere 30 ml, 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 un 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 test 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, ma nessuno di questi marcatori è stato validato (3, 5).

Nelle **tabelle 2.1 e 2.2** è riportata una proposta per l'allestimento e la refertazione della citologia urinaria di recente pubblicazione, ad oggi consigliata ma non obbligatoria (6).

**Tabella 2.1: Sistema di allestimento suggerito per la citologia urinaria**

	Urine spontanee	Urine strumentali
<b>Raccolta</b>	Fissativo su base alcolica	/
<b>Allestimento</b>	Convenzionale/Strato sottile	Convenzionale/Strato sottile
<b>Numero campioni</b>	3	/
<b>Volume ottimale</b>	30 ml	/
<b>Adeguatezza</b>	/	N. cellule uroteliali x10 HpF*

\* 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 2.2: Sistema di refertazione suggerito per la citologia urinaria**

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

Nel sospetto di un carcinoma uroteliale l'esame di **primo livello** è rappresentato dall'**ecografia vescicale e delle alte vie escrettrici**, con un'accuratezza globale dell'80-95% e una specificità molto elevata (7-8). La metodica, economica e ampiamente disponibile, presenta dei limiti che risiedono nella difficoltà di rilevare lesioni vescicali piatte e nell'impossibilità di studiare adeguatamente l'alta via escrettrice, della quale 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 riscontro di atipie cellulari alla citologia urinaria, segue l'**esame endoscopico**, che andrà ad accertare o meno la presenza di lesioni sospette e renderà possibile la conferma istologica. In caso di positività di quest'ultima per carcinoma uroteliale, 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 3 fasi (fase diretta pre-contrasto, di impregnazione arteriosa a circa 40 secondi e di eliminazione o fase urografica propriamente detta), con conseguente risparmio di dose. Metodo alternativo di acquisizione di una URO-TC è la tecnica split bolus (10-11). Con questo esame sono studiabili 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 2.3). Questo aspetto della stadiazione viene definito con la resezione trans-uretrale o con l'endoscopia ureterale. Per la stadiazione di malattia, è pratica clinica il completamento dell'esame con le scansioni del torace.

La **risonanza magnetica** fornisce informazioni e livelli di accuratezza sostanzialmente sovrapponibili a quelli della TC. I possibili vantaggi della risonanza magnetica 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 l'invasione della muscolare e, secondo alcuni autori, a discriminare le flogosi post-chirurgiche dalla ripresa di malattia (11). È stato recentemente pubblicato un metodo standardizzato di refertazione (Vesical Imaging-Reporting and Data System, VI-RADS), che necessita di validazione (12).

Per quanto attiene all'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. Benché 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.

Nella stadiazione delle neoplasie uroteliali la **PET-TC con FDG** non è un'indagine da utilizzare di routine nella pratica clinica (non dimostrazione di clinical utility) (13).

## **2.4 Diagnostica endoscopica**

### ***Uretrocistoscopia***

L'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 deve essere riportata un'accurata descrizione di: posizione, dimensioni, numero e aspetto (papillare o solido) delle neoplasie vescicali riscontrate, così come di eventuali anomalie di aspetto della mucosa vescicale. È consigliabile impiegare una mappa vescicale con indicazione di sede e dimensioni delle lesioni riscontrate. Nel sospetto di carcinoma uroteliale *in situ*, associare citologia urinaria da concomitante lavaggio vescicale (14).

### ***Uretrocistoscopia a fluorescenza***

La cistoscopia fotodinamica con acido hexaminolevulinico 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 piatte rispetto alla cistoscopia standard a luce bianca (15). I limiti principali della metodica sono rappresentati da consistente tasso di falsi positivi e costi elevati (farmaco ed equipaggiamento tecnico).

### ***Ureteroscopia selettiva con biopsia***

La ureteroscopia selettiva in genere segue una URO-TC che evidenzia lesioni sospette a livello dell'alta via escretrice. Durante la procedura è possibile eseguire una biopsia e/o un lavaggio per esame

citologico. Se indicato, nella stessa sede è possibile eseguire un'ablazione laser della lesione riscontrata previo prelievo bioptico.

### ***Cistoscopia in narrow-band imaging***

Alcuni studi ne hanno documentato un aumentato *detection rate* (rispetto alla cistoscopia standard a 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 o TUR-BT***

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

## **2.5 Stadiazione e grading**

In considerazione della netta differenza in termini prognostici e terapeutici, la **stadiazione clinico-patologica** 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) e neoplasie con invasione della tonaca muscolare o superamento della stessa (stadi T2-T4 sec. TNM). Tuttavia, quando nel referto istologico riscontriamo il termine “invasivo”, l'anatomopatologo si riferisce all'invasione della lamina propria o del connettivo sottoepiteliale, per cui si sta parlando di T1. La classificazione TNM 2002 è stata aggiornata nel 2009 con variazioni relative allo status linfonodale (18-19), mentre nel 2017 la pubblicazione da parte dell'AJCC del TNM VIII edizione non ha comportato sostanziali modifiche (vedi **tabella 2.3**) (20). Maggiore attenzione è stata posta nei confronti dei carcinomi insorti su diverticolo (circa il 2% dei carcinomi uroteliali vescicali) (21): poiché non rivestite da muscolatura propria, queste lesioni sono stadiate come pT1 o come pT3 (20).

Per il grading delle neoplasie vescicali, la vecchia classificazione della WHO (1973) prevedeva 3 categorie: G1, G2, G3; si è aggiunta la classificazione della WHO 2004 confermata nella sua successiva e recente versione del 2022, che propone 2 categorie: basso grado e alto grado. Il basso grado comprende il G1 e parte del G2 (WHO, 1973), mentre l'alto grado parte del G2 e il G3 (WHO, 1973). Si consiglia nel refertare le neoplasie vescicali l'utilizzo di entrambi i sistemi classificativi per una più adeguata stratificazione del rischio di recidiva e progressione di malattia (22).

Tabella 2.3: 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 perivescicale
T3b	Infiltrazione macroscopica del grasso perivescicale
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 2 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 escrettrice

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

<b>T3</b>	(Pelvi renale) Invasione oltre la muscolare nel grasso peripelvico o nel parenchima renale (Uretere) Invasione oltre la muscolare nel grasso periureterale
<b>T4</b>	Invasione degli organi adiacenti o attraverso il rene nel grasso perinefrico

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

<b>M - Metastasi a distanza</b>	
<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	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 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 (23-24) (vedi **tabella 2.4**).

**Tabella 2.4: Differenze nella definizione del *grading* tra classificazione WHO 1973 e 2004/2016**

<b>WHO/AFIP 1973</b>	<b>WHO 2004 e WHO 2016</b>
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

La più recente classificazione WHO 2022 (V edizione) mantiene questa distinzione in carcinoma uroteliale invasivo di basso (molto rara) ed alto grado, ma classifica i carcinomi uroteliali invasivi non più in base alla morfologia d'organo, ma in base alla linea tumorale di differenziazione (25). Fanno eccezione quelle entità rare come i tumori che originano da residui d'uraco, quelli insorti su diverticolo

o dalle ghiandole uretrali accessorie. Nella più recente classificazione 2022 è raccomandato di inserire in caso di papilloma, PUNLMP o carcinoma uroteliale non invasivo, il termine “invertito” quando questo pattern istologico è predominante, per differenziarlo dal pattern in cui predomina l’invasione della lamina propria.

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 una quota da 1/3 alla metà dei casi viene ricondotta a G2 e il resto a G3 (25-27), con una più accurata definizione prognostica.

In caso di chemioterapia neoadiuvante è necessario utilizzare la dicitura ypTNM (International Collaboration on Cancer Reporting) (27). È importante segnalare la risposta completa, ovvero ypT0N0 dopo NAC e cistectomia, poiché risulta associata a migliore prognosi (28-29).

## Bibliografia

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. *Urol.* 2005; 66(Suppl 1):35-63.
4. Vanden Bussche CJ, Rosenthal D, Olson MT. Adequacy in voided urine cytology specimens: the role of volume and repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2016; 124:174-80.
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; 22(5):328-34.
9. Amis ES. Epitaph for urogram radiology (3). 1999; 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):1670-86.
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. *Am J Roentgenol.* 2003; 180(4):1045-54.
12. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol.* 2018; 74(3):294-306.
13. Woo S, Suh 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.
14. Huang L, Kong Q, Liu Z, et al. The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis. *Radiol.* 2018; 286:502-11.
15. Kołodziej A, Krajewski W, Matuszewski M, 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. *Urol.* 2007; 69(4):675-9.

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*. 6<sup>th</sup> Edition. New York: Wiley-Liss, 2002; 199-202.
19. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*, 7<sup>th</sup> 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 Eble J et al. Lyon: IARC, 2004.
22. Paner GP, Kamat A, Netto GJ, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on current issues in bladder cancer. Working Group 2. *Am J Pathol.* 2024; 48:e11-e23.
23. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Edited by Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. Lyon: IARC, 2016.
24. 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.
25. 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; 115(2):267-73.
26. 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.
27. Comp erat E, Srigley JR, Brimo F, et al. Dataset for the reporting of carcinoma of the bladder-cystectomy, cystoprostatectomy and diverticulectomy specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Virchows Arch.* 2020; 476:521.
28. Magers MJ, Kaimakliotis HZ, Barboza MP, et al. Clinicopathological characteristics of ypT0N0 urothelial carcinoma following neoadjuvant chemotherapy and cystectomy. *J Clin Pathol.* 2019; 72:550.
29. Martini A, Jia R, Ferket BS, et al. Tumor downstaging as an intermediate endpoint to assess the activity of neoadjuvant systemic therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer.* 2019; 125:3155.

### 3. Anatomia patologica

Il carcinoma a cellule uroteliali (la passata definizione di carcinoma a cellule transizionali è oggi scoraggiata) è il più comune (>90%) tipo istologico di neoplasia delle vie urinarie e si suddivide *in primis* in neoplasia non muscolo-invasiva (non invasione della tonaca muscolare propria) e neoplasia muscolo-invasiva. 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-invasive (Ta – Tis – T1)**

**Ta:** sono neoplasie dotate di architettura papillare, vengono sottoposte a una gradazione cito-architetturale in base alla quale sono così classificate (3-5):

- **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 prive di capacità di dedifferenziazione e di acquisizione della capacità di infiltrazione (progressione nel 4% dei casi).
- **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 del 30%.

Questo *grading* si riferisce alla classificazione WHO 2016, riprende il precedente ed è ampiamente adottato a livello ufficiale internazionale (6-7). È tuttavia appropriato che il referto possa essere integrato con la classificazione G1-G3 (8).

**Carcinoma *in situ* o CIS:** il CIS è per definizione privo di architettura papillare e di alto grado, multifocale, composta da cellule citologicamente maligne e spesso non coese e non può essere eradicato con la resezione endoscopica trans-uretrale. Inoltre, nel 90% dei casi il CIS si osserva in associazione,

contemporanea o successiva, a neoplasie uroteliali papillari e/o invasive, alle quali la co-presenza di CIS conferisce maggiori capacità di progressione (9). 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 TNM 2017 (VIII edizione) sottolinea l'opportunità di riportare nel 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, tuttavia la classificazione WHO 2022 suggerisce che ogni carcinoma uroteliale invasivo deve essere classificato attraverso il grading (10). I dati presenti in letteratura mostrano che i tumori invasivi pT1 a basso grado presentano un esito più favorevole rispetto ai carcinomi pT1 ad alto grado. Inoltre, 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 nel referto e che sono spesso presenti in forma combinata al carcinoma uroteliale convenzionale.

### ***Neoplasie uroteliali muscolo-invasive (stadio $\geq T2$ )***

Si definisce carcinoma uroteliale muscolo-invasivo una neoplasia che infiltra (pT2) o supera (pT3-4) la parete muscolare della vescica (muscolo detrusore). L'identificazione di un carcinoma uroteliale muscolo-invasivo richiede un'adeguata resezione trans-uretrale della lesione ed eventuale ripetizione della stessa procedura a scopo stadiativo (vedi in merito il QUESITO 1).

Analizzando il materiale istologico di una resezione endoscopica, il patologo deve sempre riportare nel referto la **presenza/assenza di muscolo detrusore nel materiale inviato**. In sua assenza è opportuno definire il caso come Tx e ripetere l'esame endoscopico. Il carcinoma uroteliale muscolo-invasivo presenta sempre un grado elevato, pertanto il grading non presenta valore prognostico in questi casi.

Le neoplasie delle vie urinarie, secondo la classificazione WHO 2022, sono suddivise in primis in base alla linea tumorale di differenziazione. Dunque, distingueremo **carcinomi uroteliali, carcinomi squamosi e ghiandolari o adenocarcinomi** (10).

### 3.2 Strutturazione dell'esame istologico

A seconda che si tratti di campioni provenienti dalla resezione endoscopica trans-uretrale o da cistectomia radicale, è pratica clinica che il patologo riporti nell'esame istologico una serie di informazioni di carattere micro e macroscopico con un ben preciso significato prognostico.

#### **Campioni provenienti da resezione endoscopica trans-uretrale/TUR-BT:**

1. Istotipo (uroteliale o eventuali varianti [tabella 3.1], squamoso, ghiandolare/adenocarcinoma o neuroendocrino) (10)
2. *Grading*
3. Estensione del livello d'infiltrazione
4. Presenza/assenza di muscolatura propria nel campione
5. Eventuale presenza di carcinoma *in situ*
6. Eventuale presenza di invasione linfovascolare
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 [tabella 3.1], squamoso, ghiandolare/adenocarcinoma o neuroendocrino) (10)
4. *Grading*
5. *Staging* (in caso di cistoprostatectomia radicale, accurata descrizione dell'eventuale interessamento prostatico)
6. Presenza di carcinoma *in situ*
7. Presenza di invasione linfovascolare
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

**Tabella 3.1: Principali varianti istologiche del carcinoma uroteliale**

- Carcinoma uroteliale c.d. *nested*
- 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

*NOTA: è importante precisare in quale percentuale la variante è rappresentata.*

### Bibliografia

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. Lyon: IARC, 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. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol*. 2007; 178(4 Pt 1):1201-5; discussion 1205.
4. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol*. 2004; 46(2):170-6.
5. 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.
6. TNM 2010 VII Edition. Cancer Control. Union for International Cancer Control. TNM Classification of malignant tumours.
7. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures (AFIP Atlas of tumor pathology 4<sup>th</sup> Series). Washington DC, 2004.
8. Tumours of the male genital system (AFIP Atlas of Tumor Pathology 2<sup>th</sup> Series). Washington DC, 1973.
9. 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. *Urol*. 2009; 73(6):1313-7.
10. WHO classification of tumours editorial board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France): IARC Press, 2022 (WHO classification of tumours series, 5<sup>th</sup> Edition.; vol. 8).

## 4. Trattamento della malattia vescicale non muscolo-invasiva (NMIBC)

### 4.1 Resezione endoscopica trans-uretrale o TUR-BT

La resezione endoscopica trans-uretrale, per cui in pratica clinica utilizziamo spesso l'acronimo TUR-BT (Transurethral Resection Bladder Tumor), oltre all'intento diagnostico e di stadiazione della neoplasia, rappresenta l'approccio terapeutico di primo livello per tutte le neoplasie vescicali non muscolo-invasive. L'intervento prevede, quando possibile, la rimozione completa delle lesioni, inclusi la base di impianto e i margini circostanti la base della porzione esofitica. Se correttamente eseguita, la TUR-BT consente al patologo di fornire la profondità di infiltrazione e di definirne i margini di resezione. L'esperienza del chirurgo e la qualità della TUR-BT, 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 (1-2). È consigliabile condurre l'intervento in anestesia locoregionale.

In caso di **neoplasie di dimensioni >3 cm** è pratica clinica approcciare queste lesioni mediante una 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*).

In caso di **neoplasie di dimensioni <3 cm**, la resezione *en bloc* di una singola lesione può essere adottata nelle lesioni di piccole dimensioni (<1 cm secondo le Linee guida internazionali, dopo adeguata esperienza ampliabile a 3 cm) e deve comprendere alla base fasci di muscolatura propria. Il limite dimensionale rimane legato all'estrazione del pezzo *en bloc* dallo strumento. 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 sull'estensione di malattia, 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 carcinoma *in situ*. In pazienti al primo episodio di malattia o con recidiva non muscolo-invasiva dopo TUR-BT non è pratica clinica eseguire biopsie random alla ricerca di carcinoma *in situ* 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 risultate positive per cellule tumorali maligne, in presenza di una neoplasia la cui parte esofitica non sia di aspetto papillare;
- aree fluorescenti in corso di uretrrocistoscopia con sostanze fotosensibilizzanti;
- 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 nell'uretra prostatica, dato il rischio consistente di un coinvolgimento neoplastico della mucosa uretrale o dei dotti prostatici;
- recidiva di malattia in pazienti con pregresso carcinoma *in situ* (6-9).

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

## 4.3 Categorie di rischio clinico per la malattia non muscolo-invasiva (NMIBC)

Ad oggi è pratica clinica utilizzare per la classificazione del rischio delle NMIBC la classificazione per grading WHO 2004 (riconfermata dalla WHO nel 2016), che distingue esclusivamente tra neoplasie a basso e alto rischio e che ha sostituito la classificazione WHO 1973, la quale distingueva le neoplasie uroteliali nelle categorie G1, G2, G3 (10). L'attuale classificazione distingue le neoplasie uroteliali papillari in:

- **neoplasie uroteliali papillari a basso potenziale maligno (PUNLMP);**
- **carcinomi uroteliali papillari di basso grado:** hanno un 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;

- **carcinomi uroteliali papillari di 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.

Sulla base di studi clinici di validazione del grading, la nuova classificazione (WHO 2004 e 2016) sarebbe affidabile quanto la precedente (WHO 1973) per le neoplasie di basso grado, ma meno affidabile per quelle di alto grado. È quindi consigliabile accostare alla classificazione WHO 2004 e 2016 la classificazione 1973.

Uno studio retrospettivo condotto dall'EORTC su un campione di 3401 pazienti, trattati tra il 1990 ed il 2018, ha stabilito le nuove categorie di rischio utilizzando entrambi i sistemi di classificazione WHO 1973 e WHO 2004 e 2016. Sono stati inclusi nell'analisi solo pazienti trattati con TUR-BT ± chemioterapia, mentre sono stati esclusi quelli trattati con BCG. Dall'analisi multivariata, stadio tumorale, grado WHO 1973, grado WHO 2004 e 2016, presenza di carcinoma *in situ* concomitante, numero e dimensione delle lesioni ed età erano predittori indipendenti di progressione di malattia. Sulla base di quest'analisi oggi distinguiamo 4 categorie di rischio (**tabella 4.1**).

**Tabella 4.1: Linee guida EAU: classificazione del rischio clinico (11)**

Nuove categorie di rischio	Definizione
<b>Neoplasie a basso rischio</b>	Primo riscontro, lesione solitaria, Ta G1 ≤3 cm, no CIS in pazienti con età ≤70 anni OPPURE primo riscontro, lesione solitaria, CIS assente e presenza di al massimo 1 dei fattori di rischio*
<b>Neoplasie a rischio intermedio</b>	Pazienti in cui non è stato riscontrato CIS che non rientrano nelle altre categorie di rischio
<b>Neoplasie ad alto rischio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1, G3, no CIS che non rientra nel rischio molto alto</li> <li>• Ta G3 con 2 fattori di rischio*</li> <li>• Ta G2 e T1 G1 con 3 fattori di rischio*</li> <li>• T1 G2 con 1 fattore di rischio*</li> <li>• CIS che non rientra nel rischio molto alto</li> </ul>
<b>Neoplasie a rischio molto alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ta G3, CIS, con 3 fattori di rischio*</li> <li>• T1 G2, CIS, con 2 fattori di rischio*</li> <li>• T1 G3, CIS, con 1 fattore di rischio*</li> <li>• T1 G3, no CIS con 3 fattori di rischio*</li> </ul>
*Fattori di rischio: età >70 anni; multifocalità; diametro tumorale ≥3 cm. <b>N.B. Questa classificazione non considera pazienti con ripresa di malattia dopo trattamento, varianti istologiche (micropapillare, plasmocitoidi, sarcomatoidi) e presenza di LVI.</b>	

#### **4.4 Approcci alternativi alla resezione endoscopica nelle neoplasie vescicali ricidive 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-BT. 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) (12-14). 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 1 cm di diametro massimo, nei casi di plurifocalità, alla comparsa di ematuria o di positività della citologia urinaria.

##### **4.4.2 Chemioterapia endovescicale ablativa con schema di somministrazione intensivo**

Recenti osservazioni documentano l'elevato potere ablativo della chemioterapia endovescicale somministrata con schema intensivo (un'instillazione ogni 72 ore per 2 settimane). Dato l'elevato tasso di risposte complete (fino al 70%), una sopravvivenza libera da recidiva a 12 mesi sovrapponibile a chirurgia per i pazienti in risposta completa (circa 85%) e la limitata tossicità aggiuntiva, è pratica clinica utilizzare questa procedura in pazienti con neoplasie di dimensioni <1 cm di aspetto papillifero, recidive e citologia urinaria negativa (15-17).

##### **4.4.3 Elettrofolgorazione ambulatoriale**

È 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 un'estesa utilizzazione nella pratica clinica (18-20).

#### 4.5 Re-TUR (seconda resezione endoscopica trans-uretrale)

Una revisione sistematica su 8409 pazienti con neoplasia vescicale Ta o T1HG ha confermato un 51% di rischio di persistenza di malattia e l'8% di sottostadiazione nei tumori T1. L'analisi ha inoltre mostrato un alto rischio di malattia residua in tumori Ta, sebbene questa osservazione si sia basata su un limitato numero di casi. La maggior parte delle lesioni residue è stata identificata nella sede di pregressa malattia (21). La persistenza non riconosciuta di malattia residua può compromettere l'efficacia della profilassi e impattare sulla progressione della neoplasia nel medio e lungo termine. La rimozione radicale della neoplasia va quindi perseguita in tutti i casi di neoplasia non muscolo-invasiva (Ta-T1), soprattutto se di alto grado, che siano destinati ad un trattamento conservativo.

**Quesito 1. Nei pazienti sottoposti a TUR per neoplasia uroteliale e che presentino una resezione macroscopicamente non completa (per dimensioni, numero o sede delle neoplasie), oppure assenza di tonaca muscolare propria, oppure una neoplasia in stadio T1 e/o di alto grado (non carcinoma *in situ*), 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 (*vedi Appendice I*).

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-BT (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 su 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 in quelli 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-BT ha mostrato un beneficio in termini di efficacia ed un ottimo profilo di sicurezza e quindi dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti sottoposti a TUR-BT con malattia T1 (1).

**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 outcome di una seconda TUR-BT 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-BT. 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 rispettivamente del 17% (IC95% 11,8-23), 58,2% (IC95% 50,7-65), 73,7% (IC95% 66,3-79,7) e 84,5% (IC95% 77,8-89,3) nei pazienti con T1G3 su residuo, mentre nei pazienti con carcinoma non muscolo-invasivo ma non-T1G3 o T0 su residuo erano il 36,7% (IC95% 32,8-40,6), 71,4% (IC95% 67,3-75,2), 89,8% (IC95% 86,6-92,3) e 95,7% (IC95% 93,4-97,3), rispettivamente. Dunque, la persistenza di T1G3 alla re-TUR ha un valore prognostico negativo nei pazienti con T1G3 primario trattati con BCG.

**Limiti:** Studio retrospettivo, eterogeneità nei report chirurgici e 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 dopo una prima resezione endoscopica perché T1G3, naïve

o precedentemente sottoposti a BCG per un non-T1G3. Pazienti con malattia muscolo-invasiva 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-BT 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-BT. 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-BT vs il 65,2% dei pazienti con tonaca muscolare presente (1768 su 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; IC95% 0,42-1,04; p=0,08), tempo alla progressione (HR 0,46; IC95% 0,20-1,04; p=0,08), sopravvivenza cancro-specifica (HR 0,31; IC95% 0,09-1,08; p=0,07) e sopravvivenza complessiva (HR 0,48; IC95% 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 321 pazienti sottoposti a re-TUR entro 6 settimane da diagnosi istologica di neoplasia vescicale pT1 HG, ha dimostrato che la presenza di muscolo detrusoriale (HR 1,99; p=0,02), di carcinoma *in situ* concomitante (HR 0,29; p=0,005) e la resezione *en bloc* (HR 7,71; p=0,01) sono predittori indipendenti di pT0 alla re-TUR (5). Nella revisione sistematica di Dobruch et al., 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 3 studi randomizzati e in 1 studio prospettico le differenze assolute delle percentuali di recidiva erano maggiori del 35,4% e del 28% rispettivamente dopo 2 e 3 anni di follow-up nei pazienti dopo re-TUR. Inoltre, in 2 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 vs 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% e il 17,6% dei casi dopo una prima resezione completa rispetto al 43,3% dei casi nei pazienti con malattia muscolo-invasiva (6).

**Limiti:** Numero di studi inclusi e ridotta numerosità delle casistiche.

Una metanalisi con revisione sistematica della letteratura condotta da Naselli et al. nel 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 (IC95% 0,48-0,63) e di sovrastadiazione (pT2) dello 0,1 (IC95% 0,06-0,14).

**Limiti:** 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 nella vescica è stata del 17-67% nei pazienti pTa e del 20-71% nei pT1, mentre la sovrastadiazione è stata riscontrata nello 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 soggetti sottoposti a re-TUR rispetto al 56% di coloro 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 pazienti 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.

**Limiti:** 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 et al. hanno condotto recentemente una revisione sistematica e metanalisi su 6 studi e 3257 pazienti per valutare l'impatto della re-TUR sui seguenti outcome: 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 outcome esaminati. Tuttavia, nelle analisi per sottogruppo, gli studi che riportavano coorti con tumore T1 e grading misti (alto e basso grado) la re-TUR è associata ad una migliore RFS (HR 0,56; IC95% 0,41-0,77;  $p < 0,001$ ) e PFS (HR 0,36; IC95% 0,19-0,67;  $p < 0,001$ ). Nelle stesse coorti di pazienti, la re-TUR non impattava sulla 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 era retrospettiva, con popolazioni non omogenee, con un lungo follow-up (4 anni) e con un bias rappresentato dall'effetto coorte (differenti definizioni dei pazienti a rischio durante il periodo di osservazione).

**Bilancio beneficio/danno:** 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 carcinoma *in situ*), 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%), di progressione di malattia del 29% (dal 58% al 24%) e di mortalità cancro-specifica del 14% a fronte dell'assenza di complicanze maggiori legate alla procedura (3% vs 0%). Tuttavia, tale procedura non sembra essere vantaggiosa nelle forme di basso stadio e basso grado.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti sottoposti a TUR per neoplasia uroteliale e che presentino una resezione macroscopicamente non completa, oppure T1 in assenza di tonaca muscolare propria, oppure una neoplasia in stadio T1 e/o di alto grado (non carcinoma <i>in situ</i> ), una re-TUR dovrebbe essere presa in considerazione in alternativa all'impostazione immediata di un trattamento	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 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? *Urol Oncol.* 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. *Urol Int.* 2018; 1:7-15.
4. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, 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? *Eur Urol Supplements.* 2019; 1:e778.
6. Dobruch J, Borówka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urol.* 2014; 84(4):881-5.
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. *Eur Urol Focus.* 2018; 4:558-67.
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):925-33.
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. *J Endourol.* 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-BT;
- riduzione del tasso delle recidive;
- allungamento dell'intervallo libero tra TUR-BT e recidiva;
- prevenzione della progressione della malattia.

### 4.6.1 Neoplasie vescicali a basso rischio di recidiva e progressione

**(primo riscontro, lesione solitaria, Ta G1 <3 cm, assenza di carcinoma in situ)**

**Quesito 2.** Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non muscolo-invasiva 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 (*vedi Appendice I*).

Lo studio multicentrico randomizzato prospettico di Türkeri et al. 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 alla

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; IC95% 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).

**Limiti:** Seppur considerate la multicentricità dello studio e la differente abilità chirurgica, non vi è 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 endovesicale 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 eleggibili rispetto ai 260 randomizzati, la percentuale di recidive rispetto al braccio di controllo era rispettivamente del 27,1% vs il 26,2% e nello stesso verso l'intervallo alla prima recidiva era di  $16,3 \pm 6,6$  rispetto a  $16,4 \pm 6,4$  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).

**Limiti:** Ridotto follow-up (mediana di 29 mesi) e mancanza di centralizzazione della valutazione patologica.

**Bilancio beneficio/danno:** L'instillazione intravesicale di epirubicina post-TUR risultava inefficace nei pazienti a rischio intermedio-alto.

Lo studio retrospettivo di Fukuokaya et al. 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 endovesicale 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 era il tempo alla progressione (TTP). Nei 364 pazienti (su 720 esaminati), di cui la metà sottoposti a chemioterapia endovesicale immediata e l'altra metà alla sola TUR, si osservava il 25,8% di recidive ad 1 anno per i pazienti sottoposti alla chemioterapia vs 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; IC95% 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; IC95% 0,11-3,49; p=0,58) all'analisi univariata. In relazione agli outcome 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-BT.

**Limiti:** Lo studio era retrospettivo e non randomizzato e non erano riportati i trattamenti successivi alla recidiva o alla progressione (reporting bias).

**Bilancio beneficio/danno:** La chemioterapia endovesicale con doxorubicina riduce in maniera significativa il rischio di recidiva nel carcinoma vescicale non muscolo-invasivo (3).

Lo studio di Marttila et al. (FinnBladder-6) è uno studio prospettico, randomizzato a 4 bracci di trattamento: 1 somministrazione immediata di epirubicina seguita da 5 instillazioni settimanali di BCG, seguite da 11 instillazioni mensili con BCG ed ulteriori 4 somministrazioni trimestrali di BCG; 1 somministrazione immediata di epirubicina seguita da 5 instillazioni settimanali di BCG, seguite da 11 instillazioni mensili con BCG con 1 somministrazione di BCG ad 1 anno; 1 somministrazione immediata di epirubicina seguita da 5 instillazioni settimanali di epirubicina ed IFN- $\alpha$ 2a, seguite da 11 instillazioni mensili con epirubicina ed IFN- $\alpha$ 2a ed ulteriori 4 somministrazioni trimestrali di epirubicina ed IFN- $\alpha$ 2a; 1 somministrazione immediata di epirubicina seguita da 5 instillazioni settimanali di epirubicina ed IFN- $\alpha$ 2a, seguite da 11 instillazioni mensili con epirubicina ed IFN- $\alpha$ 2a e 1 somministrazione annuale di epirubicina ed IFN- $\alpha$ 2a. 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% vs 72% (HR 0,41; IC95% 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; IC95% 0,04-0,91; p=0,04).

**Limiti:** Prolungato tempo di arruolamento, problemi nella randomizzazione.

**Bilancio beneficio/danno:** Il mantenimento con BCG ha una migliore efficacia nel prevenire la recidiva rispetto al trattamento con EPI/IFN- $\alpha$ 2a (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 era 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 nei pazienti sottoposti al trattamento adiuvante di 8 settimane, rispettivamente. Non sono state osservate differenze in termini di tossicità nei due bracci di trattamento.

**Limiti:** Studio con campione ridotto.

**Bilancio beneficio/danno:** 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% vs l'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 anatomo-patologici.

Nello studio SWOG S0337 era valutato l'impatto dell'instillazione intravesicale precoce post-TUR di gemcitabina rispetto alla soluzione salina. Dei 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% vs 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% vs 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 aveva istologia a basso rischio; non erano note le informazioni riguardo alle dimensioni della neoplasia o ai report chirurgici, ed inoltre non vi era una centralizzazione dell'analisi anatomico-patologica.

**Bilancio beneficio/danno:** 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 un'instillazione di MMC entro 24 ore dalla TUR o la stessa eseguita a 2 settimane dalla procedura, seguite 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. 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% (IC95% 24-30) con l'instillazione immediata vs il 36% (IC95% 33-39) del trattamento a 2 settimane (HR 0,73; IC95% 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% vs il 46% nei pazienti a basso rischio ( $p=0,11$ ), del 20% vs 32% nel gruppo a rischio intermedio ( $p=0,037$ ) e del 28% vs 35% nel gruppo ad alto rischio ( $p=0,007$ ).

L'incidenza degli eventi avversi non differisce in modo significativo tra i due gruppi di trattamento (instillazione immediata 25%, instillazione dilazionata 22%;  $p=0,08$ ).

**Limiti:** Le categorie di rischio erano definite in modo differente rispetto alle categorie EAU ed EORTC e la randomizzazione non era controllata.

**Bilancio beneficio/danno:** 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 ha pubblicato le raccomandazioni per la diagnosi, il trattamento e il follow-up dei 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 2 studi di fase III, randomizzati in doppio cieco vs il braccio di controllo con placebo. L'endpoint primario e quello secondario dello studio erano rispettivamente la percentuale di recidive a 2 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% vs 44,6% e 39,7% vs 46,3%), tuttavia analizzando il sottogruppo di pazienti (analisi post hoc) per i quali l'instillazione di apaziquone avveniva a  $60 \pm 30$  minuti dopo la TUR vi era rispettivamente nei 2 studi una riduzione della percentuale di recidive a 2 anni del 20,3% e 20,8%, e del 56% (HR 0,44) e 45% (HR 0,55), in relazione al tempo alla recidiva (10). Una singola instillazione post-TUR risultava ben tollerata nei pazienti Ta G1-2 ed efficace se eseguita entro  $60 \pm 30$  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 Ta o T1 e G1-2 (con assenza di carcinoma *in situ*). Sono stati inclusi nell'analisi 2548 pazienti in totale. Dai risultati emersi, la chemioterapia intravesicale a 24 ore dalla TUR prolungava l'intervallo libero da recidiva del 38% (HR 0,62; IC95% 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 con 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:** Alto rischio di bias in 12 su 13 studi (performance bias in 12 studi, detection bias in 9 e attrition bias in 2).

**Bilancio beneficio/danno:** L'instillazione immediata di chemioterapia dopo TUR riduce l'intervallo libero da malattia e le recidive precoci (11).

La revisione sistematica di Shelley et al. 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% vs 39%) o di sopravvivenza senza recidiva (HR 0,95; IC95% 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% vs 0,8%). Uno studio randomizzato di confronto tra gemcitabina e mitomicina C riportava una minore percentuale di recidive (28% vs 39%), di progressione (11% vs 18%) a favore della gemcitabina, senza raggiungere la significatività statistica ma con un profilo di tossicità favorevole (38,8% vs 72,2%).

**Limiti:** 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; IC95% 0,49-0,75;  $p < 0,0001$ ). Tale beneficio è stato osservato sia nel sottogruppo di pazienti 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  $\geq 5$ . 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.

**Limiti:** In nessuno studio erano riportati i dati sulle terapie successive; in soli 7 studi era possibile confrontare i dati sulla progressione e in 5 quelli sulla sopravvivenza.

**Bilancio beneficio/danno:** 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  $\geq 5$  (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 è dimostrata egualmente efficace nella riduzione del tasso di recidiva: pirarubicina (HR 0,31; IC95%; 0,17-0,56), epirubicina (HR 0,62; IC95%; 0,52-0,74), MMC (HR 0,4; IC95%; 0,23-0,68). Inoltre, la network metanalisi bayesiana (confronto indiretto) ha dimostrato che l'epirubicina (HR 0,60; IC95% 0,37-0,68), la MMC (HR 0,44; IC95% 0,2-0,68) e la pirarubicina (HR 0,31; IC95% 0,10-0,92) erano associate ad una maggiore sopravvivenza libera da recidiva rispetto ai controlli (non la gemcitabina e il 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 è associata ad un aumento della sopravvivenza libera da recidiva nelle forme non muscolo-invasive, ma soltanto la pirarubicina riduce la progressione di malattia (14).

**Bilancio beneficio/danno:** Dalla valutazione delle evidenze disponibili una singola instillazione endovesicale con chemioterapico entro le prime 24 ore dalla TUR in pazienti con neoplasia non muscolo-invasiva, 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).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non muscolo-invasiva 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
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 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. *Urol Int.* 2010; 85(3):261-5.
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. *Urol Oncol.* 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- $\alpha$ 2a in reducing recurrence of non-muscle-invasive bladder carcinoma: FinnBladder-6 Study. *FinnBladder Group. Eur Urol.* 2016; 70(2):341-7.
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. *J Clin Oncol.* 2017; Supplement 1.
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;5295-9.
7. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, 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.* 2018; 319(18):1880-8.
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. *Eur Urol.* 2018; 73:226-32.
9. Matulay JT, Soloway M, Witjes JA, et al. Risk-adapted management of low-grade bladder tumours: recommendations from the International Bladder Cancer Group (IBCG). *BJU Int.* 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):421-30.
12. Shelley MD, Jones G, Cleves A, et al. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int.* 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. *Eur Urol. 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; 29:45479-88.

#### **4.6.2 Neoplasie vescicali a rischio intermedio (assenza di carcinoma in situ, recidiva/plurifocale, pTa G1 >3 cm o G2 o pT1 G1/2)**

**Quesito 3.** Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non muscolo-invasiva 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 (*vedi Appendice I*).

Una recente revisione sistematica e network metanalisi 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 metanalisi ha incluso pazienti Ta e T1 con/senza carcinoma *in situ* associato, che avevano ricevuto almeno 2 somministrazioni del farmaco avendo come outcome il tasso di recidiva e di progressione patologicamente confermato. La network metanalisi 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 metanalisi, 3 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 interferone (IFN- $\alpha$  e INF- $\gamma$ ) in pazienti T1 recidivi ha documentato un tasso di recidive superiore (69,4%) dopo INF rispetto al BCG (39,3%) (1).

**Limiti:** La maggioranza degli studi coinvolti è gravata 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 a rischio intermedio/alto promossa dalla Cochrane Library è stata oggetto di recente pubblicazione. Ha incluso 12 trial 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; IC95% 0,71-1,09). Il BCG, tuttavia, non si è dimostrato in grado di ridurre in misura significativa la progressione di malattia (HR 0,96; IC95% 1,26) e il rischio di morte per ogni causa a 5 anni (HR 0,97; IC95% 1,20).

**Limiti:** Sono stati condotti 6 studi negli anni '90 in assenza di definiti standard di qualità metodologica, con mancata definizione della presenza di carcinoma *in situ* 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 Elsayw 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-invasivo a rischio intermedio-alto. Gli endpoint primari dello studio erano la recidiva, la 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 ( $16,3 \pm 6,6$  vs  $16,4 \pm 6,4$  mesi) o percentuale di progressione a malattia muscolo-invasiva (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.

**Limiti:** Follow-up ridotto (29 mesi) e variabilità dei report patologici. L'instillazione immediata dell'epirubicina dopo TUR è inefficace nei pazienti con malattia non muscolo-invasiva a rischio intermedio-alto; inoltre non prolunga né il tempo alla recidiva e/o progressione né il numero di recidive. 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 il 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:** Campione ridotto.

**Bilancio beneficio/danno:** 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 et al. (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 trial: RR 0,56; IC95% 0,43-0,71) e progressione (4 trial: RR 0,39; IC95% 0,24-0,64). Anche la somministrazione di MMC, doxorubicina, epirubicina e thiotepa si associava 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; IC95% 0,81-1,11), ma il BCG era associato ad una riduzione del rischio di recidiva nel sottogruppo di pazienti che eseguivano la terapia di mantenimento (RR 0,79; IC95% 0,71-0,87). Inoltre, con il BCG il rischio di recidive era inferiore rispetto a doxorubicina, epirubicina, interferon- $\alpha$ 2a, BCG più 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:** Eterogeneità degli studi inclusi in termini di categorie di rischio e varietà delle schede di somministrazione dei farmaci.

**Bilancio beneficio/danno:** Il BCG è l'unico trattamento in grado di ridurre il rischio di progressione vs la sola TUR.

Una metanalisi di 6 studi randomizzati di Jiang et al. 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 metanalisi. È 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; IC95% 0,38-0,75; p=0,001).

**Limiti:** Campione limitato, eterogeneità nei trattamenti utilizzati. Soltanto 3 studi riportavano la PFS, Uno studio non era in cieco.

**Bilancio beneficio/danno:** Il BCG era superiore alla mitomicina C nei pazienti con malattia non muscolo-invasiva dopo TUR.

Una revisione della letteratura (7) di Tabayoyong et al. 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) vs lo stesso trattamento con il mantenimento con schedule di differente durata (comprese fra 3 mesi e 3 anni; la più frequente di 1 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.

**Limiti:** 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.

**Bilancio beneficio/danno:** 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-invasiva 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non muscolo-invasiva di basso grado, ad alto rischio di recidiva e basso rischio di progressione, può essere presa in considerazione una terapia endovesicale con BCG della durata non inferiore ai 12 mesi, rispetto ad una chemioterapia endovesicale	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Bibliografia quesito 3**

1. Lu JL, Xia QD, Lu YH, 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 Med.* 2020; 9(21):7800-9.
2. Schmidt S, Kunath F, Coles B, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 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. *Urol Oncol.* 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. *J Clin Oncol.* 2017; 35(15 Suppl 1).
5. Chou R, Selph S, Buckley DI, et al. Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2017; 197(5):1189-99.
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):2751-6.
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(4):512-21.

**Quesito 4. Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non muscolo-invasiva 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 (*vedi Appendice 1*).

Un trial 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, sia la durata del mantenimento con BCG di 1 anno vs 3 anni. L'intervallo senza malattia con la dose ridotta ed il mantenimento ad 1 anno erano inferiori (HR 0,75; IC95% 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 3 anni era associato ad una riduzione delle recidive (HR 1,61; IC95% 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.

**Limiti:** Nello studio non erano riportati i dati sulla procedura della TUR e della re-TUR e la classificazione dei gruppi di rischio non era omogenea (1).

**Bilancio beneficio/danno:** I pazienti a rischio intermedio dovrebbero essere trattati con BCG a dose piena per 1 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 1/3 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 3 somministrazioni settimanali con 1/3 di dose di BCG a 3 e 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi, mentre il secondo gruppo eseguiva 2 somministrazioni settimanali con 1/3 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% dei casi rispetto al 23,9% durante il primo anno, mentre a 36 mesi erano dello 0,8% vs 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 endpoint principali. In particolare, la DFI era simile nei due bracci (HR 0,83; IC95% 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% vs il 19,5% con una simile TTP (HR 0,79; IC95% 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.

**Bilancio beneficio/danno:** L'induzione con BCG seguita dal mantenimento trimestrale per 3 anni non migliora gli outcome nei pazienti ad alto rischio.

Lo studio NIMBUS valutava la non inferiorità di un minor numero d'instillazioni di BCG vs la terapia standard (6 somministrazioni settimanali di BCG come induzione seguita da 3 settimane di mantenimento a 3,6 e 12 mesi). Il trattamento sperimentale prevedeva l'induzione alla 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> settimana ed era seguita da 2 settimane di mantenimento (1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> settimana) al 3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> 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 su 175 vs 46 su 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 anatomico-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 3 somministrazioni settimanali al 3<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> 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% vs 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<sup>o</sup>, 6<sup>o</sup> mese e successivamente ogni 6 mesi per 3 anni), mentre nel gruppo B il mantenimento prevedeva 12 somministrazioni mensili di BCG. La percentuale di recidive (15,2% vs 16,1%) e di progressione non differiva in maniera significativa fra i due gruppi. Lo schema di

mantenimento mensile per 1 anno non era quindi differente rispetto allo schema SWOG in termini di efficacia (6).

La revisione sistematica e metanalisi di Houghton et al. 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 endpoint 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; IC95% 0,79-1,09; p=0,32) o della progressione (RR 0,88; IC95% 0,61-1,27; p=0,5). Il rischio di recidiva (RR 0,75; IC95% 0,61-0,92; p=0,006) e di progressione (RR 0,45; IC95% 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.

**Bilancio benefico/danno:** Il trattamento adiuvante con BCG seguito dal mantenimento rappresenta il trattamento più appropriato nei pazienti ad alto rischio di recidiva post-TUR.

La metanalisi di Zhu et al. 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 vs la sola terapia d'induzione (HR 0,516; IC95% 0,425-0,627; p <0,0001), così come la sopravvivenza libera da progressione (HR 0,740; IC95% 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; IC95% 0,411-0,646; p <0,0001; PFS: HR 0,722; IC95% 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).

**Bilancio beneficio/danno:** 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 metanalisi di Huang et al., condotta su 1951 pazienti in 9 studi randomizzati su 366 esaminati, confrontava il trattamento d'induzione con BCG vs 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; IC95% 0,45-0,85) e della progressione del 25% (HR 0,75; IC95% 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 1 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 (1 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 metanalisi (10). La sopravvivenza libera da recidiva con la sola terapia d'induzione risultava peggiore (RFS: HR 1,33; IC95% 1,17-1,5) rispetto al mantenimento negli 8 studi esaminati, mentre gli endpoint 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 outcome (le differenti tecniche chirurgiche, le dimensioni della neoplasia, la citologia urinaria positiva).

**Bilancio beneficio/danno:** 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 metanalisi di Chen et al. 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 metanalisi dimostra che, dopo TUR, l'induzione di BCG seguita dal mantenimento con BCG può ridurre il rischio di recidiva del

21% (RR 0,79; IC95% 0,70-0,89;  $p < 0,0001$ ) e prolungare la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) del 33% (HR 0,67; IC95% 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 outcome), reporting bias in 1 studio.

**Bilancio beneficio/danno:** 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 metanalisi 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 (OR 0,51; IC95% 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 (OR 0,90; IC95% 0,39-2,11 rispetto a OR 0,96; IC95% 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 endpoint, ridotta numerosità delle casistiche (12).

**Bilancio beneficio/danno:** Dalle evidenze analizzate, nei pazienti con neoplasia non muscolo-invasiva 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% vs 7,8%).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non muscolo-invasiva 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
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

#### Bibliografia quesito 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; 63:462-72.
2. Nouhaud FX, 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):335-40.
3. Martínez-Piñero L, Portillo JA, Fernández JM, 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. *Eur Urol.* 2015; 68(2):256-62.
4. Grimm MO, Van der Heijden AG, 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". *Eur Urol.* 2020; 78(5):690-8.
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. *Urol Ann.* 2020; 12(4):360-5.
6. Gupta NK, Sarkar D, Pal DK. 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. *Urol Ann.* 2020; 12(2):116-21.
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):977-83.
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):1379-87.
10. Quan Y, Jeong CW, Kwak C, et al. Dose, duration and strain of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *Med (United States).* 2017; 96(42):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; 52:248-57.
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. *Eur Urol Focus.* 2022; 8(2):447-56.

#### **4.6.4 Neoplasie vescicali ad alto rischio, alto tasso di recidive ed elevato tasso di progressione (recidiva/plurifocale pTa-T1 G3 e/o presenza di carcinoma in situ associato e/o presenza di invasione linfovaskolare e/o positività dell'uretra prostatica)**

Per neoplasie con queste caratteristiche cliniche è pratica clinica 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 (22-23).

#### 4.7 Recidiva dopo terapia endovesicale con BCG

È pratica clinica eseguire un ulteriore ciclo di BCG nei casi di inadeguata esposizione, vale a dire nei casi di riscontro di Ta G3 o carcinoma *in situ* a 3 mesi dall'avvio del BCG\*\*.

Il riscontro di una recidiva di basso grado non è da considerare un fallimento della terapia con BCG.

Si considerano fallimenti del trattamento con BCG (**BCG “unresponsive”**), in cui riproporre il BCG non darebbe nessun beneficio, i casi in cui il paziente sia stato sottoposto ad una dose adeguata di BCG (completati almeno 5 delle 6 dosi della prima induzione e 2 delle 6 dosi della seconda induzione oppure 2 delle 3 dosi di mantenimento) e presenta le seguenti caratteristiche clinico-istologiche:

- presenza documentata di malattia T1 di alto grado a 3 mesi di terapia con BCG (**refrattarietà a BCG**);
- presenza documentata di malattia Ta di alto grado dopo 3 mesi di terapia con BCG e a 6 mesi con ciclo addizionale di BCG\*\* oppure durante il mantenimento (**refrattarietà a BCG**);
- presenza documentata di carcinoma *in situ* dopo 3 mesi di terapia con BCG e a 6 mesi dopo re-induzione\*\* (**refrattarietà a BCG**);
- presenza documentata di malattia T1/Ta di alto grado entro i 6 mesi dal termine del BCG oppure riscontro di carcinoma *in situ* entro i 12 mesi dal termine del BCG (**resistenza a BCG**).

\*\* Nei pazienti con neoplasia documentata a 3 mesi, è pratica clinica eseguire un ciclo addizionale di induzione di BCG poiché si è dimostrato in grado di ottenere una risposta completa in oltre il 50% dei casi (24).

**Quesito 5. Nei pazienti con neoplasia non muscolo-invasiva ad alto grado sottoposti a TUR-BT, trattati con BCG e dichiarati refrattari o resistenti 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 (*vedi Appendice I*).

Una recentissima revisione sistematica della letteratura di Kamat 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 metanalisi 23 trial (17 dei quali single arm, 19 di fase II e III e 4 randomizzati di confronto tra BCG e chemioterapia o tra BCG e termo-chemioterapia). Endpoint dello studio erano 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%, IC 16-32%) nei pazienti pretrattati con due o più cicli di BCG rispetto a quelli trattati con un solo ciclo (36%, IC 25-47%) e un tasso di progressione più elevato negli studi che includevano oltre il 50% dei pazienti con carcinoma *in situ* puro o concomitante a T1 (1).

**Limiti:** 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.

**Bilancio beneficio/danno:** Pur in presenza di effetti collaterali ridotti, i trattamenti conservativi riportano un tasso di progressione elevata particolarmente nei pazienti già pre-trattati con 2 cicli di BCG o con carcinoma *in situ* refrattario.

Una seconda recente revisione sistematica della letteratura di Li et al. ha incluso 42 studi riguardanti 24 diverse opzioni di trattamento conservativo somministrate ad un totale di 2254 pazienti con neoplasia T1, alto grado in fallimento dopo BCG. Endpoint principale dello studio era 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 e 24 mesi). Anche in termini di progressione di malattia, la presenza del carcinoma *in situ* 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:** Eterogeneità nella definizione dei pazienti con 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 metanalisi 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:** Valutazione retrospettiva con numerosi centri coinvolti con differente volume e chirurgica, carente informazione sullo stadio clinico della malattia, diversa definizione del grading ed eterogeneità delle schede di somministrazione del bCG.

L'impatto prognostico negativo di fattori clinici quali la presenza di carcinoma *in situ*, 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:** Revisione solo descrittiva senza metanalisi; 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.

Lo studio di Yates et al. riporta risultati a favore della somministrazione di chemioterapici in modalità device-assisted (EMDA, termo-chemioterapia, 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:** Assenza di una metanalisi; 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 2451 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 sottoposti 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 carcinoma *in situ*, delle dimensioni (>3 cm) e della multifocalità in termini di sopravvivenza cancro-specifica (6).

**Limiti:** Retrospettivo, eterogeneo per la definizione di pazienti BCG-failure e del tempo tra identificazione dei fattori di rischio e cistectomia.

**Bilancio beneficio/danno:** In presenza di carcinoma *in situ*, 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 et al., che ha incluso complessivamente 349 pazienti in un ampio intervallo temporale (1990-2010), si è posto come endpoint 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:** Retrospectivo su un periodo temporale molto lungo; incompleta descrizione delle caratteristiche cliniche delle neoplasie; limitato numero di pazienti correttamente stadiati con seconda TUR-BT. 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 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:** Retrospectivo, 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 e 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 et al. a nome dell'EAU Urothelial Cancer Working party. I pazienti con carcinoma *in situ* 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 malattia 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).

**Bilancio beneficio/danno:** 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 carcinoma *in situ*, invasione linfovaskolare e 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con neoplasia non muscolo-invasiva ad alto grado sottoposti a TUR, trattati con BCG e dichiarati refrattari o resistenti al trattamento endovesicale con BCG la cistectomia radicale può essere presa in considerazione	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 5

- 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; 3(3):318-40.
- 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; 78(3):387-99.
- Wang EYH, 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. *Scand J Urol.* 2021; 55(1):46-52.
- 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):279-89.
- 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):415-22.
- 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):1775-81.
- 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):1471-7.
- 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):5450-9.
- Oughton JB, Poada 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).
- 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):101-7.

#### 4.8 Terapia del carcinoma *in situ*

La documentazione istologica di un carcinoma *in situ* in associazione a tumori Ta/T1 costituisce un fattore prognostico negativo per recidiva e per progressione. Per il carcinoma *in situ* concomitante a lesioni esofitiche valgono quindi le stesse indicazioni formulate per le neoplasie ad alto rischio. Una metanalisi 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 (25). Valutazioni retrospettive relative a pazienti con carcinoma *in situ* 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 (26-27). Fino al 50% dei pazienti trattati con BCG, tuttavia, è destinato a sviluppare una recidiva ad alto rischio di progressione.

#### Bibliografia capitolo 4

1. Anderson C, Weber R, Patel D, et al. A 10-item checklist improves reporting of critical procedural elements during transurethral resection of bladder tumor. *J Urol*. 2016; 196:1014.
2. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. EORTC genito-urinary tract cancer collaborative group. Variability in the recurrence rate at first follow up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of a seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002; 41:523-31.
3. Hurler R, Lazzeri M, Colombo P, et al. "En bloc" resection of nonmuscle invasive bladder cancer: a prospective single-center study. *Oncol*. 2016; 90:126-30.
4. Kramer MW, Altieri V, Hurler R, et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *EU Focus*. 2017; 3:567-76.
5. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol*. 1999; 35(4):267-71.
6. Mariappan P, Rai B, El-Mokadem I, et al. Real-life experience: early recurrence. Real-life experience: early recurrence with hexvix photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of bladder tumour vs good-quality white light TURBT in new non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol*. 2015; 86(2):327-31.
7. Rink M, Babjuk M, Catto JW, et al. Hexyl aminolevulinat-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *Eur Urol*. 2013; 64(4):624-38.
8. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinat photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2013; 112(8):1096-104.
9. Gakis G, Fahmy O. Systematic review and meta-analysis on the impact of hexaminolevulinat- versus white-light guided transurethral bladder tumor resection on progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer*. 2016; 2(3):293-300.
10. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 classification systems for grade: an update from the EAU NMIBC guidelines panel. *Eur Urol*. 2021; 480.
11. EAU Guidelines 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer/related-content>

12. Hurle R, Pasini L, Lazzeri M, et al. Active surveillance for low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: mid-term results from the Bladder cancer Italian Active Surveillance (BIAS) project. *BJU Int.* 2016; 118(6):935-9.
13. Hernández V, Llorente C, de la Peña E, et al. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol.* 2016; 34(4):165.
14. Hurle (JU 2018). doi: 10.1016/j.juro.2017.08.091
15. Colombo R, Rocchini L, Suardi N, et al. Neoadjuvant short-term intensive intravesical mitomycin C regimen compared with weekly schedule for low-grade recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: preliminary results of a randomised phase 2 study. *Eur Urol.* 2012; 62(5):797-802.
16. Decaestecker K, Lumen N, Ringoir A, et al. Ablative intravesical chemotherapy for small recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective study. *Urol Int.* 2016; 96(1):14-9.
17. Mostafid (studio Caliber). *BJU Int.* 2020; 125(6):817-26.
18. Green DA, Rink M, Cha EK, et al. Cost-effective treatment of low-risk carcinoma not invading bladder muscle. *BJU Int.* 2013; 111(3 Pt B):E78-84.
19. Al Awamlh BAH, Lee R, Chugtai B, et al. A cost-effectiveness analysis of management of low-risk non-muscle-invasive bladder cancer using office-based fulguration. *Urol.* 2015; 85(2):381-6.
20. Wong KA, Zisengwe G, Athanasiou T, et al. Outpatient laser ablation of non-muscle-invasive bladder cancer: is it safe, tolerable and cost-effective? *BJU Int.* 2013; 112(5):561-7.
21. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, et al. Repeat transurethral resection in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2018; 73:925.
22. Fradet Y, Aprikian A, Dranitsaris G, et al. Does prolonging the time to bladder cancer surgery affect long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urol.* 2006; 13 (Suppl 3):37-47.
23. Witjes JA, Lebrecht T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2017; 71, 3, 46.
24. Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA. Bacillus calmette-guérin (BCG) treatment failures in non muscle invasive bladder cancer: what truly constitutes unresponsive disease. *Bladder Cancer.* 2015; 1(2):105-16.
25. 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; 173(2):405-9.
26. Griffiths TRL, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol.* 2002; 167(6):2408-12.
27. 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; 15(4):309-13.

## 5. Trattamento delle neoplasie dell'alta via escretrice (o *Upper Tract Urothelial Carcinoma, UTUC*)

### 5.1 Definizione prognostica delle neoplasie dell'alta via escretrice

Le neoplasie uroteliali dell'alta via escretrice sono forme rare, rappresentando meno del 10% di tutte le forme uroteliali. Il 60% circa dei casi è diagnosticato in fase muscolo-invasiva o localmente avanzata, mentre il 7% circa già in fase metastatica.

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 (**tabella 5.1**) (1-2). La maggior parte delle neoplasie dell'alta via escretrice presenta una prognosi sfavorevole con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 70% circa per le forme muscolo-invasive organo-confinata e del 44% per quelle localmente avanzate.

**Tabella 5.1: Fattori prognostici del carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice**

<b>Fattori prognostici negativi del carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice da valutare pre- e post-operatoriamente:</b>
<b>PRE-OPERATORI</b>
<i>Caratteristiche della malattia:</i> localizzazione all'uretere distale, dimensioni, multifocalità e presenza di idronefrosi
<i>Caratteristiche del paziente:</i> età avanzata, abitudine tabagica, comorbidità, BMI elevato, predisposizione genetica (s. di Lynch), citologia urinaria positiva
<i>Fattori laboratoristici:</i> elevato rapporto neutrofili/linfociti, basso valore di albumina
<b>POST-OPERATORI</b>
<i>Fattori istologici:</i> varianti istologiche, stadio, grado, CIS, invasione linfatica-vascolare, presenza di necrosi

### 5.2 Chirurgia dell'alta via escretrice

#### 5.2.1 Chirurgia conservativa e ureteroscopia con ablazione laser

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, in alternativa è possibile valutare una ureterosopia con ablazione laser qualora la lesione sia suscettibile di completa ablazione;
- neoplasia dell'uretere distale a basso rischio: resezione segmentaria dell'uretere con ampi margini e confezionamento di uretero-neo-cistostomia, in alternativa è possibile valutare una ureterosopia con ablazione laser qualora la lesione sia suscettibile di completa ablazione;
- neoplasia dei calici e della pelvi renale a basso rischio: nefroureterectomia, in alternativa è possibile valutare una ureterosopia con ablazione laser qualora la lesione sia suscettibile di completa ablazione.

In tumori ad **alto rischio**, invece, la chirurgia conservativa o l'ablazione laser mediante ureterosopia non hanno indicazione 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 escrettrice superiore anche nei casi a basso rischio.

### **5.2.2 Nefroureterectomia radicale**

La nefroureterectomia radicale con resezione dell'uretere distale e dell'ostio vescicale è nella pratica clinica considerata il trattamento chirurgico dei tumori dell'alta via escrettrice ad **alto rischio**, indipendentemente dalla sede della neoplasia, e nel **basso rischio** in caso di neoplasia dei calici e della pelvi renale.

**Quesito 6.** Nei pazienti affetti da neoplasia dell'alta via escrettrice e sottoposti a nefroureterectomia è raccomandabile associare anche una linfadenectomia rispetto alla sola nefroureterectomia?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (*vedi Appendice I*).

Il lavoro pubblicato da Dong et al. nel 2019 (1) ha l'obiettivo di valutare l'impatto prognostico della linfadenectomia 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 (linfadenectomia non eseguita) e 491 cNx-pN0 (pazienti sottoposti a linfadenectomia, con conferma istopatologica di N0 a prescindere dallo stadio clinico N). Per ridurre i potenziali bias di selezione

durante l'analisi comparativa degli outcome 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; IC95% 0,516-0,859;  $p=0,002$ , cN0-pNx come riferimento) e CSS (HR 0,615; IC95% 0,448-0,845;  $p=0,003$ , cN0-pNx come riferimento). Gli autori hanno inoltre eseguito un'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; IC95% 0,626-0,909;  $p=0,003$ ) e di CSS (HR 0,802; IC95% 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 al pattern e all'estensione delle linfoadenectomie eseguite, dipendenti ampiamente dalle preferenze dei chirurghi (1).

In una revisione sistematica del 2019, Duquesne et al. (2) 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), supportando il ruolo curativo della linfoadenectomia ed il valore prognostico dell'assenza certa di metastasi linfonodali. Tuttavia, la linfoadenectomia dovrebbe essere eseguita seguendo dei precisi template anatomici, sulla base della localizzazione del tumore primitivo, e dovrebbe rimuovere un minimo di 8 linfonodi, anche se la "lymph node 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 (3), 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.

**Bilancio beneficio/danno:** Dalla valutazione delle evidenze, in pazienti con neoplasie dell'alta via escretrice sottoposti a chirurgia, la linfadenectomia offre una stadiazione più accurata e outcome oncologici più favorevoli a fronte di un aumento non significativo degli eventi avversi e/o delle complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 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).
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; 5:224-41.
4. Van Doeveren T, Van der Mark M, Van Leeuwen PJ, et al. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU Int.* 2021; 128:343.

**Quesito 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 cosiddetta "pastiglia" vescicale?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (*vedi Appendice I*).

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 trans-uretrale (23,6 vs 28,7%;  $p=0,0002$ ; OR 0,77; IC95% 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 dell'escissione della cuffia vescicale (17,9 vs 21,6%;  $p=0,02$ ; OR 0,79; IC95% 0,66-0,96). I risultati di questa revisione sistematica provengono per lo più da studi retrospettivi. Inoltre, il follow-up dei vari studi analizzati è molto vario, oscillando da meno di 1 anno a più di 5 anni.

**Bilancio beneficio/danno:** 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	In pazienti affetti da neoplasie ad alto rischio dell'alta via escretrice da sottoporre a nefroureterectomia, non dovrebbero essere prese in considerazione altre opzioni chirurgiche rispetto alla contestuale asportazione della "pastiglia" vescicale	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 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; 33:263-73.

### 5.3 Chemioterapia adiuvante nei tumori localizzati dell'alta via escrettrice

Le neoplasie uroteliali dell'alta via escrettrice sono forme rare e vengono spesso diagnosticate in stadio avanzato/metastatico. La prognosi risulta peggiore rispetto alle forme uroteliali vescicali, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 40% nelle forme T3 e una bassa sopravvivenza media nelle forme T4, se trattate con la sola chirurgia. Pertanto, nel corso degli anni è stata crescente l'esigenza di indagare trattamenti aggiuntivi capaci di migliorare la prognosi di questi pazienti. Trattandosi di una neoplasia rara, gli studi a nostra disposizione sono per lo più retrospettivi e con un basso livello di evidenza. La metanalisi di Leow et al. pubblicata nel 2021 ha preso in esame 16 studi nel setting neoadiuvante e 29 studi di adiuvante. Gli autori confermano che, sebbene sia emersa una certa attività della chemioterapia platino-basata in neoadiuvante e un beneficio in termini di sopravvivenza del trattamento pre-operatorio rispetto alla sola chirurgia, la tipologia di studi in esame (studi retrospettivi o prospettici a singolo braccio) non permette di raggiungere un livello di evidenza adeguato. In merito al setting adiuvante sono stati valutati solo 2 studi prospettici randomizzati di cui solo uno di fase III. Tuttavia, il beneficio emerso in termini di efficacia rispetto alla sola chirurgia in presenza di un dato prospettico ne implementano il livello di evidenza (3).

Studi preliminari di fase II sembrano dimostrare l'efficacia di regimi a base di cisplatino in termini di risposte obiettive. I trattamenti chemioterapici a base di carboplatino in pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min sono stati indagati, ma il bassissimo arruolamento non ci permette di effettuare alcun tipo di considerazione sull'efficacia.

**Quesito 8. 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(+) è raccomandabile un trattamento adiuvante con schemi a base 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 (*vedi Appendice I*).

Il lavoro pubblicato da Birtle et al. ad aprile 2020 è l'unico studio di fase III, in aperto, randomizzato, volto a valutare l'efficacia di una chemioterapia adiuvante nel trattamento delle neoplasie dell'alta via escrettrice. Lo studio ha valutato 261 pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma uroteliale dell'alta via escrettrice, 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 derivati del platino per un totale di 4 cicli, oppure il solo follow-up. La scelta tra cisplatino o carboplatino era legata alla sola funzionalità renale (eGFR >50 ml/min). Lo studio è volto a valutare la superiorità del trattamento chemioterapico adiuvante in questo setting di pazienti in termini di *disease free survival*, come endpoint primario, *metastasis free survival* e *overall survival* come endpoint secondari.

Lo studio ha dimostrato che:

- la chemioterapia adiuvante determina un aumento della disease free survival (HR 0,45; IC95% 0,30-0,68) ad un follow-up mediano di 30,3 mesi, vantaggio che 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; IC95% 0,31-0,74);
- i pazienti sottoposti a chemioterapia hanno presentato eventi avversi di grado  $\geq 3$ , secondo CTC AE v 4.0, tra cui neutropenia (36%), piastrinopenia (10%), nausea (8%), vomito (6%), neutropenia febbrile (6%);
- 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.

Nel 2021 sono stati presentati i dati aggiornati ad un follow-up di 48,1 mesi (2). L'HR per la disease free survival risulta essere 0,51 (IC95% 0,35-0,76), mentre quella per la metastasis free survival è 0,52 (IC95% 0,36-0,77). Il trattamento chemioterapico determina una riduzione del rischio di morte del 28% (HR 0,72; IC95% 0,47-1,08), non statisticamente significativo. Non è stata evidenziata tossicità a lungo termine associata e non vi è evidenza di un peggioramento delle qualità di vita a 12 e 24 mesi associata al trattamento chemioterapico.

Il limite maggiore dello studio è che quasi tutti i pazienti arruolati non avevano ricevuto una linfoadenectomia adeguata, poiché al momento dell'arruolamento questa non era considerata parte dello

standard di cura. Inoltre, nel braccio che riceveva chemioterapia era più rappresentato lo stadio T2, mentre lo stadio T4 era più rappresentato nel braccio della sorveglianza. Lo studio presenta anche *detection e performance bias* (disegno *in aperto*) e la reale efficacia dell'utilizzo di cisplatino o carboplatino sulla sopravvivenza risulta ad oggi non chiara e meritevole di verifica. 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.

**Bilancio beneficio/danno:** Il singolo studio analizzato suggerisce che i pazienti affetti da neoplasie dell'alta via escrettrice e sottoposti ad intervento radicale, con esame istologico che depone per pT2-4 pN0-3 M0 o qualsiasi T pN1-3 M0, possono beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante con derivati del platino che riduce del 48% il rischio di sviluppare metastasi e migliora la sopravvivenza libera da malattia del 49% 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%).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	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 platino (cisplatino-gemcitabina o carboplatino-gemcitabina)	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 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):1268-77.
2. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Updated outcomes of POUT: a phase III randomized trial of peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). Meeting Abstract. 2021. Genitourinary Cancers Symposium.

### Bibliografia capitolo 5

1. Roupert M, Hupertan V, Seisen T, 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.
2. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2012; 187:845.
3. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma: a 2020 systematic review and meta-analysis, and future perspectives on systemic therapy. *Eur Urol*. 2021; 79(5):635-54.

## 6. Trattamento della malattia vescicale muscolo-invasiva (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 infiltra estesamente la prostata.

### 6.2 Trattamenti peri-operatori

#### 6.2.1 Chemioterapia neoadiuvante

La cistectomia radicale con linfadenectomia pelvica rappresenta il trattamento chirurgico standard per la cura delle neoplasie vescicali muscolo-invasive, 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%. La chemioterapia neoadiuvante (pre-operatoria) è stata sviluppata con l'obiettivo di migliorare questo risultato.

**Quesito 9.** In pazienti con malattia muscolo-invasiva (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina  $\geq 60$  mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico, è raccomandabile in prima intenzione un trattamento preoperatorio (neoadiuvante) polichemioterapico con schemi comprendenti cisplatino in alternativa alla cistectomia immediata?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 6 voci bibliografiche (*vedi Appendice I*).

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

Nel 2016 è stata pubblicata da Yin et al. una revisione sistematica e metanalisi volta a valutare l'impatto della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con malattia muscolo-invasiva ed identificare tramite un confronto indiretto il miglior regime chemioterapico da utilizzare (cisplatino/carboplatino + gemcitabina e MVAC) (1). 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; IC95% 0,79-0,96). Nell'analisi di sottogruppo, l'utilizzo di "moderni" regimi chemioterapici (cisplatino/carboplatino + gemcitabina, MVAC o CMV) è risultato associato ad una riduzione del rischio di morte del 18% (HR 0,82; IC95% 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 cisplatino/carboplatino + gemcitabina e MVAC, analizzando 13 studi per un totale di 1766 pazienti. Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di risposta patologica completa (pRC) tra i due schemi: pRC 25,7% per lo schema GC e 24,3% per MVAC (cisplatino/carboplatino + gemcitabina vs MVAC: OR 1,17; IC95% 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 sali di platino e gemcitabina determini un aumento clinicamente e statisticamente significativo del rischio di morte (HR 1,26; IC95% 1,01-1,57). Escludendo gli studi con carboplatino, lo schema cisplatino e gemcitabina rimane inferiore in termini di OS rispetto a MVAC pur perdendosi la significatività statistica (HR 1,31; IC95% 0,99-1,74).

**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 nell'analisi 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 et al., che hanno 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) (2). 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; IC95% 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; IC95% 0,44-0,99; mucosite OR 0,05; IC95% 0,01-0,17; neutropenia febbrile OR 0,20; IC95% 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). Un'ulteriore metanalisi pubblicata nel 2022 valuta il beneficio in termini di sopravvivenza della chemioterapia neoadiuvante in relazione allo stadio clinico di malattia (4). Sono stati selezionati 14 studi per la malattia cT2 (6 prospettici e 8 retrospettivi) e 13 studi per la malattia cT3-T4 (7 prospettici e 6 retrospettivi). L'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante nelle forme cT2 non sembrerebbe determinare un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza (HR 0,863; IC95% 0,727-1,025), mentre nella malattia cT3-T4 la chemioterapia neoadiuvante porta ad una riduzione del rischio di morte del 30% circa (pooled HR 0,69; IC95% 0,59-0,81) rispetto alla sola chirurgia. La metanalisi presenta però bias legati alla natura retrospettiva di molti studi, alla sola analisi di sottogruppo di trial prospettici e all'eterogeneità degli schemi chemioterapici e del numero di cicli proposti. Non risultava pertanto possibile, al momento, definire il reale impatto della chemioterapia neoadiuvante sulle forme pT2.

Nel 2021 è stato pubblicato uno studio francese di fase III (GETUG/AFU V05 VESPER) che valutava l'efficacia di un trattamento chemioterapico con schemi ddMVAC (dose dense MVAC) o GC prima e dopo la chirurgia. L'endpoint primario dello studio era la progressione libera da malattia, mentre i secondari erano la sopravvivenza, il tasso di risposte obiettive e la safety. Sono stati arruolati 500 pazienti, di questi l'88% ha ricevuto un trattamento chemioterapico neoadiuvante. La chemioterapia neoadiuvante secondo schema ddMVAC ha determinato un maggior tasso di risposte patologiche complete rispetto a GC (42% vs 36%) con una PFS a 3 anni del 64% vs 56% (HR 0,77; IC95% 0,57-

1,02), che non raggiunge però la significatività statistica. Gli eventi avversi ematologici di grado  $\geq 3$  sono stati pari al 52% nel braccio trattato con ddMVAC e del 55% nel braccio trattato con GC; la tossicità gastrointestinale invece è stata più rappresentata nel braccio GC. Solo il 60% dei pazienti nel braccio ddMVAC ha ricevuto i 6 cicli di chemioterapia previsti a fronte del solo 16% di pazienti trattati con GC che non ha terminato il trattamento con 4 cicli per tossicità. Si sottolinea che la dose intensity di cisplatino nella combinazione cisplatino-gemcitabina rappresenta il 75% della dose di cisplatino nella combinazione ddMVAC (5-6).

**Bilancio beneficio/danno:** Dalla valutazione delle evidenze disponibili si può concludere che, in pazienti con malattia muscolo-invasiva (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina  $\geq 60$  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%). I due schemi CG e ddMVAC non sono paragonabili.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con malattia muscolo-invasiva (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina $\geq 60$ mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico con cisplatino, andrebbe valutato un trattamento polichemioterapico pre-operatorio (neoadiuvante) con schemi comprendenti cisplatino	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 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. *Oncol.* 2016; 21:708-15.
2. Yu C, Hequn C, Jinbo C, et al. 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):1260-65. doi:10.4103/0973-1482.18843
3. Hamid ARAH, Ridwan FR, Parikesit D, et al. 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.
4. Liu S, Yao Y, Guan F, et al. Neoadjuvant chemotherapy for different stages of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Markers.* 2022.
5. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. VESPER Trial Investigators. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative

- chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. *Eur Urol.* 2021; 79(2):214-22.
6. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. VESPER Trial Investigators. Dose-sense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(18):2013-22.

### 6.2.2 Chemioterapia adiuvante

I pazienti sottoposti a cistectomia radicale per malattia muscolo-invasiva che non hanno ricevuto un trattamento chemioterapico neoadiuvante presentano un elevato rischio di ripresa di malattia, soprattutto negli stadi  $\geq$  pT2 e/o con 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 extravesicale 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. Tuttavia, la possibilità di complicanze post-chirurgiche ed il declino della funzionalità renale può rendere problematica la somministrazione di trattamenti comprendenti cisplatino. La variabilità di estensione della linfadenectomia costituisce inoltre un fattore confondente nell'analisi dell'efficacia dei trattamenti adiuvanti.

**Quesito 10.** In pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-invasivo 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 5 voci bibliografiche (*vedi Appendice I*).

Lo studio pubblicato da Leow et al., metanalisi del 2013 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 0,77; IC95% 0,59-0,99) e un beneficio in termini di DFS del 34% (HR 0,66; IC95% 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:** 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 et al., 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 DFS del 36% (HR 0,64; IC95% 0,49-0,85). Per la sopravvivenza sono invece stati valutati 10 studi prospettici per un totale di 1219 pazienti; il vantaggio evidenziato è pari al 21% (HR 0,79; IC95% 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 DFS ed OS. La combinazione PCG (paclitaxel-cisplatino-gemcitabina) ha dimostrato di impattare in maniera positiva su DFS 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 et al., pubblicata nel 2019, valuta 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 DFS e OS. Questa metanalisi evidenzia una riduzione del rischio di recidiva del 52% (HR 0,48; IC95% 0,39-0,60) e una riduzione del rischio di morte pari al 37% (HR 0,63; IC95% 0,48-0,83; p=0,0009), con un incremento assoluto per DFS e OS del 17% e 10% rispettivamente (3).

**Limiti:** 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 et al. pubblicato nel 2015 (4), 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 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, dose dense MVAC) 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 recidiva. Lo studio è stato chiuso precocemente e sono stati arruolati 284 pazienti dei 660 pazienti previsti. La maggior parte dei pazienti arruolati aveva 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; IC95% 0,56-1,8; p=0,13). La PFS mediana è stata di 3,11 anni per i pazienti nel braccio sperimentale e 0,99 anni per quelli nel braccio di controllo (HR 0,54; IC95% 0,4-0,73; 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%). Una tossicità epatica G3 è riportata invece nel 2-5% mentre la tossicità renale è stata prevalentemente di grado lieve (G1-G2). Per il 50% dei pazienti è stata necessaria una riduzione di dose dei farmaci chemioterapici.

**Limiti:** Limitato arruolamento (284 pazienti su 660 pianificati).

L'aggiornamento operato dall'Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group pubblicato nel 2022 ha infine incluso 10 studi randomizzati prospettici per un totale di 1183 pazienti, confermando un beneficio del trattamento chemioterapico adiuvante a base di cisplatino in termini di OS (HR 0,82; IC95% 0,70-0,96); ciò si traduce in un incremento assoluto della OS a 5 anni del 6%, che raggiunge il 9% quando corretto per età, sesso, pT, pN (HR 0,77; IC95% 0,65-0,92) (5).

**Limiti:** Un terzo dei pazienti non ha ricevuto tutti i cicli prepianificati, eterogeneità degli schemi chemioterapici utilizzati in termini di dose e numero di cicli, chiusura anticipata per scarso accrual.

**Bilancio beneficio/danno:** I risultati delle evidenze analizzate mostrano un vantaggio in termini di DFS e OS dal trattamento chemioterapico a base di cisplatino rispetto alla sola osservazione, in pazienti con

carcinoma uroteliale della vescica muscolo-invasivo 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 (e non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante). La tossicità del trattamento chemioterapico in questione è in linea con quanto si osserva nella pratica quotidiana.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	In pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-invasivo 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, può essere presa in considerazione una polichemioterapia adiuvante a base di cisplatino	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 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):81204-14.
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. *Investig Clin Urol.* 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.
5. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis collaborators group. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Eur Urol.* 2022; 81(1):50-61.

### 6.2.3 Immunoterapia adiuvante

È noto come l'avvento dell'immunoterapia abbia radicalmente modificato l'aspettativa di vita dei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico. I risultati ottenuti con gli inibitori del checkpoint immunitario nella malattia metastatica in termini di sopravvivenza e qualità di vita costituiscono il razionale per la sperimentazione di tali farmaci nel setting peri-operatorio. EMA, sulla base dei risultati dello studio CheckMate 274, ha stabilito che nivolumab in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma uroteliale muscolo-invasivo (MIUC) con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ , sottoposti a chirurgia radicale e ad alto rischio di recidiva dopo chemioterapia

neoadiuvante a base di cisplatino (stadio patologico ypT2-4a o ypN+) oppure – se non sottoposti a trattamento neoadiuvante – ineleggibili o che rifiutano la chemioterapia adiuvante a base di cisplatino (stadio patologico pT3, pT4a o pN+) (6-7). Al momento in Italia nessun trattamento adiuvante con inibitori del checkpoint immunitario è rimborsato dall'AIFA.

### 6.3 Trattamento integrato di bladder-sparing (“trimodale”)

Il trattamento chirurgico del carcinoma uroteliale muscolo-invasivo localizzato costituito dalla cistectomia radicale ha rappresentato per anni l'unica opzione terapeutica curativa per tali neoplasie. Tuttavia, sebbene la cistectomia radicale sia da considerare il trattamento di prima scelta, in casi selezionati è possibile proporre al paziente un trattamento alternativo che preveda la conservazione d'organo. Si tratta del trattamento integrato di bladder-sparing o terapia trimodale, che prevede l'utilizzo combinato di 3 interventi (TUR-BT massimale seguita da radioterapia e chemioterapia concomitante). La trimodale può essere proposta a pazienti favorevolmente selezionati che siano fortemente motivati a mantenere la vescica intatta. La costante evoluzione tecnologica in radioterapia con l'implementazione di moderne tecniche di trattamento (radioterapia ad intensità modulata statica – IMRT – o volumetrica – VMAT) ha permesso di conformare accuratamente la dose sulla vescica e sui linfonodi pelvici (8). La possibilità di disporre di moderni acceleratori lineari (LINAC) dotati di sistemi di acquisizione di immagini “on board” consente infine di effettuare un trattamento radioterapico guidato dalle immagini (IGRT) con estrema precisione, maggior risparmio degli organi sani circostanti (9) e conseguentemente minori effetti collaterali. È importante proporre questo trattamento a pazienti che siano stati sottoposti ad una TUR-BT massimale, preferibilmente per lesione singola, che non presentino idroureteronefrosi e/o infiltrazione dell'uretra prostatica, assenza di carcinoma *in situ* in vescica. Inoltre, il miglior candidato al trattamento trimodale è il paziente che non ha una storia di resezioni endoscopiche multiple per NMIBC e una vescica di buona capacità. I farmaci chemioterapici utilizzati nella pratica clinica sono cisplatino, 5-fluorouracile associato a mitomicina, e gemcitabina. Il monitoraggio della risposta avverrà con una prima cistoscopia con biopsie a 2-3 mesi dal termine del trattamento radioterapico, poi cistoscopia e citologia urinaria ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 6 mesi. In caso di persistenza o ripresa di malattia è prevista una cistectomia radicale di salvataggio.

**Quesito 11.** In pazienti con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3 cN0 cM0, in assenza di idronefrosi e/o carcinoma *in situ* concomitante, è raccomandabile un trattamento trimodale con intento radicale (TUR-BT 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 6 voci bibliografiche (vedi *Appendice 1*).

Il lavoro pubblicato da Kulkarni et al. nel 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* considerando come covariate sesso, stadio clinico, ECOG performance status, Charlson comorbidity, data di trattamento, età, presenza di carcinoma *in situ* e idronefrosi, ha evidenziato che, ad un follow-up mediano di quasi 5 anni, 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.

**Limiti:** 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 la conseguente limitata potenza statistica; la mancanza di dati di Quality of Life; il fatto che rifletta l'esperienza e l'expertise di una singola Istituzione, seppure garanzia della qualità della TURB, pone dei dubbi sulla trasferibilità dei risultati ad altri centri.

Il lavoro pubblicato da Kim et al. (2) nel 2017 è uno studio retrospettivo non randomizzato di confronto tra due gruppi di pazienti con carcinoma muscolo-invasivo 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; IC95% 0,39-2,03) dopo trimodale e chirurgia (p=0,78), così come la sopravvivenza cancro-specifica: 63% e 69% (HR 0,96; IC95% 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.

**Limiti:** Il numero limitato di pazienti (n=79), la natura retrospettiva e la selezione non ottimale dei

pazienti sottoposti a trimodale (22 su 26 [76%] pazienti con lesioni multiple, 9 su 26 TUR-BT incompleta).

Il lavoro di Zlotta et al. (3) è stato pubblicato nel 2023. Si tratta di uno studio retrospettivo multicentrico su due gruppi di pazienti sottoposti a trattamento trimodale (n=282) o cistectomia radicale (n=400) in cui si è utilizzata una metodologia di *propensity score matched-cohort analysis* considerando come covariate età, sesso, presenza di carcinoma *in situ*, stadio clinico, ECOG performance status, body mass index, idronefrosi, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) ed esposizione a fumo di sigaretta. Ad un follow-up mediano di oltre 4 anni, la sopravvivenza libera da metastasi (endpoint primario) era simile tra i due gruppi, 74% per il trattamento trimodale (IC 70-77) e 74% per la chirurgia (IC 68-79). Inoltre, nessuna differenza tra i due gruppi è stata riportata anche in termini di sopravvivenza cancro-specifica e libera da recidiva locoregionale. La cistectomia di salvataggio è stata effettuata nel 13% dei pazienti sottoposti a terapia trimodale.

**Limiti:** La natura retrospettiva e il rischio associato di bias di selezione che, come già detto in precedenza, vengono corretti solo parzialmente con la metodologia utilizzata. Altri limiti sono rappresentati dal tempo di follow-up, al momento inferiore ai 5 anni, e dalla mancanza di dati anatomico-patologici, nel referto della TUR-BT, relativi all'invasione linfovaskolare.

Un analogo studio ma con risultati contrastanti è stato pubblicato da Ritch et al. (4) caratterizzato da un confronto non randomizzato ("*propensity score analysis*") su 1683 pazienti affetti da carcinoma della vescica muscolo-invasivo, M0, registrati nel National Cancer Database (2004-2013) statunitense, trattati con chemio-radioterapia 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 chemio-radioterapia rispetto alla chirurgia (30% vs 38%, intervalli di confidenza non riportati;  $p < 0,004$ ). Il lavoro evidenzia un'interazione significativa tra tipo di trattamento e tempo, così che la sopravvivenza globale è superiore con chemio-radioterapia fino a circa 16 mesi dal trattamento (al 1° anno, all'analisi multivariata: HR 0,84; IC95% 0,74-0,96;  $p=0,01$ ), per poi diventare inferiore rispetto a quella della chirurgia (al 2° anno, HR 1,4; IC95% 1,2-1,6;  $p < 0,001$ ).

**Limiti:** A parte i limiti propri della mancanza della randomizzazione (nonostante la *propensity score analysis*), da rilevare quelli più strettamente legati alla fonte dei dati, quali l'assenza della TUR-BT completa nell'ambito della strategia non chirurgica; 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 informazioni sulla finalità del trattamento proposto (palliativo/citoriduttivo vs curativo); l'assenza di dettagli sull'outcome dei pazienti sia in termini di causa di morte che in termini di funzione d'organo.

Un gruppo di autori (5), guidato da Softness, si è posto l'obiettivo di emulare lo studio randomizzato SPARE (ritenuto non fattibile e chiuso precocemente) utilizzando dati osservazionali. Sono stati identificati pazienti di età compresa tra 40 e 79 anni con carcinoma uroteliale della vescica cT2-3cN0cM0 diagnosticato dal 2006 al 2015 e trattato con chemioterapia neoadiuvante multiagente + cistectomia radicale con linfadenectomia (CR) o chemioterapia multiagente + radioterapia conformazionale tridimensionale alla vescica (TMT) registrati nel National Cancer Database. L'approccio di matching per caratteristiche di pazienti è stato il *propensity score* seguito da *inverse probability of treatment weight*. Sono stati inclusi in totale 2048 pazienti, di cui 1812 sono stati sottoposti a CR e 236 a TMT. Il follow-up mediano è stato di 29 mesi. Il trattamento con CR non è stato associato a una differenza statisticamente significativa in OS (HR 0,87; IC95% 0,64-1,19; p=0,40), con eccezione per i pazienti con malattia cT3. Nell'esaminare l'eterogeneità degli effetti del trattamento, la CR sembrava essere associata a un miglioramento della OS solo per i pazienti con malattia cT3.

Il lavoro pubblicato da Mak et al. (6) nel 2014, studio non randomizzato rappresentato da una "*pooled analysis*", ha valutato 486 pazienti arruolati in 6 differenti studi clinici promossi dalla RTOG (5 di fase II randomizzati RTOG 8802, 9506, 9706, 9906, 0233 e 1 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:** Approccio metodologico (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 <40 Gy) 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.

**Bilancio beneficio/danno:** Dall'analisi delle evidenze disponibili, in pazienti favorevolmente selezionati con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3 cN0 cM0, si ritiene che il trattamento trimodale con intento radicale (TUR-BT massimale seguita da radio-chemioterapia concomitante) possa essere una valida alternativa alla chirurgia. Inoltre, questa strategia garantisce nella maggior parte dei casi 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	In pazienti con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3 cN0 cM0, in assenza di idronefrosi e/o CIS concomitante, può essere preso in considerazione un trattamento trimodale con intento radicale (TUR-BT massimale seguita da radio-chemioterapia concomitante)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

#### Bibliografia quesito 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; 35(20):2299-305.
2. 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; 8(40):68996-9004.
3. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol.* 2023; 24(6):669-81.

4. Ritch CR, Balise R, Soodana Prakash N, et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2018; 121(5):745-51.
5. Softness K, Kaul S, Fleishman A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol.* 2022; 40(6):272.e1-272.e9.
6. 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; 165:1111-6.
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; 21:690-6.
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; 170:1085-7.
6. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(22):2102-14. doi: 10.1056/NEJMoa2034442. Erratum in: *N Engl J Med.* 2021; 385(9):864.
7. Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE, et al. Health-related quality of life with adjuvant nivolumab after radical resection for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: results from the phase 3 CheckMate 274 Trial. *Eur Urol Oncol.* 2022; 5(5):553-63. doi: 10.1016/j.euo.2022.02.003. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35288066; PMCID: PMC10062393.
8. 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.
9. 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 Terapie di prima linea

Circa il 50% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale per malattia muscolo-invasiva svilupperà una ripresa di malattia, locale o a distanza, mentre il 10-15% dei pazienti si presenta con malattia metastatica già al momento della diagnosi (1). Gli schemi di polichemioterapia contenenti sali di platino rappresentano uno standard di trattamento nel carcinoma vescicale avanzato. La metà circa dei pazienti candidati ad una prima linea non può essere sottoposta a chemioterapia con schemi contenenti cisplatino che, sebbene in assenza di studi di confronto diretto, sembrerebbe avere una maggiore attività ed efficacia rispetto al carboplatino. Nell'ambito della prima linea di trattamento è pratica clinica classificare i pazienti in cisplatino "eleggibili" o "ineleggibili", ovvero che possono essere candidati o meno ad una chemioterapia a base di cisplatino.

#### 7.1.1 Pazienti eleggibili al cisplatino

Gli schemi di sola polichemioterapia con sali di platino 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 alla base 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 (dose-dense, 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).

Il trattamento d'induzione viene eseguito per 4-6 cicli in relazione all'assenza di un documentato beneficio ed alla tossicità attesa con l'ulteriore prosecuzione del trattamento (2).

Nei pazienti con GFR borderline (40-60 ml/min) ed ECOG 0-1, altrimenti considerati ineleggibili per cisplatino, sono stati impiegati schemi con frazionamento del cisplatino in due dosi (35 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1; 8 oppure 1; 2) al fine di ridurre il rischio di tossicità renale. I risultati dei pochi studi pubblicati non permettono di trarre conclusioni in termini di efficacia e di sicurezza (6-8).

L'aggiunta di taxani alla combinazione platino e gemcitabina (PGC) ne determina un modesto incremento di sopravvivenza, anche se è riportato un vantaggio significativo nei tumori primitivi della vescica: OS mediana di 15,8 mesi rispetto ai 12,7 mesi dello schema GC (HR 0,85; IC95% 0,72-1,02; p=0,075). La maggiore incidenza di neutropenia febbrile e la neurotossicità dell'associazione ne controindicano tuttavia un utilizzo routinario (9).

### **7.1.2 Pazienti ineleggibili al cisplatino**

I criteri utilizzati per definire un paziente cisplatino non eleggibile sono i criteri di Galsky (10). La presenza di almeno uno di questi fattori rende il paziente non candidabile ad una terapia con cisplatino:

- insufficienza renale (GFR 30-60 ml/min);
- ECOG PS 2;
- neuropatia periferica di grado  $\geq 2$ ;
- perdita dell'udito di grado  $\geq 2$ ;
- insufficienza cardiaca sintomatica (NYHA  $\geq$  classe III).

L'alternativa terapeutica al cisplatino nell'attuale pratica clinica include una chemioterapia a base di carboplatino. I regimi a base di carboplatino hanno dimostrato tassi di risposta di circa il 40% sebbene negli studi di combinazione di chemioterapia e immunoterapia (ImVIGOR 130 e KEYNOTE 361) è stato rivalutato il ruolo del carboplatino, in quanto è stato evidenziato un aumento della percentuale di risposte nei pazienti trattati con carboplatino (10-11). La combinazione gemcitabina/carboplatino è lo schema maggiormente utilizzato in questo setting. È pratica clinica sottoporre il paziente a 4 o 6 cicli di trattamento (13).

Altre strategie sono state valutate per il trattamento di prima linea nei pazienti cisplatino ineleggibili, ma attualmente nessuna ha ricevuto approvazione da parte di EMA ed AIFA. Tra queste, la terapia con

immuno checkpoint inibitori in monoterapia o in combinazione con anticorpi farmaco-coniugati (14-17).

Il termine “pazienti non idonei al platino” (cisplatino e carboplatino) è stato recentemente coniato includendo pazienti con almeno uno dei seguenti parametri (18):

- PS ECOG  $\geq 3$ ;
- clearance della creatinina  $< 30$  ml/min;
- neuropatia periferica  $\geq$  grado 2;
- classe di scompenso cardiaco della New York Heart Association  $\geq 3$ ;
- ECOG PS 2 e clearance della creatinina  $< 60$  ml/min.

### **7.1.3 Novità nella terapia di prima linea**

Negli ultimi anni la ricerca ha fornito numerose nuove possibilità di trattamento per il carcinoma uroteliale avanzato e metastatico. Ciò modificherà sostanzialmente gli algoritmi di trattamento. In particolare, le strategie terapeutiche oggetto di studio sono l'impiego di checkpoint inibitori combinati alla chemioterapia a base di sali di platino, le associazioni di checkpoint inibitori o di questi ultimi ed anticorpi farmaco-coniugati. Ad oggi, la maggior parte degli schemi di immunoterapia e chemioterapia concomitanti non ha dimostrato di essere in grado di aumentare la sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato non operabile o metastatico in prima linea. Tuttavia, a gennaio 2024 sono stati pubblicati i risultati, già anticipati ad ESMO 2023, di un trial di fase III (CheckMate 901), in aperto, di terapia con cisplatino e gemcitabina vs cisplatino e gemcitabina (per massimo 6 cicli) e nivolumab (fino a 2 anni), come terapia di prima linea in pazienti candidabili a terapia con cisplatino (19). Con un follow-up mediano di 33,6 mesi e 608 pazienti arruolati (304 per gruppo), l'OS è risultata superiore nel braccio sperimentale (cisplatino e gemcitabina e nivolumab) con una mediana di 21,7 mesi vs 18,9 mesi nel braccio standard di sola chemioterapia (HR 0,78; IC95% 0,63-0,96;  $p=0,02$ ). Si sottolinea tuttavia come nel braccio di terapia standard i pazienti non hanno ricevuto il trattamento di mantenimento con avelumab, ad oggi pratica clinica. Ad ESMO 2023 è stato presentato anche l'esito dello studio di fase III in aperto EV302 (20). Lo studio è stato pubblicato a marzo 2024 ed ha valutato la combinazione di pembrolizumab ed enfortumab vedotin rispetto a cisplatino/carboplatino e gemcitabina nel medesimo

setting di malattia ma in pazienti platino-eleggibili. La combinazione di pembrolizumab ed enfortumab vedotin ha dimostrato risultati eclatanti mostrando un netto ulteriore incremento in sopravvivenza mediana (31,5 vs 16,1 mesi; HR 0,47; IC95% 0,8-0,58;  $p < 0,00001$ ). Entrambi gli schemi di terapia ad oggi non possono essere considerati pratica clinica perché non ancora approvati dall'AIFA.

**Quesito 12. In pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico, considerati ineleggibili 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 (*vedi Appendice 1*).

Una recente metanalisi condotta da Freshwater et al. (1) ha valutato le possibili alternative terapeutiche, in prima linea, per i pazienti ineleggibili per il cisplatino con carcinoma uroteliale localmente avanzato. Sono stati analizzati 18 trial 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 (IC95% 0,30-0,42) senza evidenza di eterogeneità, la durata della risposta (DOR) mediana è stata di 7 mesi (IC95% 4,34-11,29) e la overall survival (OS) mediana è stata di 8,39 mesi (IC95% 7,05-9,98). Tra i 18 studi selezionati, 3 erano trial 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  $\geq 2$ ), ha evidenziato che l'incremento dei fattori di rischio era in relazione ad una riduzione significativa della OS. I pazienti ineleggibili per il cisplatino probabilmente non rappresentano un gruppo omogeneo (2).

**Limiti:** 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 inelleggibili 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 (IC95% 4,8-6,2) per GCa vs 4,4 mesi (IC95% 2,7-6,1) per GEMOX. La OS è stata di 9,1 mesi (IC95% 5,2-13) per GCa verso 11 mesi (IC95% 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:** 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 vs GC 6,3 mesi, HR 0,75; IC95% 0,44-1,28) in prima linea nei 62 pazienti inelleggibili per cisplatino arruolati nello studio. La OS mediana è stata di 12,5 mesi per VG vs 10,6 per GCa. La combinazione VG ha determinato un'importante tossicità midollare con la comparsa di neutropenia febbrile.

**Limiti:** Disegno in aperto (performance bias nella valutazione delle reazioni avverse) e una marcata imprecisione delle stime di effetto delle variabili tempo-a-evento.

**Bilancio beneficio/danno:** 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 inelleggibili 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico, considerati ineleggibili per cisplatino, dovrebbe essere presa in considerazione in prima istanza la combinazione di gemcitabina e carboplatino	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 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 inelegible. *Am J Clin Oncol.* 2019; (10):802-9.
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):191-9.
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-inelegible patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II trial (VINGEM). *Eur J Cancer.* 2020; 127:173-82.

## 7.2 Terapia di mantenimento dopo polichemioterapia a base di platino

Fino al 2020, nei pazienti con tumore in fase localmente avanzata/metastatica in cui si osservava una risposta o una stabilità di malattia al termine della prima linea, seguiva un periodo di osservazione clinica e strumentale che durava fino all'avvio di una seconda linea, ovvero al momento in cui veniva documentata una progressione di malattia (di norma entro 9 mesi dall'inizio del trattamento) (21-22).

Globalmente, la sopravvivenza dei pazienti trattati per malattia metastatica variava da 14 a 15 mesi nei casi inizialmente trattati con schemi a base di cisplatino (21, 26), e da 9 a 10 mesi nei casi trattati con schemi a base di carboplatino (22-23, 27). Solo il 5% dei pazienti con patologia metastatica alla diagnosi viveva quindi più di 5 anni (24).

I tumori uroteliali sono caratterizzati da instabilità genomica ed alto carico mutazionale (25), caratteristiche potenzialmente predittive di efficacia di un trattamento immunoterapico di nuova generazione (26). Nei pazienti in risposta o in stabilità di malattia al termine della prima linea, un trattamento di mantenimento con *checkpoint inhibitor* potrebbe essere quindi favorito da un *immune-*

*priming effect* ascrivibile al trattamento chemioterapico (27-29), limitando i rischi di cross-resistenza tra farmaci e di tossicità cumulativa.

Avelumab, un anticorpo monoclonale umano IgG1 diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata (PD-L1), ha dimostrato in modelli preclinici di attivare sia il sistema immunitario innato che quello adattativo e di poter riattivare la risposta immunitaria antitumorale mediata da cellule T (30).

In uno studio preliminare, avelumab aveva dimostrato una promettente attività in varie forme di neoplasie solide, fra cui il tumore uroteliale avanzato (31), con risposte obiettive in oltre il 15% dei casi e sopravvivenza a 2 anni superiore al 20% (32). Lo studio registrativo di fase III Javelin Bladder 100 ha dimostrato un netto vantaggio in OS per i pazienti con carcinoma uroteliale non in progressione alla fine della terapia che effettuavano un mantenimento con avelumab vs quelli sottoposti a sola osservazione, indipendentemente dal tipo di platino impiegato, dal numero di cicli di chemioterapia effettuati (range 4-6) e dal tipo di risposta ottenuto (risposta completa, parziale o stazionarietà).

Sulla base di quanto sopra, un trattamento di mantenimento con avelumab rappresenta al momento la risoluzione ideale del bisogno terapeutico dei pazienti metastatici in risposta o stabilità di malattia dopo prima linea chemioterapica.

**Quesito 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 analgica, 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 (*vedi Appendice 1*). Il presente quesito clinico è stato sviluppato con metodo GRADE, comprensivo di *Evidence to Decision framework* (*vedi sintesi nell'Appendice 1*).

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'evidenza presa in considerazione dal panel e sulla quale è stato condotto l'EtD è quella relativa all'impiego di avelumab nell'ambito dello studio Javelin Bladder 100.

L'entità degli effetti desiderabili (a un follow-up di 19,2 mesi) è stata giudicata importante (*large*), sulla base della riduzione relativa del rischio di decesso di -31% (HR 0,690; IC95% 0,556-0,863), con riduzione assoluta del rischio di -13% (IC95% -20% -5%) e della riduzione relativa del rischio di progressione di -38% (HR 0,620; IC95% 0,519-0,751), con riduzione assoluta del rischio di -15% (IC95% -22% -9%). Non vi è stata evidenza di interazione statistica in riferimento sia all'espressione di PD-L1, sia al tipo di sale di platino (cisplatino vs carboplatino) impiegato nel trattamento di prima linea metastatica.

Il trattamento di mantenimento non ha avuto alcun impatto negativo sulla qualità di vita, valutata sia con strumenti generali (EQ-5D-5L), sia con strumenti specifici per il tumore uroteliale (FBISI). L'entità degli effetti indesiderati è stata giudicata non rilevante (*small*), con incremento assoluto del 17% nell'incidenza di eventi avversi di grado 3-4. Gli avversi avversi immunocorrelati più frequentemente osservati sono stati ipo- e ipertiroidismo e rash cutanei, con incidenza cumulativa del 29%, ma solo nel 7% dei casi di grado 3 (non sono stati osservati eventi di grado 4 e 5).

Il trattamento di mantenimento è stato interrotto definitivamente in meno del 10% dei casi, a causa di eventi immunocorrelati e alterazioni ematochimiche (lipasi, amilasi, aminotransferasi).

Si ritiene non vi sia un'importante incertezza o discordanza con i pazienti sulla scelta degli outcome critici, e il rapporto tra benefici e danni è favorevole ad avelumab, con certezza delle prove Moderata in virtù di un *downgrade* di 1 livello per performance bias (valutazione delle reazioni avverse e della qualità di vita effettuata in aperto).

Si ritiene che i costi aggiuntivi necessari all'implementazione del trattamento siano moderati, sebbene non siano disponibili evidenze applicabili al contesto nazionale.

Si ritiene infine che una raccomandazione a favore non avrebbe come esito disparità sul territorio nazionale, sarebbe considerata accettabile dagli stakeholder e non comporterebbe problemi di implementazione.

<p><b>Quesito 13 GRADE.</b> 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?</p>
<p><b>Raccomandazione clinica:</b> Nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, non in progressione dopo chemioterapia di prima linea a base di platino, il trattamento con avelumab più terapia di supporto (supporto nutrizionale, idratazione, antibiotici, terapia antalgica, in base alle specifiche esigenze) dovrebbe essere preso in considerazione in alternativa alla sola terapia di supporto.</p>
<p><b>Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE</b></p>
<p><b>Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:</b> In presenza di effetti desiderabili considerati di grande entità rispetto a effetti indesiderati di piccola entità, il rapporto tra benefici e danni è considerevolmente favorevole ad avelumab.</p>
<p><b>Qualità globale delle prove</b> La qualità delle prove è stata considerata <b>MODERATA</b>, in virtù di un <i>downgrade</i> di 1° livello per <i>performance bias</i> (valutazione delle reazioni avverse e della qualità di vita effettuata <i>in aperto</i>).</p>
<p><b>COI: nessun conflitto dichiarato</b></p>

### Bibliografia quesito 13

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-30.

## 7.3 Terapia in linee successive alla prima

Per anni la vinflunina è stato l'unico farmaco approvato in Europa per il trattamento del carcinoma uroteliale metastatico a fallimento di una prima linea di chemioterapia cisplatino o carboplatino basata (33). Negli ultimi anni lo scenario terapeutico del carcinoma uroteliale metastatico si sta arricchendo di nuove molecole. Si tratta di anticorpi inibitori degli immuno checkpoint, di anticorpi farmaco-coniugati e terapie a bersaglio molecolare. I primi trovano indicazione nel setting di prima linea in monoterapia (nessun farmaco è oggi tuttavia approvato in Italia per questa indicazione), come terapia di mantenimento dopo chemioterapia a base di sali di platino (avelumab) e in seconda linea per i pazienti che non hanno mai ricevuto altra immunoterapia (pembrolizumab) (34-35). Gli anticorpi farmaco-coniugati sono oggi indicati dopo progressione ad una polichemioterapia con platino e ad una immunoterapia (enfortumab vedotin approvato da EMA e rimborsato AIFA – sacituzumab govitecan al momento approvato solo da FDA) (36-37).

L'unica terapia a bersaglio molecolare che ha ottenuto risultati positivi è erdafitinib, ad oggi indicato in pazienti con alterazione del gene *FGFR3*, in linee successive alla prima e dopo almeno un inibitore di PD-1 e PD-L1 (ad oggi il farmaco è stato approvato da AIFA ma non è ancora rimborsato) (38).

**Quesito 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 inibitore del checkpoint immunitario rispetto ad un trattamento chemioterapico come la vinflunina?**

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 4 voci bibliografiche (*vedi Appendice 1*).

Nello studio randomizzato di fase III IMvigor211, in pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo un trattamento a base di platino, atezolizumab (un anti-PD-L1), con un follow-up mediano di 17,3 mesi, non ha dimostrato differenze statisticamente significative in OS rispetto a chemioterapia, 11,1 mesi vs 10,6 mesi rispettivamente (HR 0,87; IC95% 0,63-1,21) (1).

Il trial prospettico randomizzato di fase III KEYNOTE-045, pubblicato da Bellmunt et al. nel 2017 (2), 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/m<sup>2</sup>/ev/3w) o docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>/3w) o vinflunina (320 mg/m<sup>2</sup>/3w). Gli endpoint primari sono stati la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS), valutate sia nella popolazione totale che in 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 (IC95% 8-12,3) rispetto ai 7,3 mesi (IC95% 6,1-8,1) del gruppo con chemioterapia (HR 0,70; IC95% 0,57-0,85). Nei pazienti con CPS  $\geq 10$  la OS mediana è stata di 8 mesi (IC95% 5-12,3) rispetto ai 5,2 mesi della chemioterapia (IC95% 4-7,4; HR 0,57) (2-3). Ad un follow-up mediano di 27,7 mesi, la OS ad 1 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 (3). 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 (IC95% 2-2,2 mesi) vs i 3,3 mesi della chemioterapia (IC95% 2,4-3,6 mesi) (HR 0,96; IC95% 0,79-1,16), tuttavia a 24 mesi la PFS è stata del 12,4% per il pembrolizumab e del 3% per la chemioterapia (3). La ORR è stata più elevata per il pembrolizumab (21,1%) rispetto alla chemioterapia (11%), con una percentuale di risposta completa del 9,3% vs 2,9%, e una risposta parziale di 11,9% vs 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 (4). 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. 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 (2-3).

**Bilancio beneficio/danno:** 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Bibliografia quesito 14

1. 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; 391:748-57.
2. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017; 376(11):1015-26.
3. 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. *Ann Oncol*. 2019; 30:970-6.
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; 36:1579-87.

**Quesito 15.** Nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo una polichemioterapia di prima linea contenente platino seguita da una terapia, di mantenimento o di seconda linea, con inibitori di checkpoint immunitari è raccomandabile un trattamento con anticorpi farmaco-coniugati rispetto ad un trattamento con chemioterapia?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche riguardanti gli studi sull'impiego degli anticorpi coniugati a farmaco nei tumori uroteliali in fase avanzata. Il presente quesito clinico è stato sviluppato con metodo GRADE, comprensivo di *Evidence to Decision framework* (vedi strategia di ricerca ed EtD nell'Appendice 1).

Il panel ha valutato il problema descritto dal quesito come Rilevante, in quanto per i pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione dopo una linea di terapia a base di platino e una terapia con immuno checkpoint inhibitor non esiste uno standard terapeutico con un elevato livello di evidenza scientifica. Questo setting di pazienti, la sopravvivenza dei quali è di circa 7-8 mesi, rappresenta un importante *unmet medical need*.

Nel primo studio considerato (TROPHY-U-01 – studio di fase II non comparativo) (1) l'anticorpo farmaco-coniugato diretto contro il TROP-2 sacituzumab govitecan è stato somministrato a una popolazione di pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato, non resecabile o metastatico, che era progredito dopo CT a base di platino e inibitori del checkpoint immunitario. Nella coorte 1 dello studio (113 pazienti, popolazione oggetto del presente quesito) è stata osservata una percentuale di risposte obiettive del 28% (IC95% 20,2-37,6), con mediana di PFS 5,4 mesi (IC95% 3,5-6,9) e mediana di OS 10,9 mesi (IC95% 8,9-13,8). Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  correlati al trattamento includevano neutropenia (35%), leucopenia (18%), anemia (14%), diarrea (10%) e neutropenia febbrile (10%), con il 6% che interrompeva il trattamento a causa di eventi avversi farmaco-correlati.

Preso atto del disegno non comparativo e dell'imaturità dei risultati (follow-up mediano di 9,1 mesi), il panel ha ritenuto di non svolgere l'intera procedura di EtD per sacituzumab govitecan, in attesa di nuove evidenze nel merito.

Lo studio EV301 (2) ha valutato l'impiego (a confronto con la chemioterapia) dell'anticorpo farmaco-coniugato diretto contro nectina-4 enfortumab vedotin in pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato, non resecabile o metastatico, che avevano avuto una progressione dopo CT a base di platino e inibitori del checkpoint immunitario.

L'entità degli effetti desiderabili è stata giudicata importante (*large*), sulla base della riduzione relativa del rischio di progressione di -37% (HR 0,63; IC95% 0,52-0,76), con riduzione assoluta del rischio del 14% (IC95% 21-8) e della riduzione relativa del rischio di decesso di -30% (HR 0,70; IC95% 0,58-0,85), con riduzione assoluta del rischio del 14% (IC95% 21-8) (3).

L'entità degli effetti indesiderati è stata giudicata non rilevante (*small*), con una sostanziale sovrapposibilità dei rischi: incremento assoluto dell'1% nell'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 e del 3% nell'incidenza di eventi avversi causa di interruzione definitiva del trattamento (2).

Si ritiene non vi sia un'importante incertezza o discordanza con i pazienti sulla scelta degli outcome critici, e il rapporto tra benefici e danni è chiaramente favorevole a enfortumab vedotin. Vista l'entità del beneficio in termini di sopravvivenza globale, il panel ha concordato per una certezza delle prove Moderata, considerando il rilievo di imprecisione a carico dell'outcome *eventi avversi di grado 3-4* come non tale da abbassare la certezza globale delle prove.

Non sono state reperite evidenze sull'impatto di un'eventuale raccomandazione a favore di enfortumab vedotin nell'utilizzo delle risorse economiche.

Si ritiene infine che una raccomandazione a favore non esiterebbe in disparità sul territorio nazionale, sarebbe considerata accettabile dagli stakeholder e non comporterebbe problemi di implementazione.

<p><b>Quesito 15 GRADE. Nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo una polichemioterapia di prima linea contenente platino seguita da una terapia, di mantenimento o di seconda linea, con inibitori di checkpoint immunitari, è raccomandabile un trattamento con anticorpi farmaco-coniugati rispetto ad un trattamento con chemioterapia?</b></p>
<p><b>Raccomandazione clinica:</b> Nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo una polichemioterapia di prima linea contenente platino seguita da una terapia, di mantenimento o di seconda linea, con inibitori di checkpoint immunitari, un trattamento con enfortumab vedotin dovrebbe essere preso in considerazione rispetto ad un trattamento con chemioterapia.</p>
<p><b>Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE</b></p>
<p><b>Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:</b> In presenza di effetti desiderabili considerati di grande entità rispetto a effetti indesiderati di piccola entità, il rapporto tra benefici e danni è considerevolmente favorevole ad enfortumab vedotin.</p>
<p><b>Qualità globale delle prove</b> La qualità delle prove è stata considerata <b>MODERATA</b>, in virtù di un <i>downgrade</i> di 1° livello per <i>performance bias</i> (valutazione delle reazioni avverse e della qualità di vita effettuata <i>in aperto</i>).</p>
<p><b>COI: nessun conflitto dichiarato</b></p>

### Bibliografia quesito 15

1. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. 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; 39(22):2474-85.
2. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(12):1125-35.
3. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40(16\_suppl):4516-4516.

### 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. Morales-Barrera R, Bellmunt J, Suarez C, et al. Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. *Eur J Cancer.* 2012; 48:1816-21.
7. Osterman CK, Babu DS, Geynisman DM, et al. Efficacy of split schedule versus conventional schedule neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Oncol.* 2019; 24:688-90.
8. Kim YR, Lee JL, You D, et al. Gemcitabine plus split dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-infit with advanced urothelial carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76:141-53.
9. 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; 30:1107-13.
10. Galsky MD, Arranz Arija 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):1547-57.
11. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(7):931-45.
12. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for Cisplatinplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29(17):2432-8.
13. 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 “unfit” for cisplatinplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2009; 27(33):5634-9.
14. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, et al. KEYNOTE-361 Investigators. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(7):931-45.
15. Galsky MD, Arija JAA, Bamias A, et al. IMvigor130 Study Group. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395(10236):1547-57.
16. Vuky J, Balar AV, Castellano D, et al. Long-term outcomes in KEYNOTE-052: phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(23):2658-66.
17. 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 multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(11):1483-92.
18. Gupta S, Bellmunt J, Plimack ER, et al. Defining “platinum-ineligible” patients with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol.* 2022; 40:16s (suppl; abstr 4577).
19. Van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2023; 389(19):1778-89.
20. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med.* 2024; 390:875-88.
21. Bukhari N, Al-Shamsi HO, Azam F. Update on the treatment of metastatic urothelial carcinoma. *Sci World J.* 2018; 2018:5682078.
22. Dogliotti L, Cartenì G, Siena S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol.* 2007; 52(1):134-41.
23. 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; 30:191-9.
24. Cancer stat facts: bladder cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
25. Zhu J, Armstrong AJ, Friedlander TW, et al. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1):4.
26. Kim JW, Tomita Y, Trepel J, et al. Emerging immunotherapies for bladder cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015; 27:191-200.
27. Grivas P, Monk BJ, Petrylak D, et al. Immune checkpoint inhibitors as switch or continuation maintenance therapy in solid tumors: rationale and current state. *Target Oncol.* 2019; 14:505-25.

28. Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S, et al. Impact of the number of cycles of platinum based first line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *J Urol*. 2018; 200:1207-14.
29. Szabados B, van Dijk N, Tang YZ, et al. Response rate to chemotherapy after immune checkpoint inhibition in metastatic urothelial cancer. *Eur Urol*. 2018; 73:149-52.
30. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3(10):1148-57.
31. 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.
32. Apolo AB, Ellerton JA, Infante JR, et al. Avelumab treatment for metastatic urothelial carcinoma in the phase Ib JAVELIN Solid Tumor Study: updated safety and efficacy analysis with  $\geq$  two-years of follow-up. *J Clin Oncol* 2019; 37(suppl):425-425. Abstract.
33. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenbergh JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013; 24(6):1466-72.
34. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 383:1218-30.
35. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn 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. *Ann Oncol*. 2019; 30:970-6.
36. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16\_suppl):4516-4516.
37. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. 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; 39(22):2474-85.
38. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, et al. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2023; 389(21):1961-71.

---

## 8. Chirurgia della malattia residua dopo chemioterapia

È pratica clinica quotidiana considerare, in pazienti altamente selezionati con malattia metastatica linfonodale residua dopo chemioterapia di prima 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, Sfakianos JP, et al. Definitive management of primary bladder tumors in the context of metastatic disease: who, how, when, and why? *J Clin Oncol.* 2016; 34(29):3495-8.
2. Seisen T, Sun M, Leow JJ, 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; 34(29):3529-36.

---

## 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 consiste nella comparsa di ematuria macroscopica e nella 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, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(16):1477-88.

## 10. Follow-up

La cura dei pazienti con carcinoma uroteliale non si conclude al termine 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 per i pazienti con malattia avanzata o metastatica. È 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 alla stratificazione del rischio, al sito di malattia, alla biologia del tumore, allo stadio patologico al momento della cistectomia e al tipo di trattamento ricevuto.

Non esistono, al momento, studi prospettici che indichino la precisa frequenza del follow-up clinico-radiologico-strumentale. Sulla base di studi retrospettivi, di database, di Linee guida urologiche americane (NCCN) (1) ed europee (ESMO) (2) possono essere raccomandate opzioni specifiche per il follow-up come di seguito riportato. Ulteriori studi sono richiesti per definire la durata ottimale del follow-up (2).

### 10.1 Follow-up nel NMIBC

Anche se i pazienti con NMIBC sono trattati in accordo alle raccomandazioni delle attuali Linee guida, la percentuale di recidiva e di progressione rimane elevata in oltre il 50% dei pazienti nell'arco di 5 anni (2). Alla prima diagnosi, dopo resezione trans-uretrale del tumore della vescica (TUR-BT), le forme NMIBC possono presentarsi con Tis (10%), Ta (70%) e T1 (20%). È comune pratica clinica effettuare il follow-up delle NMIBC, secondo le classi di rischio, come indicato nella **tabella 10.1** (1, 3). Gli strumenti per il follow-up sono rappresentati, anche se con le dovute limitazioni, dalla cistoscopia e dalla citologia urinaria.

**Tabella 10.1: Schema di follow-up nel NMIBC**

<b>Rischio basso</b>	<b>Rischio intermedio</b>	<b>Rischio elevato</b>	<b>Rischio molto elevato o non responsivi al BCG</b>
La cistoscopia si esegue 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 escrettrice, 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 1° anno, ogni 6 mesi nel 2° 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 escrettrice, 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 escrettrice andrebbero acquisite al basale e a 12 mesi per il 1° anno e successivamente ogni 12-24 mesi, invece le immagini radiologiche dell'addome e della pelvi al basale e successivamente secondo indicazione clinica. Nessun suggerimento per gli esami ematochimici.	Indicazione alla cistectomia radicale.

## 10.2 Follow-up post-cistectomia nel MIBC

La probabilità di una recidiva sistemica o locale è in relazione allo stadio patologico 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 dalla maggior parte delle Linee guida, nonostante l'assenza di evidenze di livello elevato. I protocolli di follow-up sono basati prevalentemente sulla storia naturale della malattia (2-4).

Una recidiva sistemica si osserva nel 22-30% dei pazienti nei primi 3 anni, mentre una recidiva locale compare nel 5-15% dei pazienti prevalentemente nei primi 2 anni e precisamente tra i 6 e 18 mesi (2).

L'incidenza di un secondo tumore nell'uretra è del 4-6% 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 opzioni come quelle indicate nella **tabella 10.2**.

**Tabella 10.2: Follow-up post-cistectomia nel MIBC**

<b>MIBC: follow-up post-cistectomia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citologia urinaria, esami ematochimici di funzionalità epatica e renale ogni 3-6 mesi per 2 anni e successivamente secondo indicazione clinica.</li> <li>• Immagini radiologiche del torace, delle alte vie, dell'addome e della pelvi, mediante TC, uro-TC e/o RM ogni 3-6 mesi per 2 anni basandosi sul rischio di recidiva; successivamente le immagini andranno acquisite secondo indicazione clinica.</li> </ul>

### 10.3 Follow-up dopo terapia trimodale con risparmio della vescica nel MIBC

Circa il 26-43% dei pazienti trattati con terapia trimodale e risparmio della vescica presenteranno recidive entro i primi 2 anni dalla fine del trattamento (5). Il follow-up dopo terapia trimodale dovrebbe rilevare sia una recidiva sistemica che locale (5) nelle modalità indicate nella **tabella 10.3**.

**Tabella 10.3: Follow-up dopo terapia trimodale con risparmio della vescica nel MIBC**

<b>MIBC: follow-up dopo terapia trimodale con risparmio della vescica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistoscopia con biopsie random ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi nei 3 anni successivi.</li> <li>• Durante il follow-up monitorare le tossicità a lungo termine del trattamento e il rischio potenziale di insorgenza di un secondo tumore.</li> <li>• Immagini radiologiche del torace, delle alte vie, dell'addome e della pelvi mediante TC, uro-TC e RM ogni 3-6 mesi per 2 anni basandosi sul rischio di recidiva; successivamente le immagini andranno acquisite secondo indicazione clinica.</li> <li>• Il ruolo della sorveglianza oltre i 5 anni rimane da definire.</li> </ul>

## 10.4 Follow-up nella malattia avanzata/metastatica

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).

Indagini radiologiche con TC dovrebbero essere effettuate ogni 3-4 mesi per 2 anni dopo completamento della terapia sistemica. In aggiunta potrebbero essere effettuate una RM o una scintigrafia ossea se la TC non è adeguatamente diagnostica.

Non ci sono evidenze sull'utilità dei marcatori oncologici nel monitoraggio delle recidive nel carcinoma uroteliale (2).

### Conclusioni

- Il follow-up per NMIBC richiede regolare esame endoscopico in accordo alla categoria di rischio del paziente (2).
- Il follow-up per MIBC dopo terapia con intento curativo richiede TC per 5 anni, con indagini radiologiche ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni. Il trattamento trimodale richiede una regolare uretroscopia (2).
- Il follow-up durante e dopo terapia sistemica per la malattia avanzata dovrebbe basarsi su regolari indagini radiologiche del torace, dell'addome e della pelvi e di eventuali lesioni target presenti (2).

### Bibliografia capitolo 10

1. NCCN guidelines version 4.2020 Bladder cancer.
2. Powels T, Bellmunt J, Comperat E, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2021; 33:244-58.
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; 37(11):2289-96.
5. Feldman AS, Kulkarni GS, Bivalacqua TJ, et al. Surgical challenges and considerations in tri-modal therapy for muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2022; 40:442-50.



**Appendice 1: Sintassi di ricerca, flow-chart PRISMA ed EtD (quando presente) per i singoli quesiti clinici**

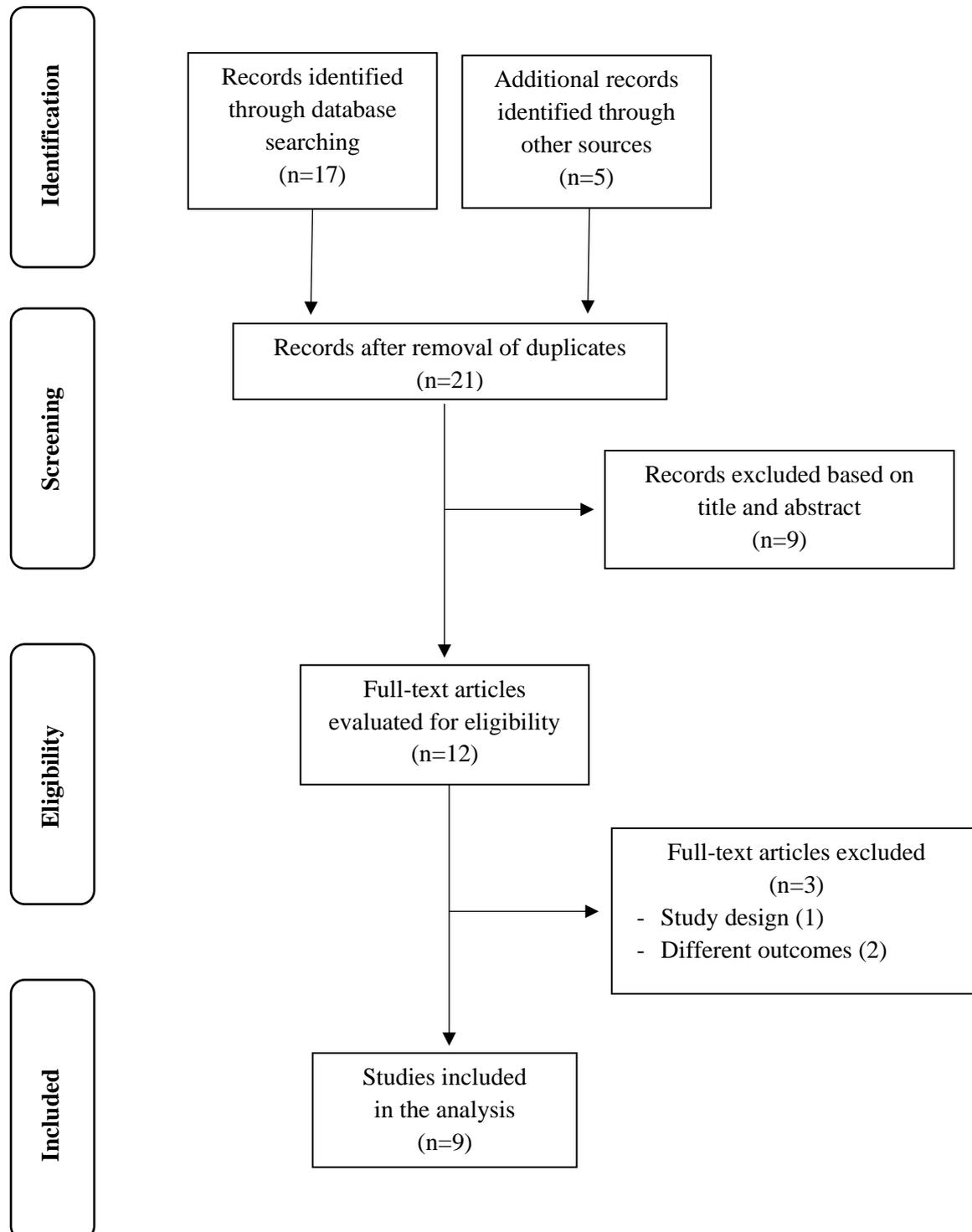
**Quesito n°01****PUBMED**

#5	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]) AND ("Transurethral Resection of Bladder"[MeSH Terms] AND "repeat"[All Fields]) OR "repeat transurethral resection"[All Fields] OR "restaging transurethral resection"[All Fields] OR "re-tur"[All Fields]) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	4
#4	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#3	("Transurethral Resection of Bladder"[MeSH Terms] AND "repeat"[All Fields]) OR "repeat transurethral resection"[All Fields] OR "restaging transurethral resection"[All Fields] OR "re-tur"[All Fields]	192
#2	"Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]	3.423
#1	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms]	262

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	13
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/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)	588.615
#2	'repeat transurethral resection' OR 'restaging transurethral resection' OR 're-tur'	335
#1	'urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp	259.939

## Quesito n°01



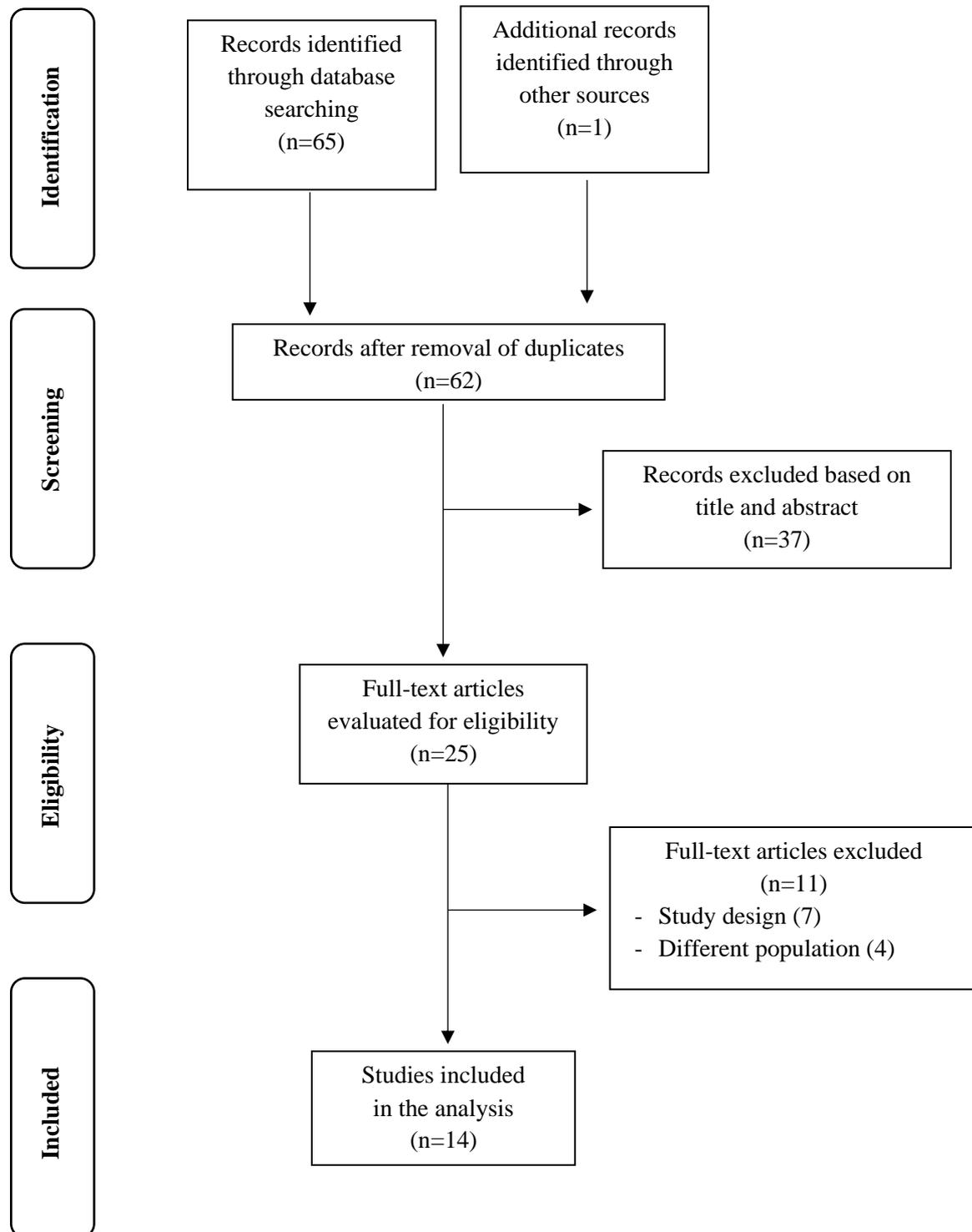
**Quesito n°02****PUBMED**

#5	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]) AND ("instillation"[All Fields] AND ("single"[All Fields] OR "immediate"[All Fields] OR "early single"[All Fields]))	5
#4	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#3	"instillation"[All Fields] AND ("single"[All Fields] OR "immediate"[All Fields] OR "early single"[All Fields])	3.240
#2	"Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]	3.423
#1	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms]	262

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	60
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/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)	588.615
#2	'instillation' AND ('single' OR 'immediate' OR 'early single')	4829
#1	'urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp	259.939

## Quesito n°02



## Quesito n°03

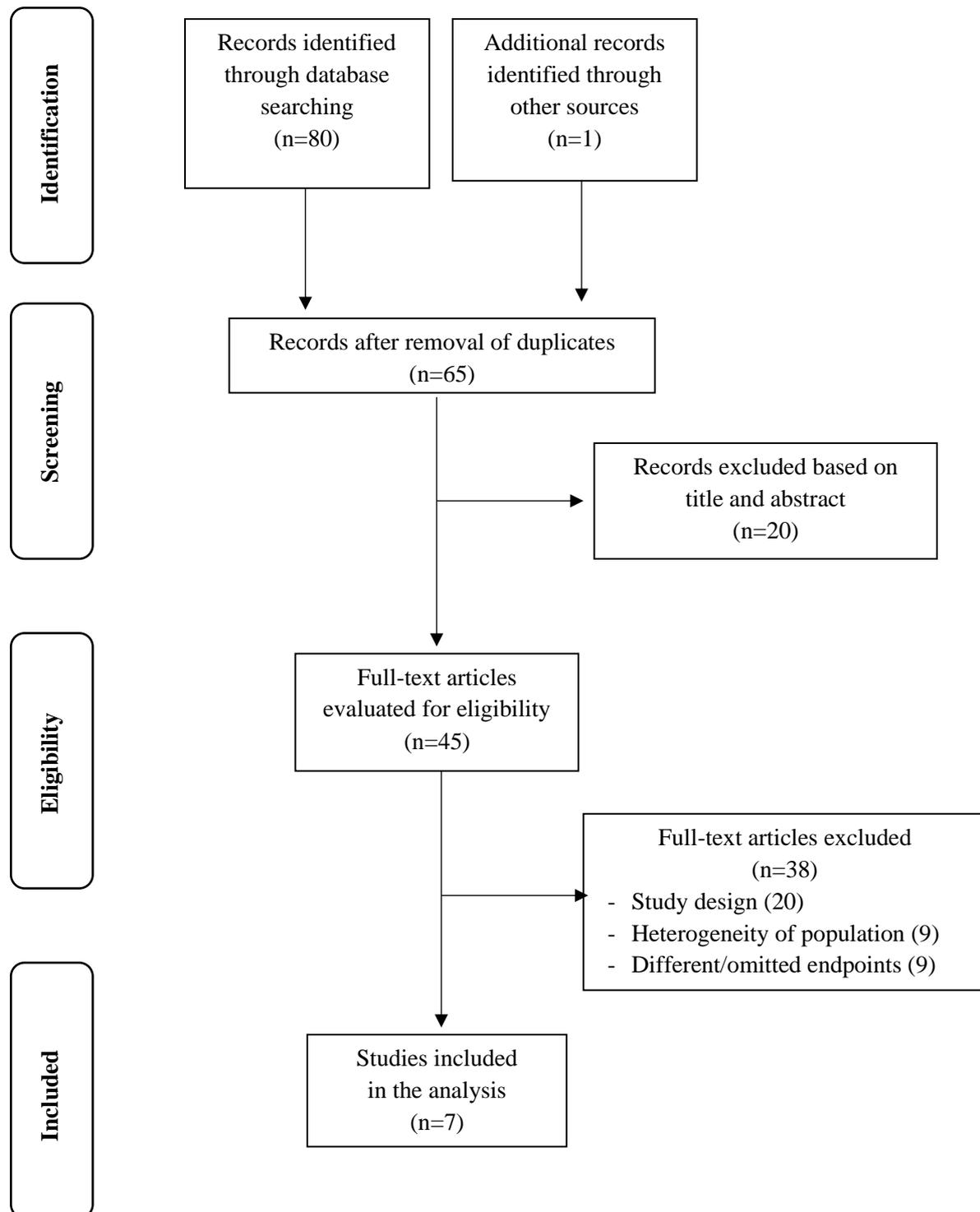
## PUBMED

#5	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "high-risk"[All Fields] AND ("Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields] AND "high-risk"[All Fields]) AND (("intravesical"[All Fields] NOT ("single"[All Fields] OR "immediate"[All Fields] OR "early single"[All Fields])) AND ("bacillus calmette guerin"[All Fields] OR "bcg"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "mitomycin-c"[All Fields])) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	20
#4	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#3	("intravesical"[All Fields] NOT ("single"[All Fields] OR "immediate"[All Fields] OR "early single"[All Fields])) AND ("bacillus calmette guerin"[All Fields] OR "bcg"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "mitomycin-c"[All Fields])	4.457
#2	"Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields] AND "high-risk"	841
#1	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "high-risk"	94

## EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	60
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/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)	588.615
#2	'intravesical' NOT ('single' OR 'early single' OR 'immediate') AND ('bacillus calmette guerin' OR 'bcg' OR 'chemotherapy' OR 'mitomycin-c')	7.597
#1	('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp) AND 'high-risk'	12.597

## Quesito n°03



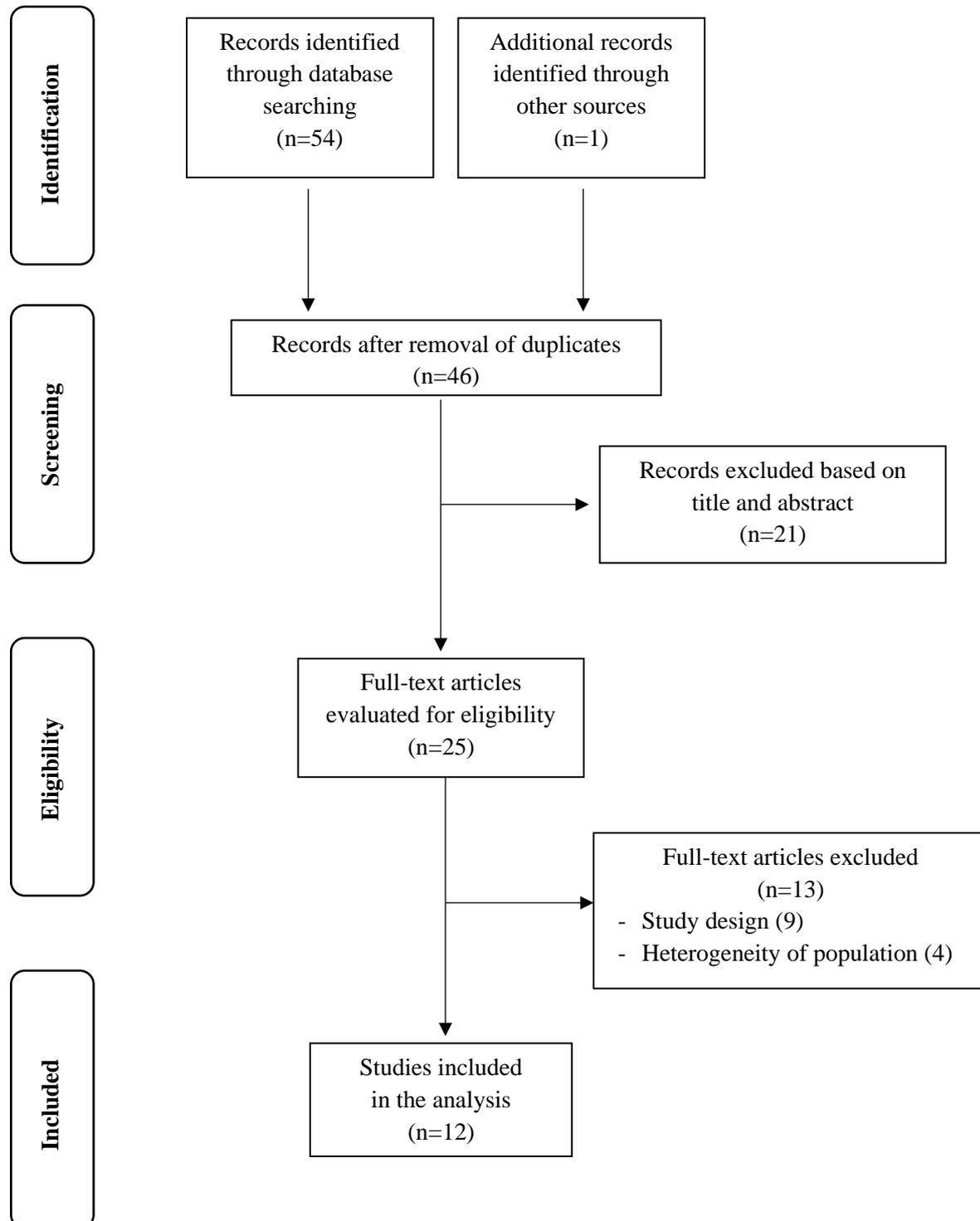
**Quesito n°04****PUBMED**

#5	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]) AND (((("bacillus calmette-guerin"[All Fields] OR "bcg"[All Fields]) NOT "cystectomy"[All Fields]) AND "maintenance"[All Fields]) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	11
#4	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#3	((("bacillus calmette-guerin"[All Fields] OR "bcg"[All Fields]) NOT "cystectomy"[All Fields]) AND "maintenance"[All Fields]	612
#2	"Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]	3.423
#1	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms]	262

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	43
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/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)	588.615
#2	('bacillus calmette-guerin' OR 'bcg') NOT 'cystectomy' AND 'maintenance'	1.203
#1	('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp)	259.939

## Quesito n°04



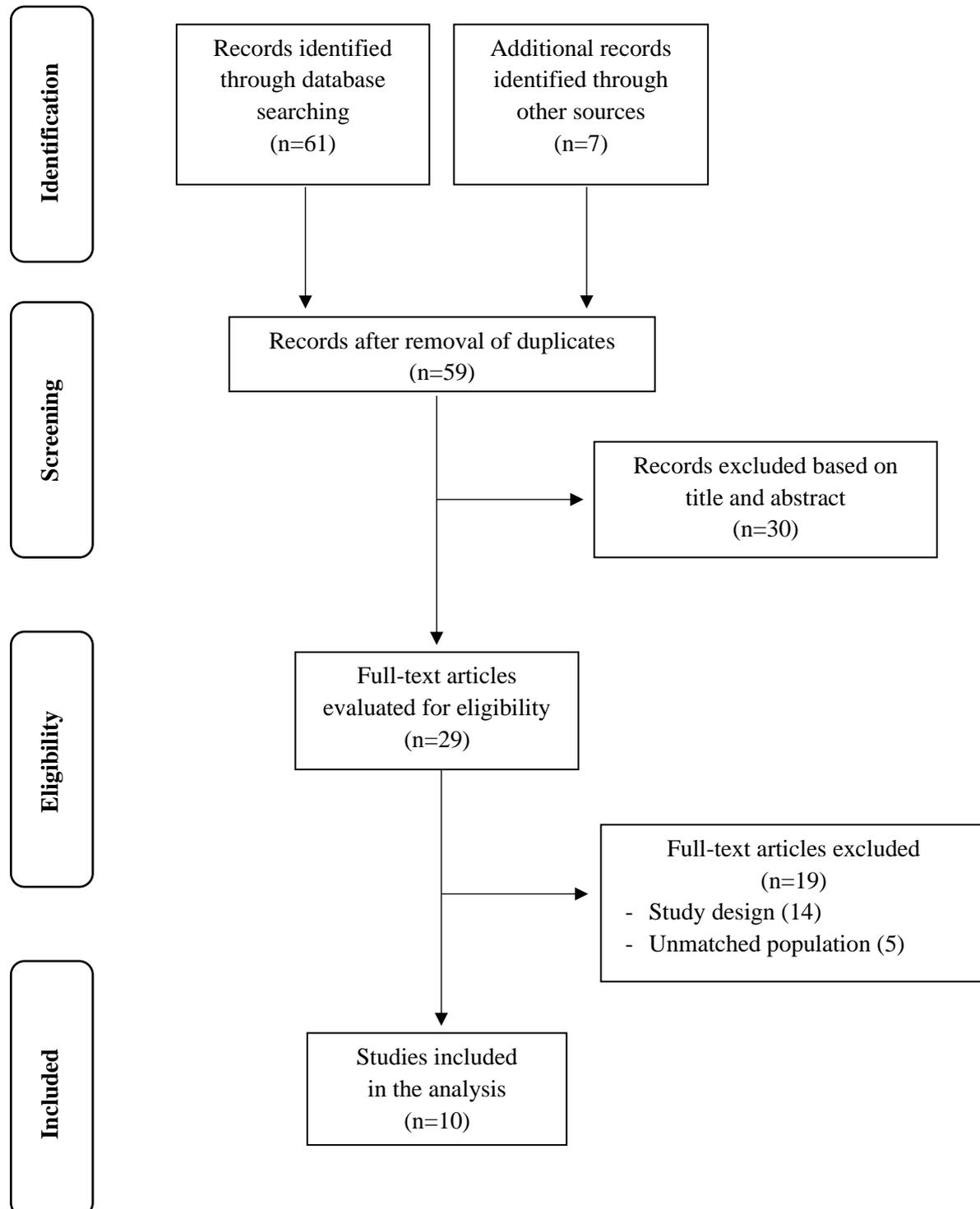
**Quesito n°05****PUBMED**

#6	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]) AND (("bacillus calmette-guerin"[All Fields] OR "bcg"[All Fields]) AND ("refractory"[All Fields] OR "unresponsive"[All Fields] OR "nonresponder"[All Fields] OR "progression"[All Fields])) AND ("cystectomy"[All Fields] OR "bladder preserving"[All Fields] OR "bladder preservation"[All Fields]) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	10
#5	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#4	("bacillus calmette-guerin"[All Fields] OR "bcg"[All Fields]) AND ("refractory"[All Fields] OR "unresponsive"[All Fields] OR "nonresponder"[All Fields] OR "progression"[All Fields])	21.361
#3	("bacillus calmette-guerin"[All Fields] OR "bcg"[All Fields]) AND ("refractory"[All Fields] OR "unresponsive"[All Fields] OR "nonresponder"[All Fields] OR "progression"[All Fields])	2.426
#2	"Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]	3.423
#1	"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms]	262

**EMBASE**

#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	51
#4	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/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)	588.615
#3	'cystectomy' OR 'bladder preserving' OR 'bladder preservation'	44.001
#2	('bacillus calmette-guerin' OR 'bcg') AND ('refractory' OR 'unresponsive' OR 'nonresponder' OR 'progression')	4.815
#1	('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp)	259.939

## Quesito n°05



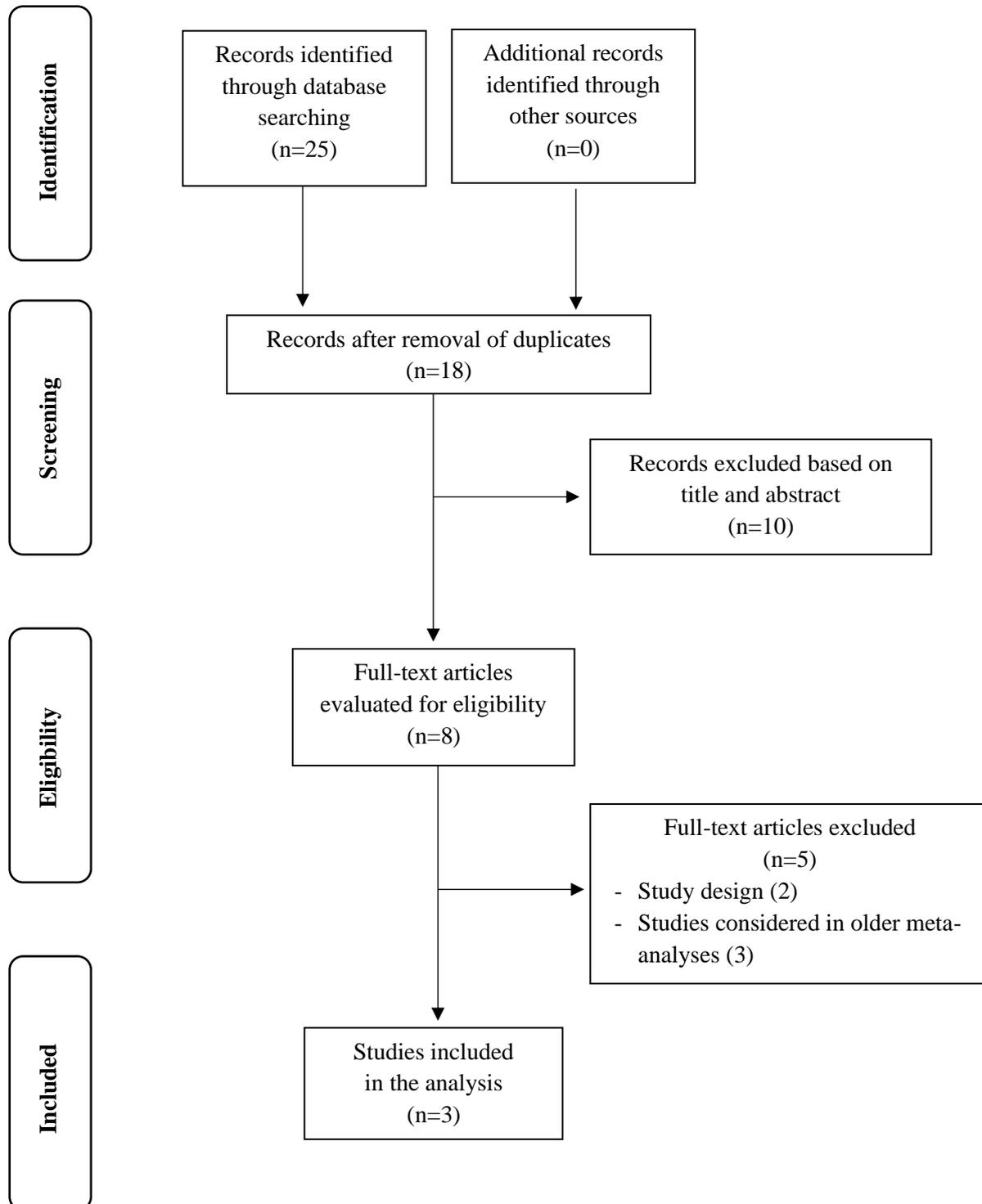
**Quesito n°06****PUBMED**

#4	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("upper urothelial"[All Fields] OR "upper urinary tract"[All Fields]) AND ("lymphadenectomy"[All Fields] OR "lymph node dissection"[All Fields]) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	9
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	"lymphadenectomy"[All Fields] OR "lymph node dissection"[All Fields]	41.603
#1	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("upper urothelial"[All Fields] OR "upper urinary tract"[All Fields])	2.631

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	16
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/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)	588.615
#2	'lymphadenectomy' OR 'lymph node dissection'	115.800
#1	'upper tract urothelial' OR 'upper urinary tract urothelial cancer'	3.937

## Quesito n°06



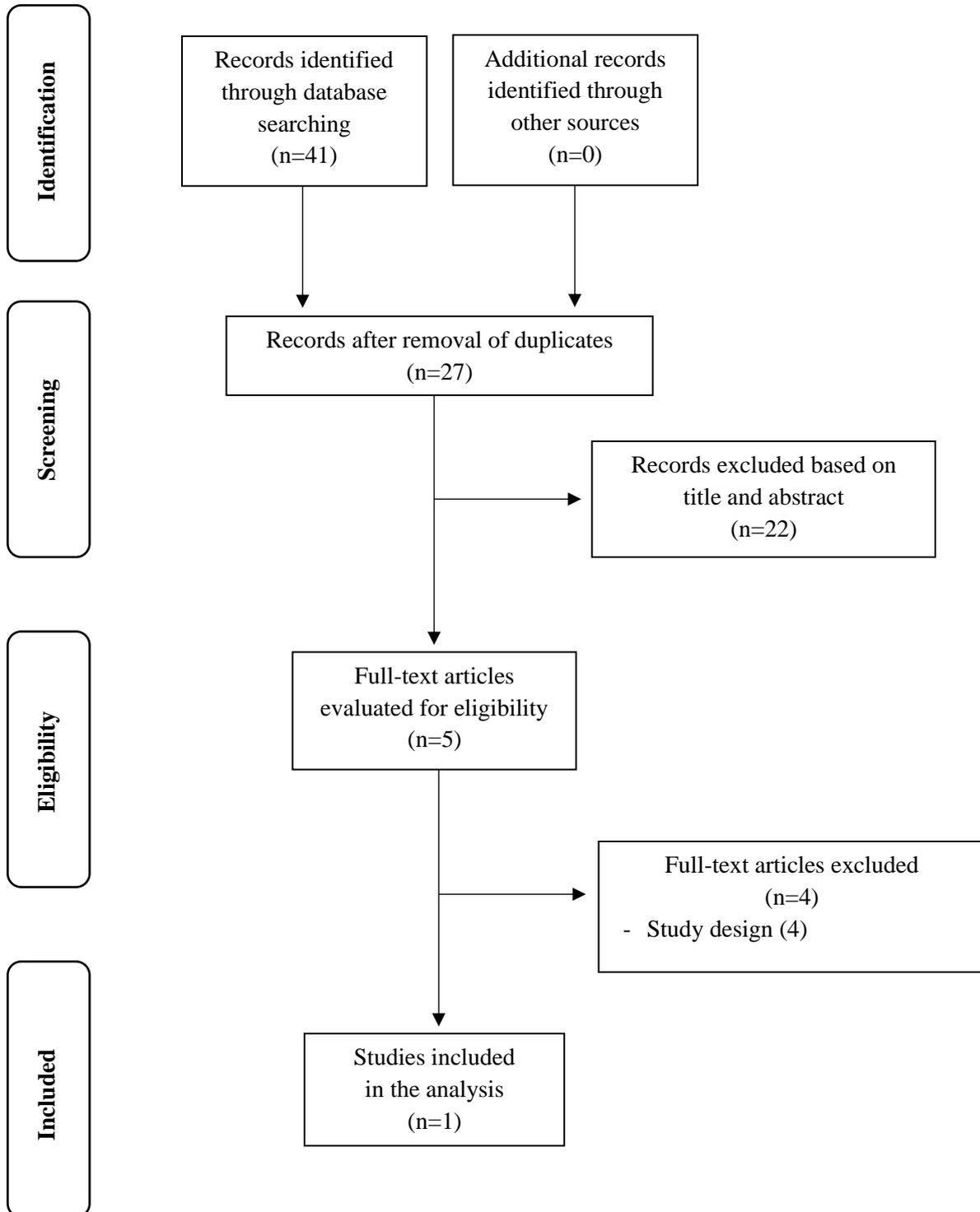
**Quesito n°07****PUBMED**

#4	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("upper urothelial"[All Fields] OR "upper urinary tract"[All Fields]) AND ("lymphadenectomy"[All Fields] OR "lymph node dissection"[All Fields]) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	25
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	("nephroureterectomy"[MeSH Terms] OR "nephroureterectomy"[All Fields] OR "nephroureterectomies"[All Fields]) AND (((("bladder s"[All Fields] OR "urinary bladder"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "urinary bladder"[All Fields] OR "bladder"[All Fields] OR "bladders"[All Fields]) AND "cuff"[All Fields]) OR ("transurethral"[All Fields] OR "transurethrally"[All Fields]))	697
#1	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("upper urothelial"[All Fields] OR "upper urinary tract"[All Fields])	2.631

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	16
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/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)	588.615
#2	'lymphadenectomy' OR 'lymph node dissection'	115.800
#1	'upper tract urothelial' OR 'upper urinary tract urothelial cancer'	3.937

Quesito n°07



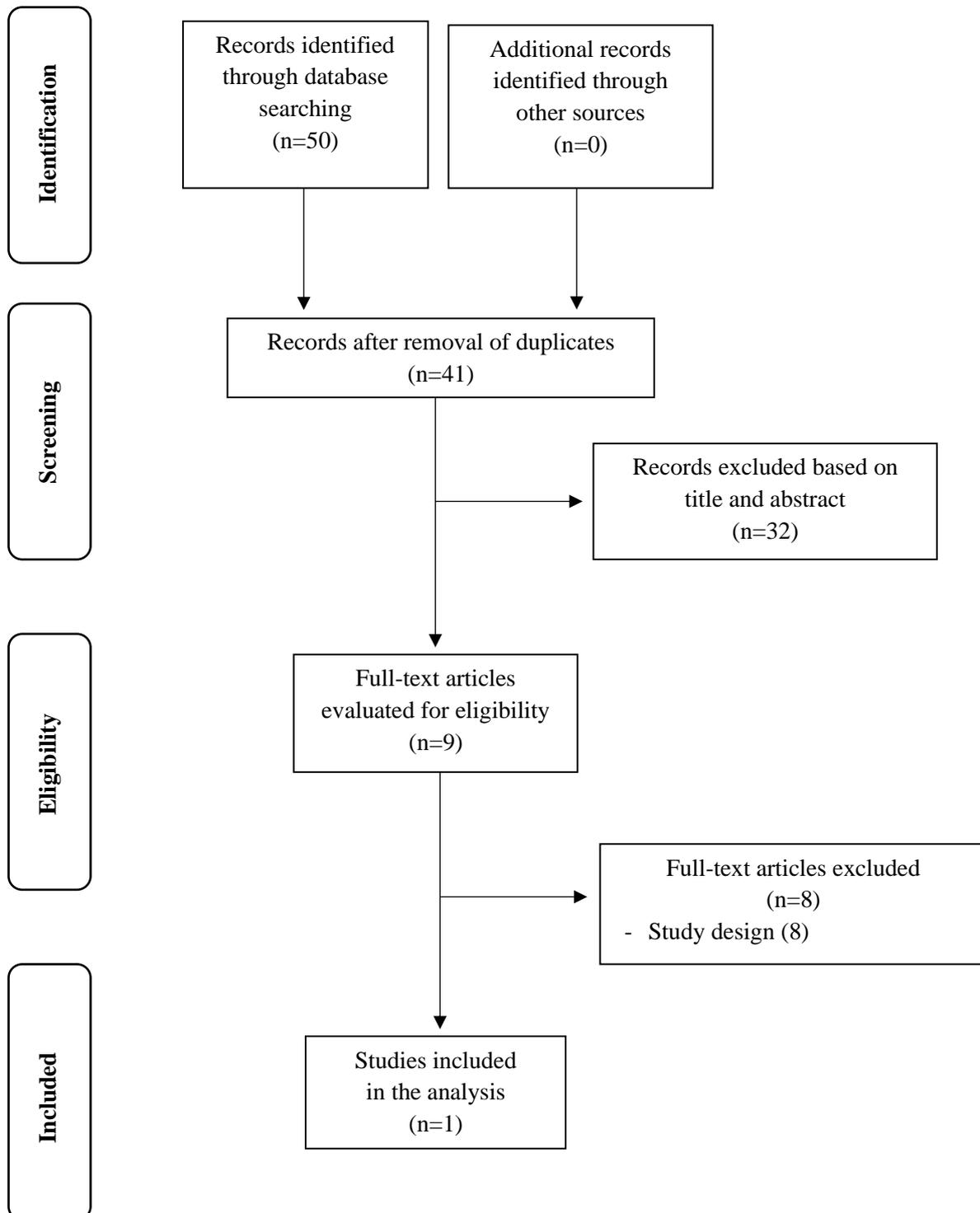
**Quesito n°08****PUBMED**

#4	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("upper urothelial"[All Fields] OR "upper urinary tract"[All Fields]) AND ("adjuvant"[All Fields] AND ("cisplatin"[All Fields] OR "carboplatin"[All Fields] OR "platinum"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	23
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	"adjuvant"[All Fields] AND ("cisplatin"[All Fields] OR "carboplatin"[All Fields] OR "platinum"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields])	91.204
#1	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("upper urothelial"[All Fields] OR "upper urinary tract"[All Fields])	2.631

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	27
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/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)	588.615
#2	'adjuvant' AND ('cisplatin' OR 'carboplatin' OR 'platinum' OR 'chemotherapy')	170.283
#1	'upper tract urothelial' OR 'upper urinary tract urothelial cancer'	3.937

## Quesito n°08



## Quesito n°09

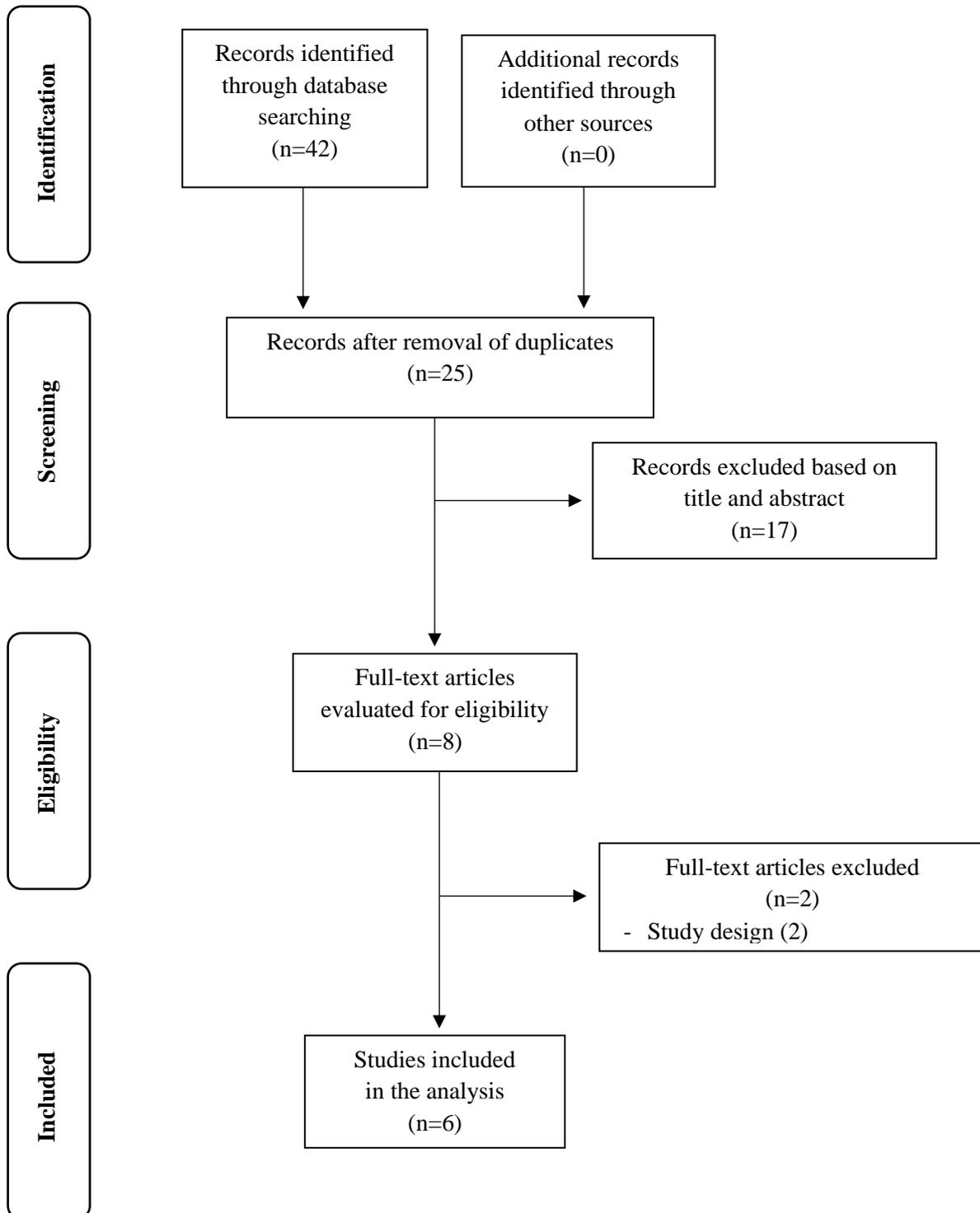
## PUBMED

#4	("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields]) AND ("neoadjuvant"[All Fields] AND ("cisplatin"[All Fields] OR "carboplatin"[All Fields] OR "platinum"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	20
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	"neoadjuvant"[All Fields] AND ("cisplatin"[All Fields] OR "carboplatin"[All Fields] OR "platinum"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields])	39.992
#1	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields])	7.692

## EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	21
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/sd AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	261.341
#2	'neoadjuvant' AND ('cisplatin' OR 'carboplatin' OR 'platinum' OR 'chemotherapy')	80.532
#1	'muscle invasive bladder cancer'/exp	6.591

## Quesito n°09



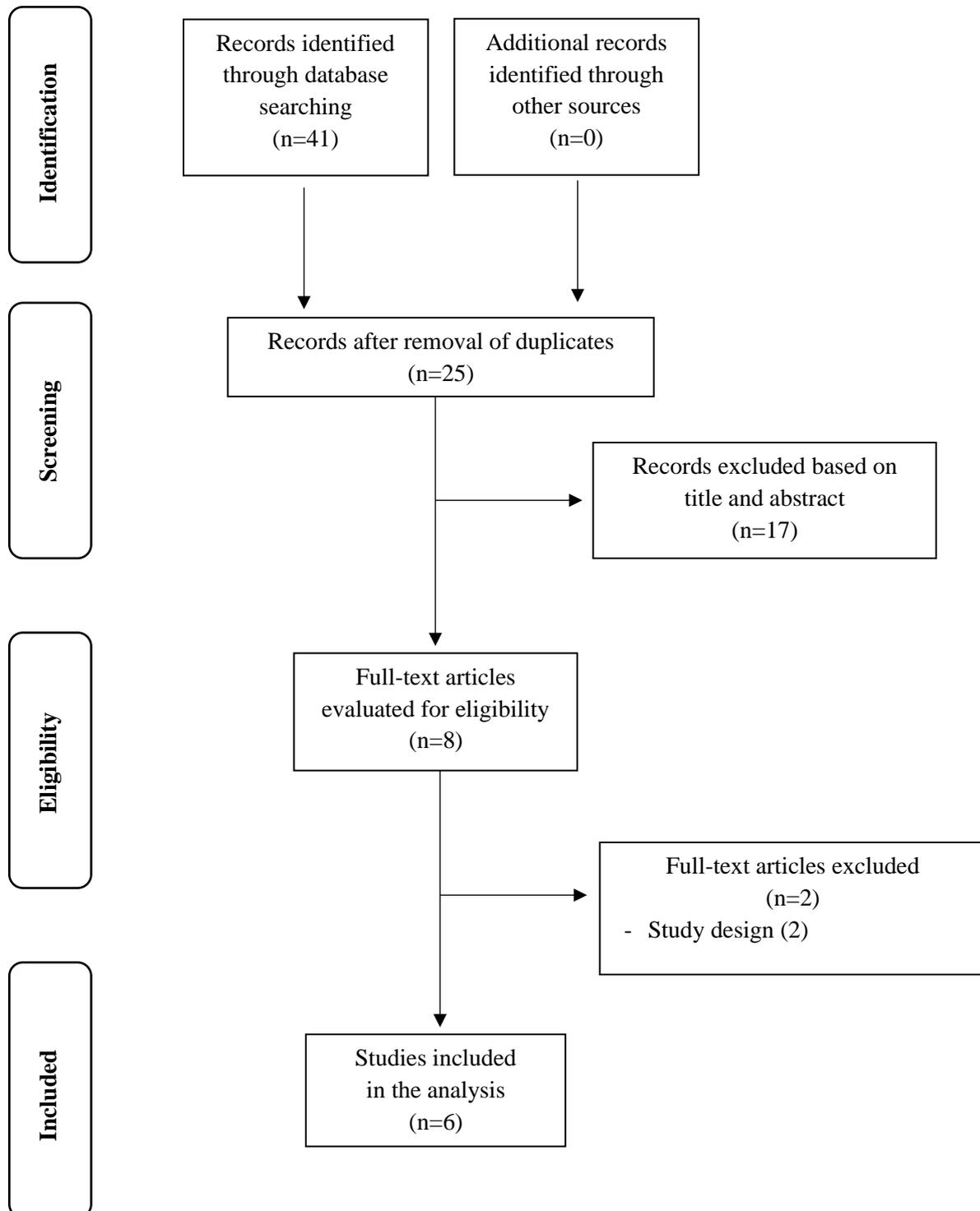
**Quesito n°10**
**PUBMED**

#4	("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields]) AND ("neoadjuvant"[All Fields] AND ("cisplatin"[All Fields] OR "carboplatin"[All Fields] OR "platinum"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]))	20
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	"neoadjuvant"[All Fields] AND ("cisplatin"[All Fields] OR "carboplatin"[All Fields] OR "platinum"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields])	39.992
#1	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields])	7.692

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	21
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/sd AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	261.341
#2	'neoadjuvant' AND ('cisplatin' OR 'carboplatin' OR 'platinum' OR 'chemotherapy')	80.532
#1	'muscle invasive bladder cancer'/exp OR 'invasive urothelial carcinoma'	6.591

## Quesito n°10



## Quesito n°11

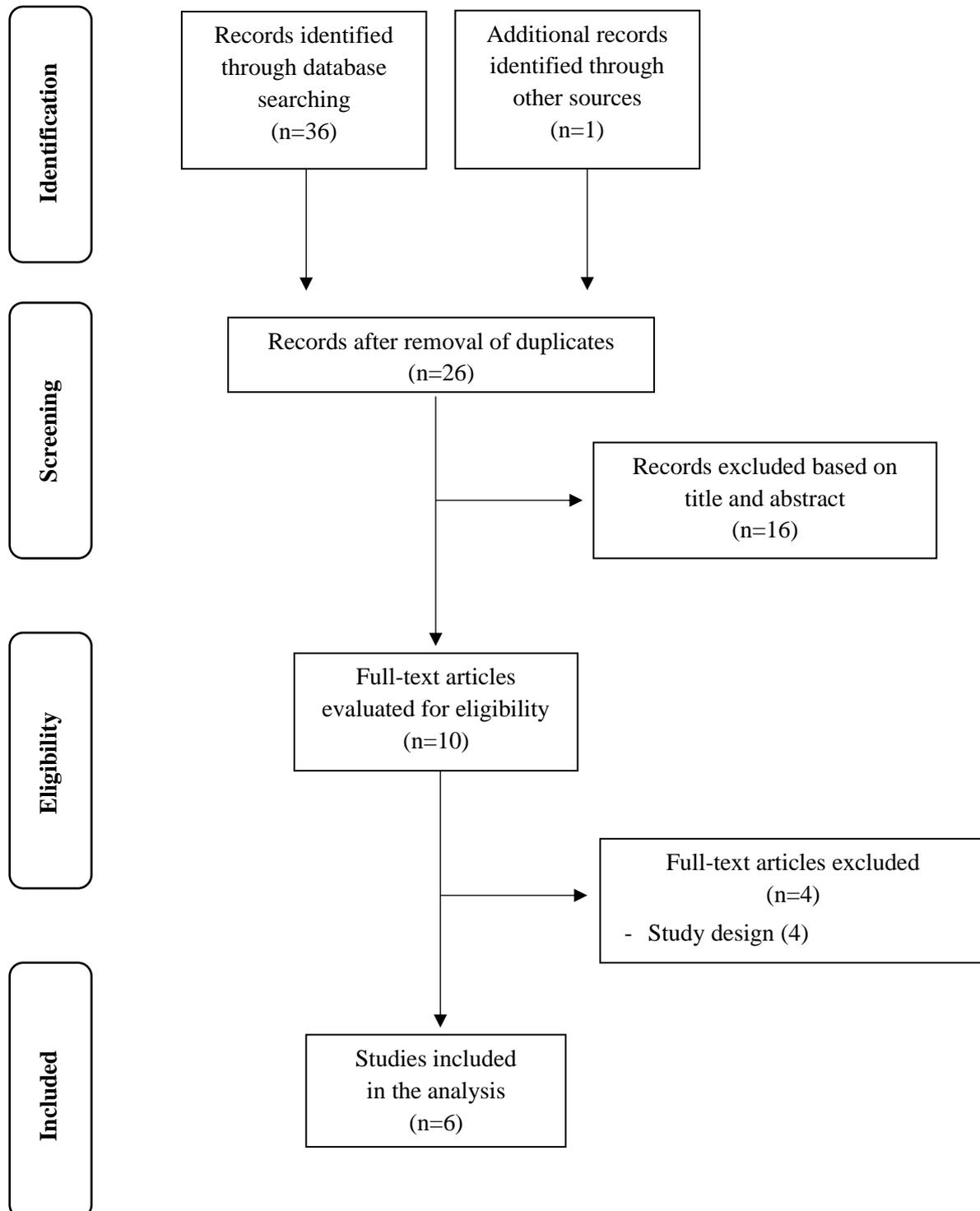
## PUBMED

#5	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields] OR "invasive urothelial carcinoma"[All Fields]) AND ("trimodal therapy"[All Fields] OR "trimodality"[All Fields] OR "bladder sparing"[All Fields] OR "bladder preserving"[All Fields] OR "chemoradiation"[All Fields]) AND ("propensity score"[All Fields] OR "propensity matched"[All Fields] OR "matching"[All Fields]) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	12
#4	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#3	"propensity score"[All Fields] OR "propensity matched"[All Fields] OR "matching"[All Fields]	150.779
#2	"trimodal therapy"[All Fields] OR "trimodality"[All Fields] OR "bladder sparing"[All Fields] OR "bladder preserving"[All Fields] OR "chemoradiation"[All Fields]	18.436
#1	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields] OR "invasive urothelial carcinoma"[All Fields])	7.947

## EMBASE

#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	24
#4	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	8.628.091
#3	'propensity score' OR 'propensity matched' OR 'matching'	218.625
#2	'trimodal therapy' OR 'trimodality' OR 'bladder sparing' OR 'bladder preserving' OR 'chemoradiation'	35.841
#1	'muscle invasive bladder cancer'/exp	6.591

## Quesito n°11



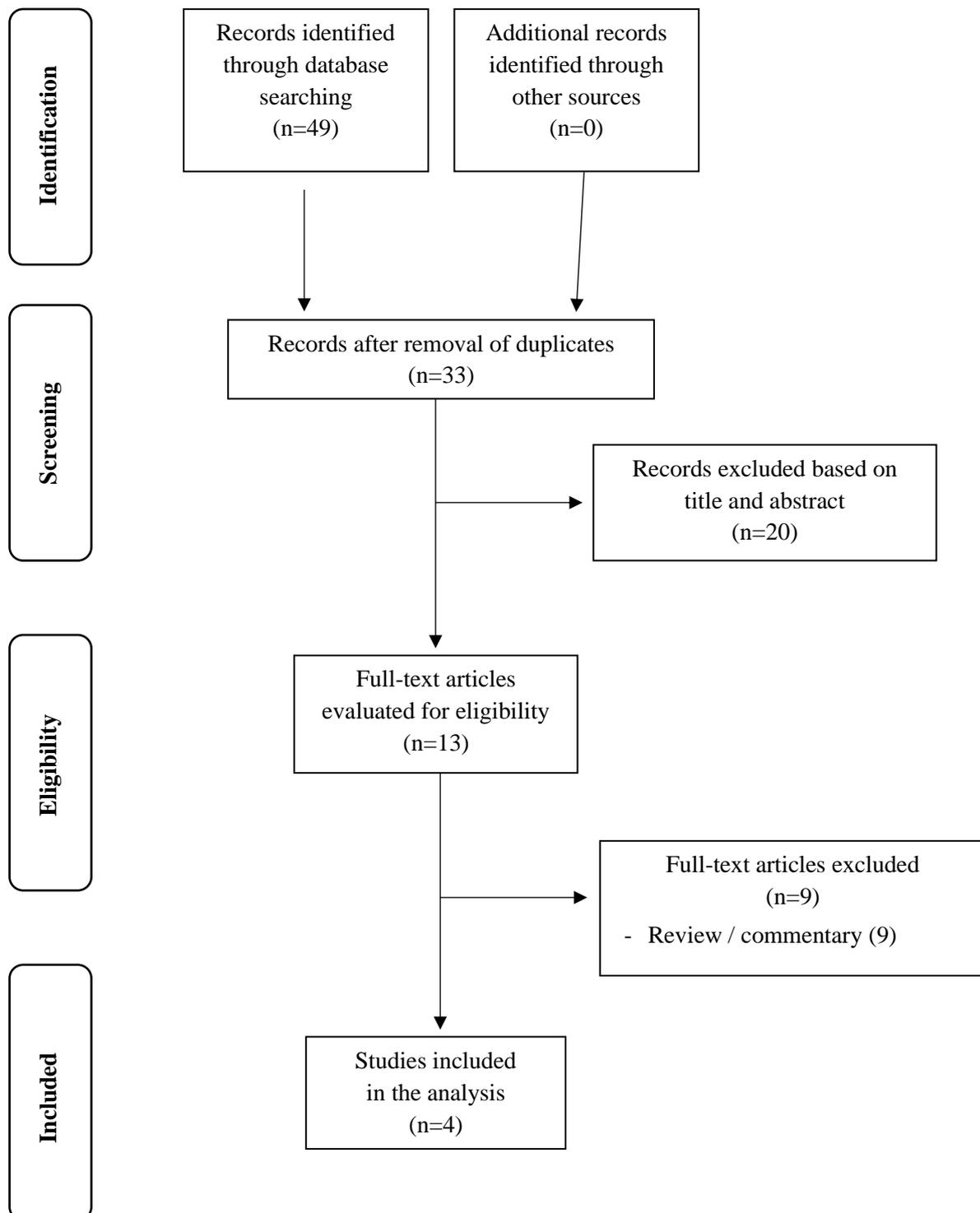
**Quesito n°12****PUBMED**

#4	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields] OR "invasive urothelial carcinoma"[All Fields]) AND ("cisplatin-unfit"[All Fields] OR "cisplatin-ineligible"[All Fields] OR "unfit for cisplatin"[All Fields]) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication])	31
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	"cisplatin-unfit"[All Fields] OR "cisplatin-ineligible"[All Fields] OR "unfit for cisplatin"[All Fields]	288
#1	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields] OR "invasive urothelial carcinoma"[All Fields])	7.948

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	18
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	8.628.028
#2	'cisplatin-unfit' OR 'cisplatin-ineligible' OR 'unfit for cisplatin'	670
#1	'muscle invasive bladder cancer'/exp OR 'invasive urothelial carcinoma'	7.741

## Quesito n°12



## Quesito n°13

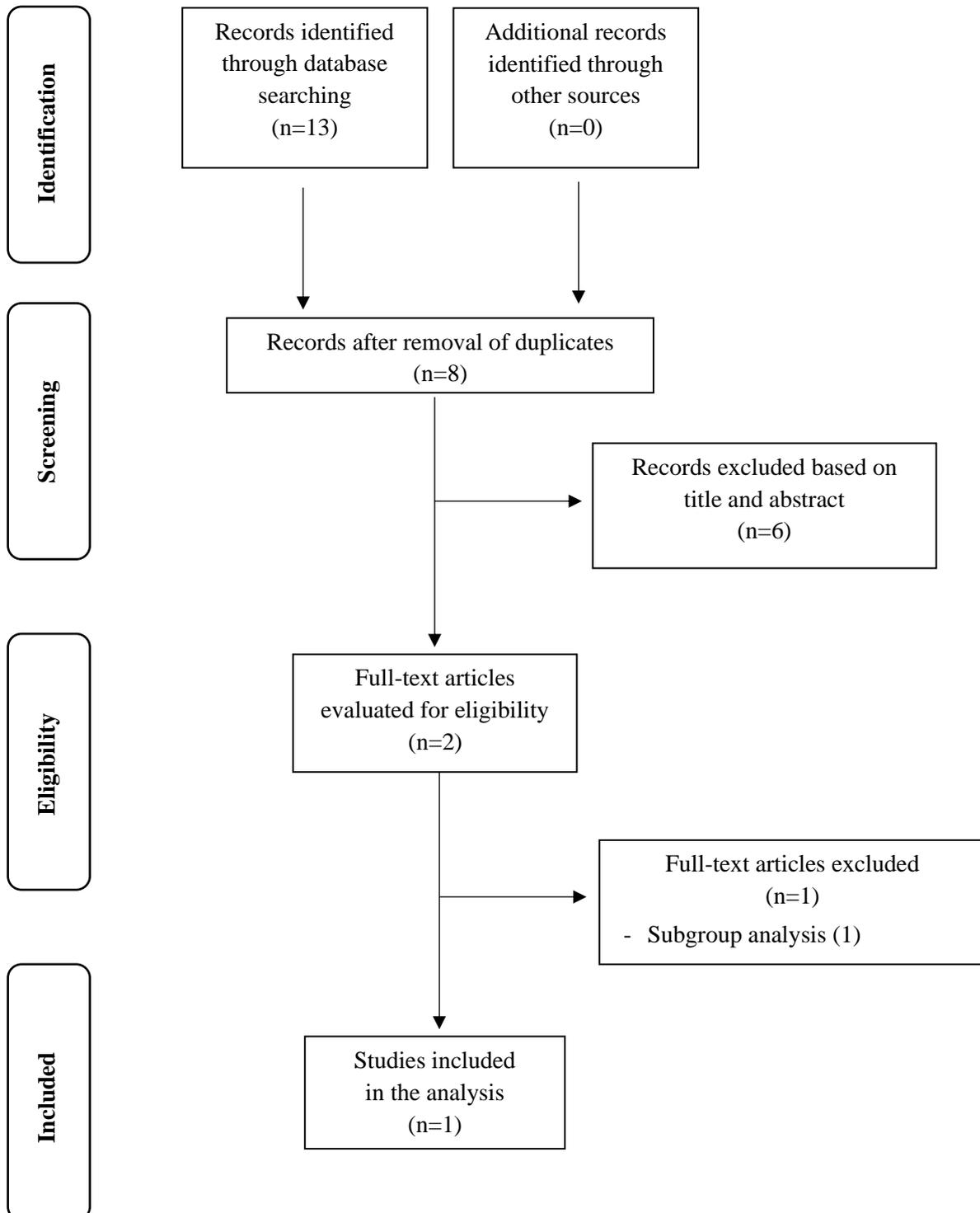
## PUBMED

#4	("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields] OR "invasive urothelial carcinoma"[All Fields] OR "advanced"[All Fields]) AND (("maintenance"[MeSH Terms] OR "maintenance"[All Fields] OR "maintenances"[All Fields]) AND ("avelumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[All Fields])) AND (2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]))	7
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	("maintenance"[MeSH Terms] OR "maintenance"[All Fields] OR "maintenances"[All Fields]) AND ("avelumab"[Supplementary Concept] OR "avelumab"[All Fields])	125
#1	"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields] OR "invasive urothelial carcinoma"[All Fields] OR "advanced"[All Fields])	18.487

## EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	6
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	261.337
#2	'maintenance' AND 'avelumab'	544
#1	'muscle invasive bladder cancer'/exp OR 'invasive urothelial carcinoma' OR 'advanced urothelial carcinoma'	8.782

## Quesito n°13



## Quesito n°13

## QUESTION

Should Avelumab plus BSC vs. BSC be used for as a Maintenance Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Whose Disease Did Not Progress After Completion of First-Line Platinum-Containing Chemotherapy?	
<b>PROBLEM:</b>	
<b>OPTION:</b>	Avelumab plus BSC
<b>COMPARISON:</b>	BSC
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Overall Survival (ITT Population); Overall Survival (PD-L1-Positive Tumors); Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (ITT Population) Kaplan-Meier product limit estimate; Best Objective Response (Confirmed) based on BICR Assessment (ITT Population); Change from Baseline to End of Treatment in FBISI-18 Total Score (ITT Population); Change from Baseline to End of Treatment in EQ-5D-5L Index Score (ITT Population); Time to Deterioration in FB1SI-18 DRS-P Scores; Treatment-related TEAEs of Grade $\geq 3$ of CTCAE (Safety Population); Serious treatment-related TEAE (Safety Population); Treatment-related TEAEs leading to death (Safety Population)

## ASSESSMENT

Problem	
Is the problem a priority?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	

## Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	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	<b>46 per 100</b> (39 to 54)	<b>13 fewer per 100</b> (20 fewer to 5 fewer)	<b>HR 0.690</b> (0.556 to 0.863) [Overall Survival (ITT Population)]
	Overall Survival (PD-L1-Positive Tumors) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: median 19.2 months	55 per 100	<b>36 per 100</b> (28 to 47)	<b>19 fewer per 100</b> (27 fewer to 8 fewer)	<b>HR 0.560</b> (0.404 to 0.787) [Overall Survival (PD-L1-Positive Tumors)]
	Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (ITT Population) Kaplan-Meier product limit estimate assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: median 13 months	87 per 100	<b>72 per 100</b> (65 to 78)	<b>15 fewer per 100</b> (22 fewer to 9 fewer)	<b>HR 0.620</b> (0.519 to 0.751) [Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (ITT Population) Kaplan-Meier product limit estimate]
Best Objective Response (Confirmed) based on BICR Assessment (ITT Population) assessed with: cumulative incidence	1 per 100	<b>10 per 100</b> (4 to 25)	<b>8 more per 100</b> (2 more to 23 more)	<b>RR 6.80</b> (2.69 to 17.18)	

*Powles T, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230*

### Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Outcomes	With BSC	With Avelumab plus BSC	Difference	Relative effect (95% CI)
	Change from Baseline to End of Treatment in FBISI-18 Total Score (ITT Population) assessed with: LS mean	The mean change from Baseline to End of Treatment in FBISI-18 Total Score (ITT Population) was <b>0</b> points	The mean change from Baseline to End of Treatment in FBISI-18 Total Score (ITT Population) in the intervention group was <b>2,1</b> LS mean change points lower (3,99 lower to 0,21 lower)	LS mean change <b>2.1 points lower</b> (3.99 lower to 0.21 lower)	.. <sup>a</sup>
	Change from Baseline to End of Treatment in EQ-5D-5L Index Score (ITT Population) assessed with: LS mean	The mean change from Baseline to End of Treatment in EQ-5D-5L Index Score (ITT Population) was <b>0</b>	The mean change from Baseline to End of Treatment in EQ-5D-5L Index Score (ITT Population) in the intervention group was <b>0,068</b> LS mean change lower (0,116 lower to 0,02 lower)	LS mean change <b>0.068 lower</b> (0.1156 lower to 0.0204 lower)	.. <sup>a</sup>
	Time to Deterioration in FBISI-18 DRS-P Scores assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: median 19.2 months <sup>b</sup>	50 per 100	<b>58 per 100</b> (46 to 71)	<b>8 more per 100</b> (4 fewer to 21 more)	<b>HR 1.260</b> (0.901 to 1.768)
	Treatment-related TEAEs of Grade ≥3 of CTCAE (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	0 per 100	<b>17 per 100</b> (13 to 21)	<b>17 more per 100</b> (13 more to 21 more)	<b>RR 115.33</b> (7.16 to 1858.76)

Treatment-related TEAEs leading to discontinuation (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	0 per 100	<b>10 per 100</b> (6 to 13)	<b>10 more per 100</b> (6 more to 13 more)	<b>RR 67.19</b> (4.13 to 1092.28)
Treatment-related TEAEs leading to death (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)	<b>0 more per 100</b> (0 fewer to 1 more)	<b>RR 3.009</b> (0.120 to 73.599)
<p>a. Review Manager 5.03 calculations                  b. <math>\geq 3</math> Points Decrease Prior to End of Treatment  <i>Powles T, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230</i></p>				

Certainty of evidence			
What is the overall certainty of the evidence of effects?			
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>● Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<b>Outcomes</b>	<b>Importance</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>
	Overall Survival (ITT Population) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 39.6 months	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High <sup>a,b,c,d</sup>
	Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (ITT Population) Kaplan-Meier product limit estimate; assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 13 months	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High <sup>a,b,c,d,e</sup>
	Treatment-related TEAEs of Grade $\geq 3$ of CTCAE (Safety Population); assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,b,f,g,h</sup>
	Treatment-related TEAEs leading to discontinuation (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,b,f,g,h</sup>
	Treatment-related TEAEs leading to death (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,b,f,h</sup>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. a single study</li> <li>b. BSC as standard option after 1st-line, non-progressing patients</li> <li>c. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique recommendation; may not be downgraded</li> <li>d. no evidence of violation of the PH assumption</li> <li>e. BICR protecting from detection bias in open-label study</li> <li>f. 95%CI of absolute effect consistent with a unique recommendation</li> <li>g. serious risk of performance bias in open-label study</li> <li>h. serious risk of detection bias in open-label study</li> </ul>
--	--

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	

### Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	

### Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large costs</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate costs</li> <li><input type="radio"/> Negligible costs and savings</li> <li><input type="radio"/> Moderate savings</li> <li><input type="radio"/> Large savings</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	

### Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies	

### Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies	

### Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	

### Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	

<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?	
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	

	JUDGEMENT						
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	Large	Moderate	<b>Small</b>	Trivial		Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE</b>	Very low	Low	<b>Moderate</b>	High			No included studies
<b>VALUES</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
<b>RESOURCES REQUIRED</b>	Large costs	<b>Moderate costs</b>	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES</b>	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>
<b>COST EFFECTIVENESS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	No included studies
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

### TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention ●</b>
---	--	---	--	---

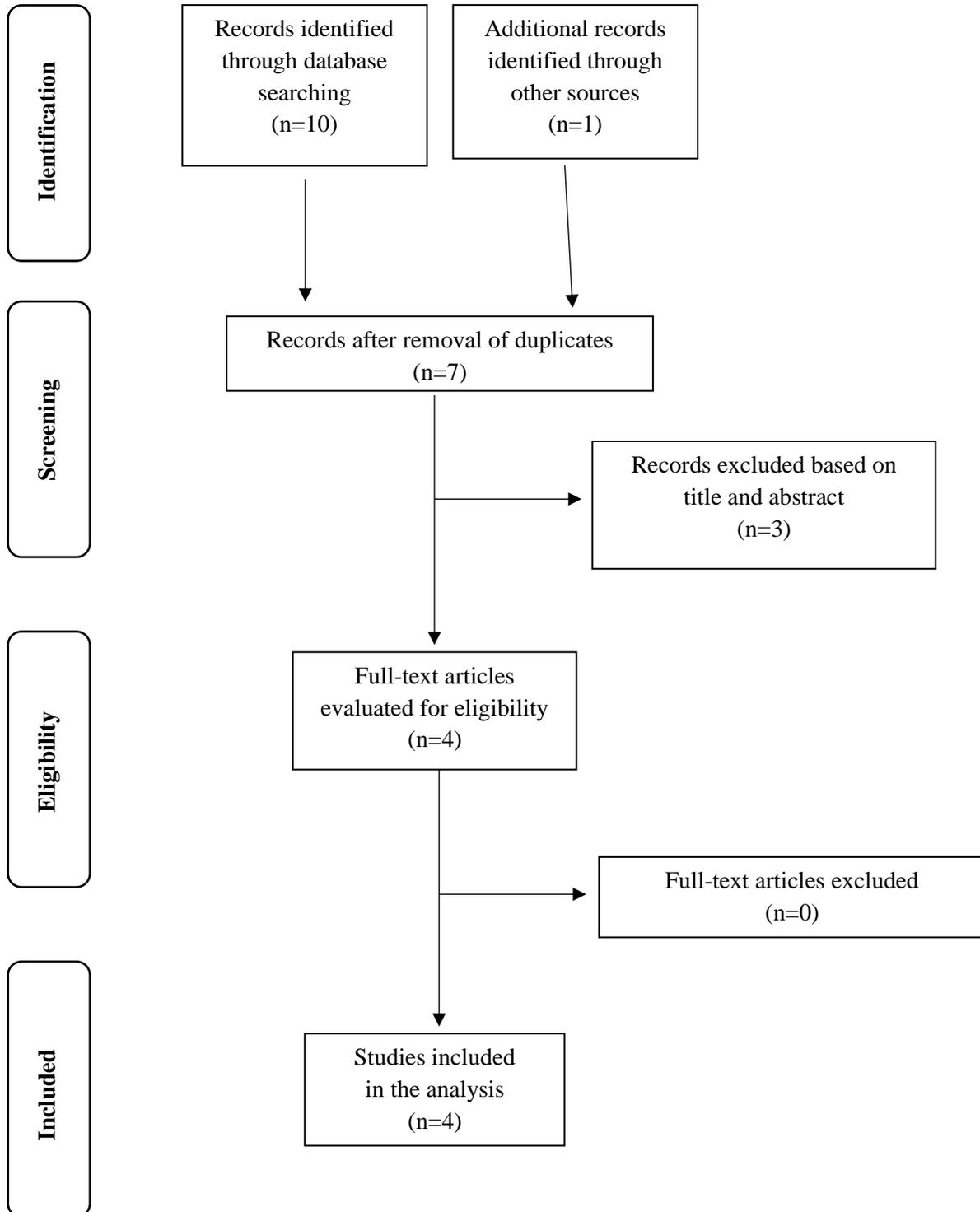
**Quesito n°14****PUBMED**

#4	("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND "advanced"[All Fields] AND 2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication] AND (("second-line"[All Fields] OR "previously treated"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields]) AND ("atezolizumab"[All Fields] OR "pembrolizumab"[All Fields]))) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	5
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	("second-line"[All Fields] OR "previously treated"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields]) AND ("atezolizumab"[All Fields] OR "pembrolizumab"[All Fields])	2.052
#1	("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND "advanced"[All Fields])	11.372

**EMBASE**

#4	#1 AND #2 AND #3	5
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	261.337
#2	('second-line' OR 'previously treated' OR 'recurrent') AND ('atezolizumab' OR 'pembrolizumab')	7.335
#1	'urothelial carcinoma' OR 'urothelial cancer' OR 'advanced urothelial carcinoma' OR 'advanced urothelial cancer'	26.371

## Quesito n°14



## Quesito n°15

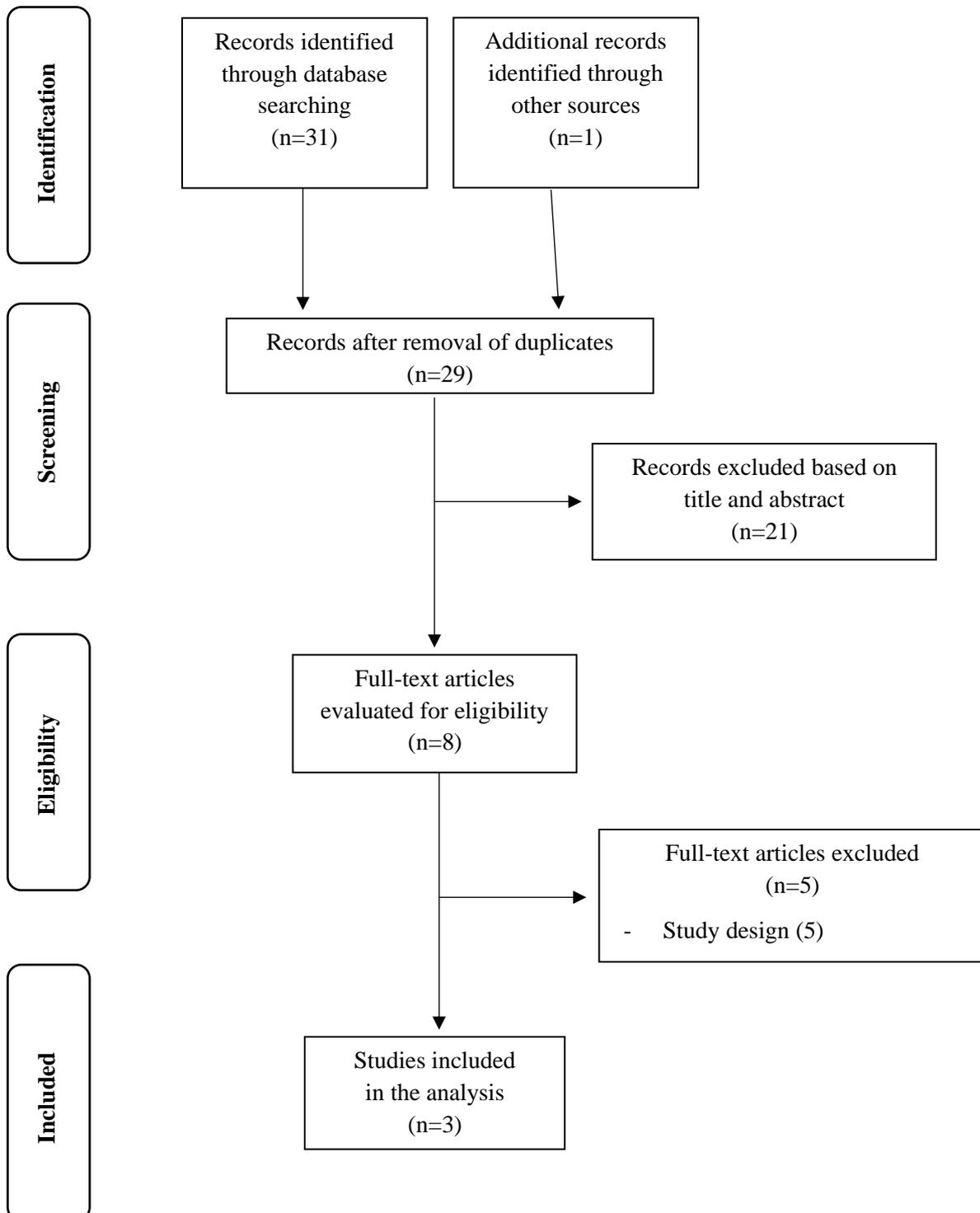
## PUBMED

#4	("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND "advanced"[All Fields] AND ("immunoconjugates"[Pharmacological Action] OR "immunoconjugates"[MeSH Terms] OR "immunoconjugates"[All Fields] OR ("antibody"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND "conjugate"[All Fields]) OR "antibody drug conjugate"[All Fields] OR ("sacituzumab govitecan"[Supplementary Concept] OR "sacituzumab govitecan"[All Fields]) OR ("enfortumab vedotin"[Supplementary Concept] OR "enfortumab vedotin"[All Fields])) AND 2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	5
#3	2010/01/01:2023/06/30[Date - Publication]	16.017.429
#2	"immunoconjugates"[Pharmacological Action] OR "immunoconjugates"[MeSH Terms] OR "immunoconjugates"[All Fields] OR ("antibody"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND "conjugate"[All Fields]) OR "antibody drug conjugate"[All Fields] OR ("sacituzumab govitecan"[Supplementary Concept] OR "sacituzumab govitecan"[All Fields]) OR ("enfortumab vedotin"[Supplementary Concept] OR "enfortumab vedotin"[All Fields])	20.166
#1	("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND "advanced"[All Fields])	11.372

## EMBASE

#4	#1 AND #2 AND #3	26
#3	[english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND [1-1-2010]/sd NOT [1-7-2023]/sd AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	261.337
#2	'antibody-drug conjugate' OR 'sacituzumab govitecan' OR 'enfortumab vedotin'	11.826
#1	'urothelial carcinoma' OR 'urothelial cancer' OR 'advanced urothelial carcinoma' OR 'advanced urothelial cancer' OR 'metastatic'	503.474

## Quesito n°15



## QUESTION

Should antibody-drug conjugates vs. chemotherapy be used for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who had previously received platinum-containing chemotherapy and had had disease progression during or after treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor?

<b>POPULATION:</b>	Patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who had previously received platinum-containing chemotherapy and had had disease progression during or after treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor
<b>INTERVENTION:</b>	Antibody-drug conjugates
<b>COMPARISON:</b>	Chemotherapy
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Overall Survival; Progression-free Survival; Overall Response Rate; Complete Response Rate; Treatment-related Adverse Events of Grade $\geq 3$ ; Treatment-related Skin Reactions of Grade $\geq 3$ ; Treatment-related Peripheral Neuropathy of Grade $\geq 3$ ; Treatment-related Hyperglycemia of Grade $\geq 3$ ; Treatment-related Adverse Events leading to Treatment Withdrawal; Treatment-related Adverse Events leading to Death; Overall Survival; Progression-free Survival; Overall Response Rate; Treatment-related Adverse Events of Grade $\geq 3$ ; Treatment-related Neutropenia of Grade $\geq 3$ ; Treatment-related Adverse Events leading to Death

## ASSESSMENT

Problem	
Is the problem a priority?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Per i pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione dopo una linea di terapia a base di platino e una terapia con <i>immune-checkpoint inhibitor</i> non esiste uno standard terapeutico con un elevato livello di evidenza scientifica. Questo setting di pazienti rappresenta un importante <i>unmet medical need</i>

## Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>			<b>With Enfortumab vedotin</b>		<b>Relative effect (95% CI)</b>	
	<b>Outcomes</b>	<b>With CT</b>		<b>Difference</b>		
	Overall Survival assessed with: Kaplan- Meier product limit estimate; follow-up: median 24 months	77 per 100	<b>64 per 100</b> (58 to 72)	<b>13 fewer per 100</b> (20 fewer to 6 fewer)	<b>HR 0.70</b> (0.58 to 0.85)	<b>Median OS</b> EV 12.91 (95%CI: 11.01, 14.92)  CT 8.94 (95%CI: 8.25, 10.25)  <b>Median PFS</b> EV 5.55 (95%CI: 5.32, 6.28)  CT 3.71 (95%CI: 3.52, 3.94)
	Progression-free Survival assessed with: Kaplan- Meier product limit estimate; follow-up: median 24 months	88 per 100	<b>74 per 100</b> (67 to 80)	<b>14 fewer per 100</b> (21 fewer to 8 fewer)	<b>HR 0.63</b> (0.52 to 0.76)	
	Overall Response Rate assessed with: cumulative incidence	19 per 100	<b>41 per 100</b> (31 to 54)	<b>23 more per 100</b> (13 more to 36 more)	<b>RR 2.22</b> (1.69 to 2.93)	
Complete Response Rate assessed with: cumulative incidence	3 per 100	<b>7 per 100</b> (3 to 15)	<b>4 more per 100</b> (0 fewer to 11 more)	<b>RR 2.06</b> (0.98 to 4.31)		
<i>Rosemberg JE, et al. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 4516-4516.</i>						

## Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>			<b>With Enfortumab vedotin</b>		<b>Relative effect (95% CI)</b>	
	<b>Outcomes</b>	<b>With CT</b>		<b>Difference</b>		
	Treatment-related Adverse Events of Grade ≥3; assessed with: cumulative incidence	50 per 100	<b>51 per 100</b> (44 to 60)	<b>1 more per 100</b> (6 fewer to 10 more)	<b>RR 1.03</b> (0.88 to 1.21)	<p><b>TRAE G≥3</b></p> <p>EV 51.4 (95%CI: 45.5, 57.2) CT 49.8 (95%CI: 43.9, 55.7)</p> <p><b>Skin Reactions G≥3</b></p> <p>EV 14.2 (95%CI: 10.4, 18.7) CT 0.7 (95%CI: 0.0, 2.5)</p> <p><b>TRAE leading to withdrawal</b></p> <p>EV 13.5 (95%CI: 9.8, 17.9) CT 11.3 (95%CI: 7.9, 15.6)</p> <p><b>TRAE leading to death</b></p> <p>EV 2.4 (95%CI: 1.0, 4.8) CT 1.0 (95%CI: 0.2, 3.0)</p>
	Treatment-related Skin Reactions of Grade ≥3 assessed with: cumulative incidence	1 per 100	<b>14 per 100</b> (3 to 58)	<b>13 more per 100</b> (3 more to 57 more)	<b>RR 20.64</b> (5.04 to 84.50)	
	Treatment-related Peripheral Neuropathy of Grade ≥3 assessed with: cumulative incidence	2 per 100	<b>5 per 100</b> (2 to 12)	<b>3 more per 100</b> (0 fewer to 10 more)	<b>RR 2.11</b> (0.87 to 5.09)	
	Treatment-related Hyperglycemia of Grade ≥3 assessed with: cumulative incidence	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)	<b>0 fewer per 100</b> (0 fewer to 0 fewer)	<b>RR 22.61</b> (1.34 to 381.96)	
	Treatment-related Adverse Events leading to Treatment Withdrawal assessed with: cumulative incidence	11 per 100	<b>13 per 100</b> (9 to 21)	<b>2 more per 100</b> (3 fewer to 9 more)	<b>RR 1.19</b> (0.77 to 1.83)	
Treatment-related Adverse Events leading to Death assessed with: cumulative incidence	1 per 100	<b>2 per 100</b> (1 to 9)	<b>1 more per 100</b> (0 fewer to 8 more)	<b>RR 2.29</b> (0.60 to 8.78)		
<i>Powles T, et al. N Engl J Med 2021;384:1125-35</i>						

### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE		
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	<b>Outcomes</b>	<b>Importance</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>
	Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 24 months	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High <sup>a,b,c,d</sup>
	Progression-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 24 months	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b,c,d,e</sup>
	Treatment-related Adverse Events of Grade ≥3 assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕○○ Low <sup>b,c,e,f,g</sup>
	Treatment-related Adverse Events leading to Treatment Withdrawal assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b,c,d,e,g</sup>
	Treatment-related Adverse Events leading to Death assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>b,c,d,e,g</sup>
a. not a serious risk of detection bias for the OS outcome b. a single study c. investigator-chosen chemotherapy as adequate comparator d. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded e. serious risk of detection bias in a open-label study f. 95%CLs of absolute effect consistent with different clinical interpretations g. serious risk of performance bias in a open-label study			

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability	

<b>Balance of effects</b>	
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	

<b>Resources required</b>	
How large are the resource requirements (costs)?"	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large costs</li> <li><input type="radio"/> Moderate costs</li> <li><input type="radio"/> Negligible costs and savings</li> <li><input type="radio"/> Moderate savings</li> <li><input type="radio"/> Large savings</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> Don't know</li> </ul>	

<b>Certainty of evidence of required resources</b>	
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input checked="" type="radio"/> No included studies</li> </ul>	

<b>Cost effectiveness</b>	
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> No included studies</li> </ul>	

<b>Equity</b>	
What would be the impact on health equity?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	
<b>Acceptability</b>	
Is the intervention acceptable to key stakeholders?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	
<b>Feasibility</b>	
Is the intervention feasible to implement?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	<b>Small</b>	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	<b>Moderate</b>	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	<b>Don't know</b>
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	<b>Probably increased</b>	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

### TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
---	--	---	--	--

## Appendice 2: Manuale metodologico AIOM



### **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:

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. 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](http://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
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che <b>i benefici sono prevalenti sui danni</b> )
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> 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 ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni</b> )
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> 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 ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici</b> )
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> 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 <b>i danni sono prevalenti sui benefici</b> )

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](http://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 dei 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.

Linee Guida AIOM

**Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica**

RIGHT-1



RIGHT-2



RIGHT-3



Milano, 15 gennaio 2018

**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 perfettibili.

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](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	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	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	√	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	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

& solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

#### 4. 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 nella **Tab. 1**.

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome importanti ed essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome importanti ma non essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome non importanti</i>	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 ecc., 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, ecc.), 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, ecc. 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, ecc.) (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).<sup>1</sup> 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, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

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+.

---

<sup>1</sup> 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.

- 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 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, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig. 1**) sia di come esso è stato condotto.

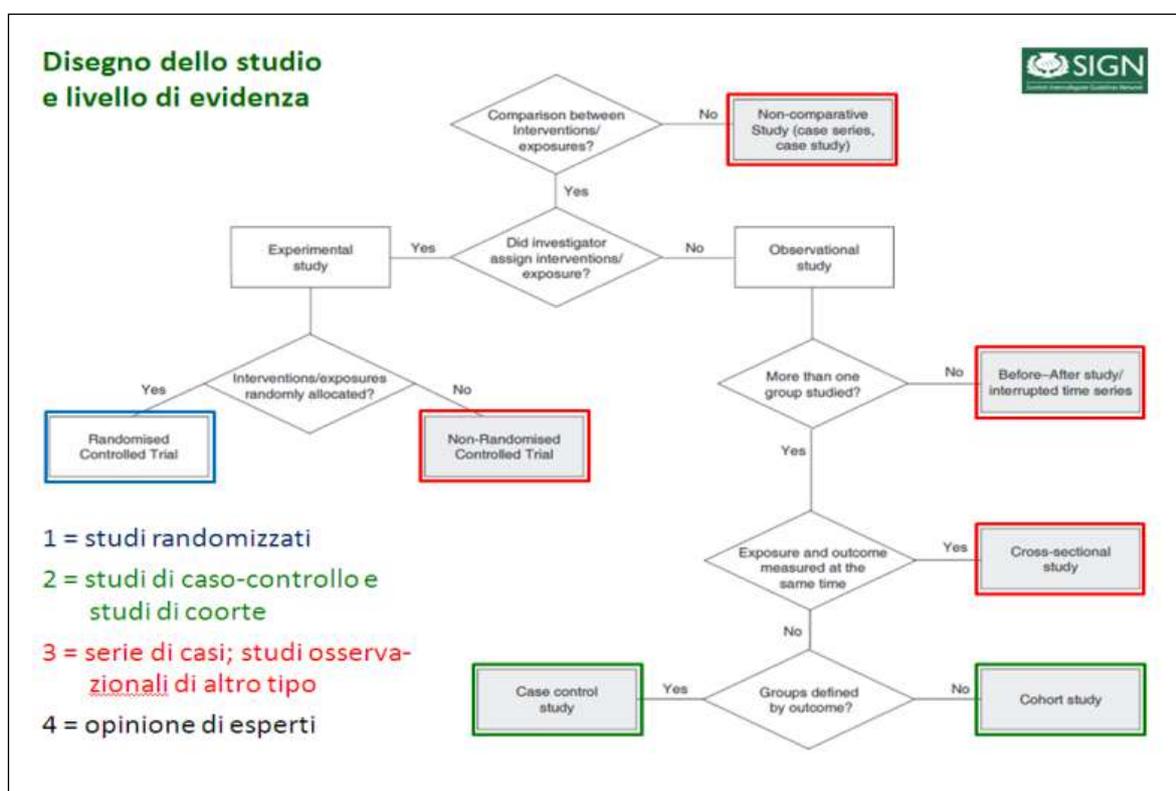


Fig. 1

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-

<b>A</b>	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>B</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+
<b>C</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 2++
<b>D</b>	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, ecc.;
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- differenze di etnia;
- ecc.

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**<sup>2</sup> a **B**<sup>3</sup>.

### 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;

---

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

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

- 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;
  - 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).

Nella **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 nella **Tab. 5**.

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

<b>Tipo di prove</b>	
<b>Studio controllato e randomizzato = alta</b>	
<b>Studio osservazionale = bassa</b>	
<b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>	
<b>A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")</b>	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>B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")</b>	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

<b>Livello certezza</b>	<b>Significato</b>	<b>Conseguenza</b>
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 (ad 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, ecc. 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 cliniche<sup>4</sup>

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 clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> 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)
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> 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 utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> 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)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> 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).

<sup>4</sup> A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

- 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>B</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) <sup>5</sup>	<b>Condizionata a favore</b>

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**).

<sup>5</sup> A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle prove	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 prove GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, 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.

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

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

#### 4. SISTEMA NAZIONALE 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.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreetrust.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 nelle **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)

<b>RECLUTAMENTO:</b> 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
<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)
Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta?	Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> 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.
<b>FOLLOW-UP:</b> 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.
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> 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.
<b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> 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.
<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> 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
<b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi 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 item 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 item 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](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: 229



### **Appendice 3: Commenti dei revisori esterni**

I revisori, dopo aver ricevuto il testo redatto dai membri del panel, hanno proposto modifiche al testo che sono state condivise con il panel degli estensori. Tutti i revisori hanno condiviso le raccomandazioni proposte dai membri del panel, senza apportare specifiche modifiche.



## **Appendice 4: Conflitti di interesse**



## 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...Bracarda.....

Qualifica...Direttore Dipartimento Oncologico ed S.C. Oncologia .....

Ente di appartenenza...Azienda Ospedaliera Santa Maria di 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);

.....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.

.....Nessuna.....

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  
.....Nessuna.....
- 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:

Personale:

- Advisory Board or Steering Committee Member per: *Bayer, Astellas, Janssen, Pfizer, BMS, MSD, Novartis (AAA), Roche-Genentech, Ipsen, AstraZeneca, Merck, Gilead, Indicon, Genenta.*
  - Congress Travel Accomodation da: *MSD, Pfizer, Bayer, Ipsen, Merck*
- .....

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..... *13 NOV 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.....Claudia.....

Cognome.....Mosillo.....

Qualifica.....Medico.....

Ente di appartenenza.....Azienda Ospedaliera Santa Maria di 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.

.....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

Data.....15/11/2024.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....VALENTINA.....  
 Cognome.....BALDAZZI.....  
 Qualifica.....ONCOLOGO MEDICO.....  
 Ente di appartenenza.....ONCOLOGIA - SANTA MARIA ANNUNZIATA - FIRENZE.....

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:.....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 Baldorzi U. Data.....12/11/2009.....

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PIATTO  
 Cognome..... BRUNELLI  
 Qualifica..... PROF. ASS. MEDICO-CHIRURGO ANAT. PATOL.  
 Ente di appartenenza..... UNIVR. 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.

.....  
PIZZER, USD, ASTRAZENECA  
 .....

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... 2/12/2024 ... Data... *Uberto Pirelli*

*Uberto*



## 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 .....

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliera Universitaria 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);

ND.....  
.....

- 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.

ND  
.....  
.....

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

ND.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: ND.....

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  
ND.....  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
ASTRA ZENECA, IPSEN, RECORDATI, MSD, ROCHE, JANSSEN, ASTELLAS,  
(sponsorizzazione ad eventi, grant in qualità di relatore o partecipazione riunioni scientifiche,  
viaggi per partecipazione congressi internazionali)  
.....  
.....

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...15/11/2024.....

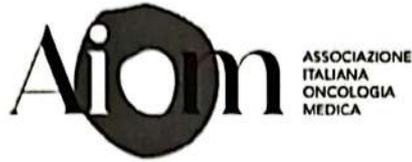


ALESSIO BRUNI

15.11.2024

09:54:41

GMT+02:00



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MAPA LETIZIA .....

Cognome..... CAZANDRELLA .....

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGO .....

Ente di appartenenza..... ONCOLOGIA INTERPRESDIO - ASL ROMA 2  
OSPEDALE SANDRO PERTINI .....

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

CONSULENZA SCIENTIFICA PER MSD .....

.....

**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(ia) 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. 13/11/24 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..... SERGIO  
 Cognome..... FERRINO  
 Qualifica..... MEDICO SPECIALISTA IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA  
 Ente di appartenenza..... OSPEDALE S. CHIARA, APSS 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);

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

- 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.....

*Seppia* 85/7/24

## 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**.....

Cognome...**GERNONE**.....

Qualifica...**Dirigente Medico di 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);

.....**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.

Angela Gemone  


In fede... .. Data...Bari 12 novembre 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 PATRIZIA  
 Cognome GIANNATEMPA  
 Qualifica CINCOLOGO MEDICO  
 Ente di appartenenza FONDAZIONE I.R.C.S. FONDAZIONE ISTITUTO 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.

P.F. S.P., ASTRA ZENECA, MSD, LIGAND, SANOSCO  
 .....  
 .....

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.

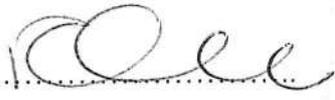
...../.....  
.....  
.....

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... 12/11/29... 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..... Rodolfo  
 Cognome..... Luca  
 Qualifica..... Urologo  
 Ente di appartenenza..... INCCS HUMANITAS

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.

MEAC  
FIBIA  
 .....  
 .....

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..... 13-11-2024.....

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Nome... **Silvia** .....  
 Cognome... **Lucarini** .....  
 Qualifica... **Dirigente medico** .....  
 Ente di appartenenza... **Aouc** .....

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.

..... **Nessuno** .....

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

..... **Nessuno** .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... **Nessuno** .....

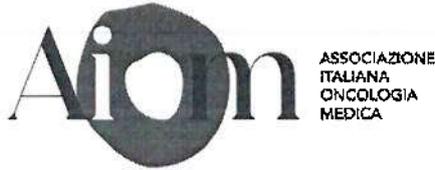
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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 *Silvia Lucchini* ..... Data **13/11/2024** .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... LUCIA.....  
Cognome... MANGONE.....  
Qualifica... MEDICO.....  
Ente di appartenenza..... AUSL - IRCCS 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... *Lucia Mangano* Data... *25/11/2024*.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/18/17)

Nome.....Franco.....

Cognome.....Morelli.....

Qualifica.....Dirigente medico.....

Ente di appartenenza IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo (FG)

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.

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:

1. Borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuno: .....

.....

.....

2. 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:

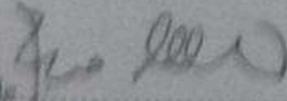
Nessuno: .....

.....

.....

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 14.11.2024

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Nome... A. MORFA  
 Cognome... NOCELLI  
 Qualifica... PROF. ASSOCIATO  
 Ente di appartenenza... I RECS OSP. SAN RAFFAELLO / UNIV. VITA-SANTO

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.

MSD, GILDA, MERCK, ASTA JONICA  
ATI, J.S.S., CATALIN, PEARL  
DATICIN S.p.A.

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.

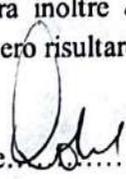
.....  
.....  
.....

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 9/11/24.....



### 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..... PROFESSORE ASSOCIATO - IGIENE MEDICA  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' CATOLICA DEL S. CUORE - FONDAZIONE  
POUQUINGO "A. CERRELLI" - 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);

..... 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 Franceschi Data 12/11/2024

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MICHELA  
 Cognome..... ROBERTO  
 Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO  
 Ente di appartenenza..... POLICLINICO UMBERTO I 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 *Ali R. R. R.* Data *26/7/29*



## 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.....RADIOTERAPISTA ONCOLOGO.....

Ente di appartenenza.....ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI 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.

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

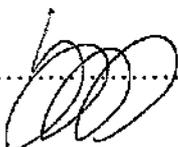
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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..... Data.....



12/11/24

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....**Gabriele**.....

Cognome.....**Tuderti**.....

Qualifica.....**Dirigente medico I livello – U.O.C. Urologia Oncologica**.....

Ente di appartenenza.....**IRCCS 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);

**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:.....

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

**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. 

Data.....07/08/2024.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Giovanni.....  
.....  
Cognome  
Massaro.....  
Qualifica  
Paziente.....  
Ente di appartenenza CALCIT comitato Autonomo Lotta Contro i  
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);

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:.....

Nessun interesse

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

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.

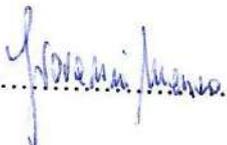
NO.....  
.....  
.....

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 Giovanni Massaro.....  ..... Data 13/11/2024.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... 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.. 15/01/2020



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome FABIO

Cognome CALABRO'

Qualifica MEDICO ONCOLOGO, DIRETTORE ONCOLOGIA MEDICA 1

Ente di appartenenza IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA - 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);

.....  
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.

.....  
SI. JOHNSON & JOHNSON  
.....  
.....

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.

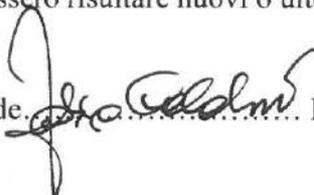
.....  
.....  
.....

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 13. 11. 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 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.

Ruolo di ADVISOR: NOVOCURE, INHATARGET, BRISTOL-MEYERS SQUIBB, ASTRAZENECA.

Ruolo di SPEAKER: NOVOCURE, BRISTOL-MEYERS SQUIBB, ASTRAZENECA, MERCK SHARP & DOHME, BAYER, ASTELLAS.

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



Data 10/11/24

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Marco.....

Cognome.....Moschini.....

Qualifica.....Urologo.....

Ente di appartenenza.....Ospedale San Raffaele.....

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.  
Photocure,Pfizer, J and J

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

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.....

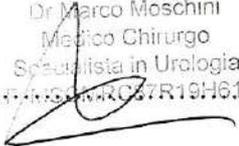
.....

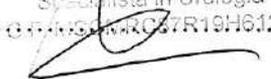
.....

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.

Dr Marco Moschini  
Medico Chirurgo  
Specialista in Urologia

In fede.  Data..... 13/11/2024





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... GUIDO

Cognome... MARTIGNONI

Qualifica... PROFESSORE ORDINARIO ANATOMIA PATOLOGICA / DIRETTORE

Ente di appartenenza... STRUTTURA COHALESSA UNIVERSITA' DI VERONA / OSPEDALE FEDERICO PESCIERA DELLA GARA

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.

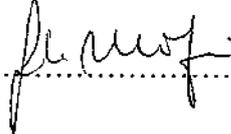
.....  
.....  
.....

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 VERONA, 12 NOVEMBRE 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 Stefano.....

Cognome Arcangeli.....

Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO MED36.....

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:

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. *Stefano Arcangeli* Data. 13-11-2024 .....

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Nome.....BRUNO.....

Cognome.....SPINA.....

Qualifica...DIR. MEDICO I. LIV. SPEC. ANATOMIA PATOLOGICA.....

Ente di appartenenza...POLI. CLINICO S. MARTINO - GENOVA.....  
S.C. ANATOMIA PATOLOGICA OSPEDALIERA

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.

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

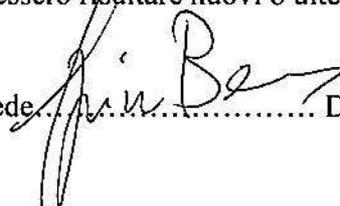
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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.....

 7/8/2024

### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ANITA .....

Cognome..... ZENEU .....

Qualifica..... INTERFERE .....

Ente di appartenenza..... IRCCS ISTITUTO ROMAGNOLI PER LO STUDIO DEI  
TUMORI "DINO AMADORI" .....

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

..... 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. Aurito Lenzi Data 25/09/2024

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, 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 completamente 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. Francesco Perrone  
Presidente AIOM