r

Linee guida
TUMORI DELL'UROTELIO

Edizione 2025

Aggiornata a dicembre 2025*

In collaborazione con

AIRO Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica
LA CURA DI PRECISIONE

AURO.it Associazione Urologi Italiani

SIC Società Italiana di Citologia

SIUrO Società Italiana di Urologia Oncologica
Italian Society of Uro-Oncology

SIRM Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

SIAPEC - IAP Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana della International Academy of Pathology

SIU Società Italiana di Urologia dal 1908

G.I.U.P.

* **La Linea guida AIOM Tumori dell'urotelio - Edizione 2025 - cita aggiornamenti regolatori intervenuti nel corso del 2026 relativi all'approvazione e alla rimborsabilità da parte di AIFA di farmaci in specifici setting clinici.**

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 21 gennaio 2022

Aggiornamento 2 dicembre 2024

Aggiornamento 6 novembre 2026

Coordinatore	Sergio Bracarda		Oncologo Medico, AIOM Già Direttore, Dip. Oncologico Azienda Ospedaliera S. Maria di Terni
Segretario	Claudia Mosillo		Oncologia Medica, IRCCS IFO Regina Elena, Roma
Estensori			
	Valentina Baldazzi	AIOM	Oncologia Medica, Ospedale Santa Maria Annunziata, Azienda USL Toscana Centro, Firenze
	Davide Bimbatti	AIOM	Oncologia Medica, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
	Matteo Brunelli	GIUP	Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
	Alessio Bruni	AIRO	Radioterapia Oncologica, Università di Modena e Reggio Emilia; Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena
	Maria Letizia Calandrella	AIOM	Oncologia Medica, Ospedale Sandro Pertini, Roma
	Antonio Celia	AURO	Urologia, Azienda ULSS Pedemontana Veneto, Bassano del Grappa
	Giuseppe Ferdinando Colloca	SIGG	Geriatria, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma
	Sergio Fersino	AIRO	Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
	Patrizia Giannatempo	AIOM	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Rodolfo Hurle	SIURO	Urologia, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano
	Emanuele Messina	SIRM	Radiologia, Sapienza Università di Roma; Policlinico Umberto I, Roma
	Franco Morelli	AIOM	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo
	Marco Moschini	SIU	Urologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Antonella Pellegrini	SICi	Presidente SICi, Roma
	Francesco Pierconti	SIAPEC	Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma
	Daniele Raggi	AIOM	Genitourinary Medical Oncology, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London (UK)
	Michela Roberto	AIOM	Oncologia Medica, Policlinico Umberto I, Roma
	Giovanna Tagliabue	AIRTUM	Unità Registro Tumori, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Rappresentante dei pazienti	Giovanni Massaro		Comitato Autonomo Lotta Contro i Tumori (CALCIT), Andria

Revisori

	Fabio Calabrò	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS IFO Regina Elena, Roma
	Guido Martignoni	SIAPEC	Anatomia Patologica, Ospedale P. Pederzoli, Peschiera del Garda
	Stefano Arcangeli	AIRO	Radioterapia, Università degli Studi di Milano Bicocca; IRCCS San Gerardo Dei Tintori, Monza
	Tommaso Bizzarro	SICi	Anatomia Patologica, Ospedale Bufalini, AUSL della Romagna, Cesena
	Paolo Gontero	SIU	Università degli Studi di Torino, Clinica Urologica; Ospedale Molinette, Città della Salute e della Scienza, Torino
	Anita Zeneli		Infermiera, IRST IRCCS, Meldola

Gruppo metodologico	Michela Cinquini	Chair metodologico - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano; Italian GRADE Network
	Camilla Parrino	Sintesi delle prove - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano; Italian GRADE Network
	Antonino Carmelo Tralongo	Sintesi delle prove - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
	Veronica Andrea Fittipaldo	Ricerca bibliografica - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Società scientifiche coinvolte:

SIAPEC, GIUP, AIRTUM, AIRO, SIU, AURO, SIUrO, SIRM, SIGG, SICi

Indice

Come leggere le raccomandazioni 6
Obiettivi, ambiti di applicazione e coinvolgimento degli stakeholder 8
Algoritmi 26
1. Epidemiologia 33
1.1 Epidemiologia del carcinoma della vescica 33
1.2 Fattori di rischio per il carcinoma della vescica 34
1.3 Diagnosi precoce e screening nel carcinoma uroteliale della vescica 35
1.4 Epidemiologia delle neoplasie dell'alta via escretrice 36
1.5 Fattori di rischio per le neoplasie dell'alta via escretrice 36
2. Inquadramento diagnostico 39
2.1 Segni e sintomi 39
2.2 Citologia urinaria 39
2.3 Diagnostica per immagini 42
2.4 Diagnostica endoscopica 47
2.5 Stadiazione clinico-patologica 48
3. Anatomia patologica 54
3.1 Istologia 54
3.2 Strutturazione dell'esame istologico 56
4. La valutazione geriatrica nel paziente anziano 59
5. Trattamento della malattia vescicale non muscolo-invasiva (NMIBC) 64
5.1 Resezione endoscopica trans-uretrale o TUR-BT 64
5.2 Biopsie su mucosa macroscopicamente sana 65
5.3 Categorie di rischio clinico per la malattia non muscolo-invasiva (NMIBC) 65
5.4 Approcci alternativi alla resezione endoscopica nelle neoplasie vescicali recidive di basso grado 67
5.5 Re-TUR (seconda resezione endoscopica trans-uretrale) 68
5.6 Terapia endovescicale adiuvante 70
5.7 Terapia del carcinoma *in situ* 79
5.8 Terapia del carcinoma vescicale BCG "unresponsive" 80
6. Trattamento delle neoplasie dell'alta via escretrice (UTUC) 83
6.1 Definizione prognostica delle neoplasie dell'alta via escretrice 83
6.2 Chirurgia dell'alta via escretrice 83
6.3 Chemioterapia adiuvante nei tumori localizzati dell'alta via escretrice 88

7. Trattamento della malattia vescicale muscolo-invasiva (MIBC, T2-4) 92
7.1 Cistectomia radicale 92
7.2 Trattamenti perioperatori 92
7.3 Trattamento integrato di bladder-sparing ("trimodale") 97
8. Terapia della malattia uroteliale avanzata 104
8.1 Terapie di prima linea 104
8.2 Sequenze terapeutiche e terapie mirate nelle linee successive 113
9. Trattamenti a scopo palliativo 122
9.1 Radioterapia palliativa sulla lesione primitiva vescicale 122
10. Follow-up 123
10.1 Follow-up nel NMIBC 123
10.2 Follow-up post-cistectomia nel MIBC 124
10.3 Follow-up dopo terapia trimodale con risparmio della vescica nel MIBC 125
10.4 Follow-up nella malattia avanzata/metastatica 126

Appendice 1: Sintassi di ricerca, flow-chart PRISMA ed EtD (quando presente) per i singoli quesiti clinici 127
Appendice 2: Commenti dei revisori esterni 162
Appendice 3: Conflitti di interesse 163

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)
ALTA	Il panel raccomanda di utilizzare una radiochemioterapia adiuvante in pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 (68, 73)	**Forte a favore**

(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: 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.

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

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia
Forte a favore	"Il panel raccomanda di utilizzare l'intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)"
Condizionata a favore	"Il panel suggerisce di utilizzare l'intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)"
Condizionata né a favore né contro	"Il panel suggerisce di utilizzare l'intervento xxx o l'intervento yyy nei pazienti con (criteri di selezione)"
Condizionata a sfavore	"Il panel suggerisce di non utilizzare l'intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)"
Forte a sfavore	"Il panel raccomanda di non utilizzare l'intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)"

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 clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Il panel raccomanda di utilizzare, 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 come prima opzione terapeutica	**Forte a favore**
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

** La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito 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.

Obiettivi, ambiti di applicazione e coinvolgimento degli stakeholder

OBIETTIVI GENERALI

La Linea guida AIOM "Tumori dell'urotelio 2025" 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.

La finalità è migliorare e standardizzare il trattamento del "tumore dell'urotelio", in base all'evidenza dei dati di letteratura analizzata secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

I benefici attesi da questa Linea guida sono il miglioramento della qualità e l'omogeneizzazione delle cure su tutto il territorio nazionale.

Popolazione *target*

La popolazione target comprende pazienti con diagnosi di carcinoma uroteliale, localizzato prevalentemente alla vescica o alle alte vie urinarie, in qualsiasi fase della malattia, da quella non muscolo-invasiva alla forma localmente avanzata o metastatica. Nei pazienti con età avanzata, fragilità o comorbidità significative, le raccomandazioni devono essere adattate sulla base di una valutazione clinica individuale.

Valori e preferenze dei pazienti

La presente Linea guida, come membro stabile del panel, ha un rappresentante dei pazienti, che è coinvolto nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Per i quesiti affrontati con l'intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e le preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

Destinatari della Linea guida

La popolazione cui si rivolgono le presenti raccomandazioni è rappresentata da persone con diagnosi di carcinoma uroteliale, comprendente il tumore della vescica (non muscolo-invasivo – NMIBC, muscolo-invasivo – MIBC e metastatico) e i tumori uroteliali delle alte vie escretrici (UTUC – pelvi renale e uretere), inclusi i casi sporadici e quelli associati a sindrome di Lynch (deficit del mismatch repair/mutazioni germinali di MMR) e ad altri fattori di suscettibilità. Le raccomandazioni considerano i diversi setting diagnostico-terapeutici e la stratificazione per rischio (basso/intermedio/alto rischio nel NMIBC; malattia organo-confinata vs localmente avanzata vs metastatica).

Le presenti Linee guida tengono conto delle differenze legate al genere nella gestione del carcinoma uroteliale, patologia che presenta una netta prevalenza nel sesso maschile ma un decorso spesso più sfavorevole nel sesso femminile, con frequente ritardo diagnostico. Si segnala tuttavia che le evidenze disponibili derivano prevalentemente da studi clinici randomizzati condotti in popolazioni non selezionate per identità di genere, nei quali le persone transgender e gender diverse non risultano specificamente rappresentate. Tale limitazione non consente, allo stato attuale, di formulare raccomandazioni specifiche per queste popolazioni.

Tuttavia, il panel riconosce l'importanza di un approccio inclusivo e personalizzato, che consideri dimensioni biologiche, psicologiche, sociali e identitarie correlate al genere nell'ambito della presa in carico oncologica, con attenzione particolare alle implicazioni della consulenza genetica (in particolare nella sindrome di Lynch), dello screening familiare e della preservazione della fertilità quando indicata, specie in caso di cistectomia radicale o di trattamenti sistemici gonadotossici.

Le raccomandazioni devono pertanto essere applicate garantendo equità di accesso alle cure, appropriatezza clinica e rispetto dell'identità e delle preferenze della persona assistita, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e biologiche individuali (ad es. stadio T, grado di malignità secondo WHO, presenza di carcinoma in situ, istologia con eventuali varianti, espressione di PD-L1,

alterazioni di FGFR2/3, stato del mismatch repair), degli strumenti di stratificazione del rischio (ad es. dimensioni e multifocalità del tumore, coinvolgimento linfonodale, idronefrosi nel caso di UTUC), dello stadio di malattia, delle condizioni generali e degli obiettivi terapeutici condivisi.

Il panel sottolinea inoltre la necessità che i futuri studi clinici e osservazionali includano in maniera sistematica la raccolta e l'analisi di dati relativi al genere e allo status genetico (germinale/somatico), nonché alle variabili biologiche chiave (sottotipi molecolari del carcinoma uroteliale, profili genomici, alterazioni di FGFR, carico mutazionale), al fine di colmare le attuali lacune conoscitive e favorire lo sviluppo di raccomandazioni maggiormente inclusive e basate sull'evidenza.

METODI

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura per rispondere ai quesiti clinici identificati dal panel e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il Manuale metodologico per la produzione di Linee guida di pratica clinica sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità, versione dicembre 2024 (1). I contenuti della Linea guida sono stati riportati in accordo alla checklist AGREE (The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation) Reporting (2).

Sviluppo del quesito clinico

I quesiti di efficacia sono stati formulati secondo l'acronimo PICO:

- **P (Population)** → chi sono i pazienti (caratteristiche cliniche, età, contesto)
- **I (Intervention)** → il trattamento/intervento che si vuole valutare
- **C (Comparator)** → alternativa (ad es. placebo, nessun trattamento o terapia standard)
- **O (Outcome)** → esiti clinicamente rilevanti (ad es. mortalità, progressione di malattia, qualità di vita, eventi avversi).

I questi di accuratezza diagnostica sono stati formulati secondo l'acronimo PICO:

- **P (Population)** → pazienti o popolazione con sospetto della malattia

- **I (Index test)** → il test diagnostico che si intende valutare
- **C (Comparator / riferimento)** → il *gold standard* (test di riferimento)
- **O (Outcome)** → misure di accuratezza (sensibilità, specificità).

Prioritizzazione degli esiti

Nel corso della definizione dei quesiti clinici è stato chiesto al panel di identificare gli esiti clinici ritenuti rilevanti per ogni PICO. Successivamente, è stato richiesto al panel di esprimere un giudizio di importanza degli esiti, considerando una scala da 1 a 9:

- 1-3 punti: esiti poco rilevanti;
- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici;
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

Quesiti clinici e criteri di inclusione ed esclusione

Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino alle date riportate nell'Appendice 1, senza limitazioni di lingua, per individuare prove relative all'efficacia e alla sicurezza dei trattamenti oggetto della Linea guida.

In prima battuta sono state cercate e incluse revisioni sistematiche di studi randomizzati e controllati (RCT). Se non disponibili sono stati ricercati RCT. In caso di revisioni sistematiche rilevanti per lo stesso quesito clinico, è stata selezionata la revisione più aggiornata e con qualità metodologica più alta sulla base dei risultati della valutazione condotta con la checklist AMSTAR 2. In caso di revisione sistematica di alta qualità ma non aggiornata, è stata fatta una ricerca bibliografica per cercare RCT pubblicati dopo la data della ricerca bibliografica della revisione.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due componenti dell'ERT hanno effettuato indipendentemente lo screening di tutte le pubblicazioni ottenute con la ricerca bibliografica a partire da titoli e abstract. I componenti dell'ERT hanno valutato in modo indipendente il testo completo degli studi potenzialmente rilevanti per l'inclusione, inclusione che è stata poi confermata o meno dal CTS. Il disaccordo è stato risolto per confronto tra ERT e CTS.

Quattro componenti dell'ERT hanno estratto i dati in modo indipendente. L'estrazione dei dati è stata condotta utilizzando un modulo di estrazione dei dati strutturato, per garantire la coerenza della valutazione per ogni studio. Le informazioni estratte includevano caratteristiche dello studio (autore principale, anno di pubblicazione), caratteristiche dei partecipanti allo studio, dettagli dell'intervento, durata del follow-up e misure degli esiti di interesse.

Analisi statistica dei dati

I dati dicotomici sono stati sintetizzati con il rischio relativo (RR) e la variabilità dei risultati è stata espressa con l'intervallo di confidenza al 95% (IC). I dati continui sono stati analizzati utilizzando la standardized mean difference (SMD) con i relativi IC al 95%.

I dati tempo all'evento sono stati analizzati utilizzando l'hazard ratio (HR) e i relativi IC al 95%.

Rischio di distorsione e valutazione della certezza delle prove

Quattro componenti dell'ERT hanno valutato indipendentemente il rischio di distorsione (bias) negli studi inclusi, utilizzando lo strumento descritto nel Manuale Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi (Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 [updated August 2024]. Cochrane, 2024. Available from www.cochrane.org/handbook) (3).

Sono stati valutati i seguenti domini: sequence generation; allocation concealment; blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessor; incomplete outcome data; selective

reporting. È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio sul rischio di distorsione in termini di basso, alto o poco chiaro (4).

La valutazione della certezza delle prove è stata eseguita con la metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (Neumann I, Schünemann H, eds. *The GRADE Book* [Internet]. Version 1.0. Milan: GRADE Working Group; 2024 [updated 2024 Sep; cited 2026 Sep 14]. Available from: book.gradepro.org (5).

La fiducia nelle stime degli effetti è stata valutata considerando i limiti degli studi (rischio di distorsione), l'eterogeneità del risultato metanalitico, la diretta applicabilità di quanto trovato in letteratura al PICO di interesse (indirectness), il rischio di distorsioni legate alla pubblicazione e l'imprecisione; per l'imprecisione della stima e l'eterogeneità è stato utilizzato, solo per alcuni quesiti GRADE, l'approccio delle soglie di rilevanza clinica osservando il numero di soglie di dimensione dell'effetto attraversate dagli intervalli di confidenza delle stime: per gli esiti continui misurati con la SMD, sono stati utilizzati i seguenti valori soglia: 0,20, che distingue fra dimensione dell'effetto irrilevante ed effetto piccolo; 0,50, che distingue fra effetto piccolo ed effetto moderato; 0,80 che distingue fra effetto moderato ed effetto grande. Per gli esiti dicotomici e il tempo all'evento, le soglie sono state definite dai membri del panel.

In accordo con l'approccio GRADE, sono stati assegnati quattro livelli di certezza delle prove: alto, moderato, basso, molto basso. Due autori hanno applicato l'approccio GRADE alla valutazione della certezza delle prove per i risultati considerati critici e/o importanti dal panel della Linea guida.

Tabella 1. Certezza delle prove

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

I dati sintetizzati per ogni esito sono stati presentati in tabelle "Summary of Findings" (SoF). Nelle tabelle SoF sono presentati: l'effetto relativo, l'effetto assoluto e la certezza delle prove (6).

Sviluppo delle raccomandazioni

In occasione di diversi incontri via web, il gruppo ERT ha presentato al panel l'Evidence to Decision (EtD) framework, dove per ogni confronto sono stati riportati i risultati della ricerca della letteratura per effetti desiderabili e indesiderabili, accettabilità, fattibilità ed equità e valori, rapporto benefici/rischi, qualità complessiva delle prove, integrati con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca. Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del panel attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa.

Le raccomandazioni formulate si distinguono in forte o "condizionata", e la direzione può essere in favore o contro l'intervento. La tabella 2 riportata di seguito illustra le implicazioni delle raccomandazioni.

Tabella 2. Forza della raccomandazione

Forza della raccomandazione	Forte	Condizionata
Per i clinici*	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni).	Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta. Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi ma c'è ancora rilevante incertezza.
Per i pazienti	La quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente.	Una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale agisce diversamente.
Per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una raccomandazione forte può essere basata anche su prove con certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione.	La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della "condizionalità" della raccomandazione.
Ogni raccomandazione riguardante una scelta terapeutica, soprattutto se condizionata, deve necessariamente prevedere una discussione tra medico e paziente dei potenziali benefici e dei limiti delle diverse scelte, inclusi meccanismo d'azione, effetti collaterali e potenziale impatto sulla motivazione del paziente stesso.		

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate nella tabella 3.

Tabella 3. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni "forti" in presenza di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa"

Situazione	*Certezza delle prove*		*Benefici vs danni*	*Giudizi su valori e preferenze*	*Considerazioni sulle risorse*	*Tipo di raccomandazione*
	Benefici	*Danni*				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso

Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

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.

Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica

A integrazione delle raccomandazioni sviluppate con il metodo GRADE, il panel potrà valutare l'opportunità di approfondire aspetti rilevanti della gestione dei pazienti con carcinoma dell'urotelio

per i quali le prove disponibili risultino indirette o limitate, ma vi sia ragionevole certezza che gli effetti desiderabili dell'intervento superino quelli indesiderabili.

Nel corso delle riunioni, il panel potrà individuare gli argomenti da approfondire e concordare la formulazione di eventuali indicazioni di buona pratica clinica. Tali indicazioni saranno sviluppate in conformità al capitolo 4.8, *Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statements*, del *MM-LG_v2.0_dic_2024* (1), tenendo conto delle evidenze disponibili, dell'esperienza dei componenti del panel e del contributo dei rappresentanti dei pazienti.

Le eventuali indicazioni così formulate saranno sottoposte all'approvazione del panel degli estensori e del CTS, alla revisione del panel dei revisori e, infine, all'approvazione della loro versione definitiva da parte del CTS e del panel degli estensori.

GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni panel può decidere se accettare o modificare intere Linee guida o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda: https://snlg.iss.it/?p=176) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT: http://www.gradeworkinggroup.org): "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di revisioni sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework".

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Dicembre 2024 (https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-LG_v2.0_dic_2024.pdf).
2. The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation (https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf).
3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from: www.cochrane.org/handbook
4. Higgins JP, Sterne JA, eds. on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 (updated June 2017). Cochrane, 2017.
5. Neumann I, Schünemann H, eds. The GRADE Book [Internet]. Version 1.0. Milan: GRADE Working Group; 2024 [updated 2024 Sep; cited 2026 Sep 14]. Available from: book.gradepro.org ISBN: 979-12-243-3917-5.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011; 64:383-94

APPLICABILITÀ

Implementazione

La diffusione e l'implementazione della presente Linea guida trarranno vantaggio dalla partecipazione multidisciplinare di Società scientifiche, Associazioni di pazienti e reti oncologiche/uro-oncologiche nazionali coinvolte nella diagnosi e nel trattamento del carcinoma uroteliale.

La Linea guida sarà diffusa tramite i principali canali istituzionali e scientifici, pubblicata sui siti web delle Società scientifiche partecipanti e presentata nei principali congressi nazionali e internazionali di urologia, oncologia medica, uro-oncologia, anatomia patologica, radiologia, medicina nucleare, radioterapia, genetica medica, riabilitazione e infermieristica oncologica.

Saranno promosse iniziative formative rivolte ai professionisti sanitari coinvolti nel percorso diagnostico-terapeutico delle persone con carcinoma uroteliale, anche mediante corsi ECM, webinar e attività di formazione interdisciplinare. Particolare attenzione sarà dedicata alla sensibilizzazione degli specialisti sull'importanza della diagnosi precoce (valutazione dell'ematuria, cistoscopia, citologia urinaria, diagnostica per immagini), della corretta stadiazione clinico-patologica (TURB con detrusore nel campione, uro-TC/uro-RM), dell'appropriatezza chirurgica (TURB completa e re-TURB quando indicata, cistectomia radicale con linfadenectomia, nefroureterectomia radicale nell'UTUC, chirurgia conservativa d'organo nei casi selezionati), della caratterizzazione biologico-molecolare (istologia con

varianti, PD-L1, alterazioni di FGFR, stato del mismatch repair, test germinali per sindrome di Lynch quando indicati) e della presa in carico multidisciplinare (uro-oncology tumor board).

Potranno inoltre essere promossi percorsi di Alta Formazione Universitaria e programmi di aggiornamento dedicati all'uro-oncologia, con l'obiettivo di uniformare le competenze professionali e favorire l'accesso tempestivo ai percorsi diagnostico-terapeutici più appropriati, inclusi i centri con esperienza nella gestione dei casi ereditari e nella chirurgia ricostruttiva delle derivazioni urinarie.

Sarà predisposto materiale divulgativo rivolto alle persone assistite e ai caregiver, al fine di rendere le raccomandazioni accessibili e comprensibili anche alla popolazione generale. In particolare, saranno prodotti documenti informativi riguardanti i sintomi e segnali di allarme (in primo luogo l'ematuria), i percorsi diagnostici (cistoscopia, citologia urinaria, uro-TC, biopsia/TURB), le opzioni terapeutiche (TURB, instillazioni endovescicali con BCG o chemioterapici, cistectomia radicale e derivazione urinaria, terapie conservative d'organo, radioterapia/trattamento trimodale, chemioterapia neoadiuvante/adiuvante a base di platino, immunoterapia, terapie mirate anti-FGFR, anticorpi farmaco-coniugati), il follow-up e gli aspetti psicologici, nutrizionali, riabilitativi e assistenziali correlati alla malattia (inclusa la gestione della stomia/derivazione urinaria) e allo screening familiare.

Fattori facilitanti e possibili ostacoli

Il panel ritiene che uno dei principali fattori facilitanti per l'implementazione della presente Linea guida sia la crescente attenzione verso la qualità delle cure, la centralità della persona e l'organizzazione di centri uro-oncologici di riferimento ad elevato volume. Si è consolidata nella comunità scientifica e clinica la consapevolezza che la gestione del carcinoma uroteliale richiede un approccio multidisciplinare integrato e il trattamento in centri ad elevata esperienza in chirurgia uro-oncologica, anatomia patologica dedicata e medicina di precisione.

Ulteriore elemento facilitante è rappresentato dallo sviluppo di reti oncologiche e uro-oncologiche regionali e nazionali dedicate ai tumori uroteliali, che consentono una più rapida presa in carico e un

più efficace coordinamento tra urologi, oncologi medici, anatomopatologi, genetisti, radiologi, medici nucleari, radioterapisti, psico-oncologi, stomaterapisti, fisiatri/fisioterapisti e personale infermieristico.

Tra i principali ostacoli all'applicazione della Linea guida permangono tuttavia la disomogeneità territoriale nell'accesso ai centri specializzati ad alto volume, la variabilità regionale dei percorsi organizzativi e delle risorse disponibili, nonché le differenze nell'accesso ai test molecolari (PD-L1, FGFR, profilazione genomica), all'immunoterapia, alle terapie mirate e agli anticorpi farmaco-coniugati, alla radioterapia avanzata e alla ricostruzione con derivazioni urinarie continenti quando indicate. Un ulteriore ostacolo specifico è la ricorrente carenza di BCG per la terapia endovescicale.

Ulteriore criticità è rappresentata dalla necessità di garantire una tempestiva diagnosi istologica e un corretto inquadramento clinico-biologico senza ritardare l'avvio dei trattamenti appropriati (TURB, cistectomia, terapie neoadiuvanti/adiuvanti). Potranno inoltre costituire fattori limitanti la non uniforme disponibilità di team multidisciplinari dedicati, le difficoltà organizzative nella gestione integrata dei percorsi assistenziali e, in alcuni contesti, l'accesso non omogeneo a farmaci e tecnologie innovative.

L'implementazione di programmi formativi dedicati, la definizione di PDTA condivisi per il carcinoma uroteliale e il rafforzamento delle reti uro-oncologiche potranno favorire una progressiva estensione dell'applicazione della presente Linea guida.

Monitoraggio

Al momento non ci sono in previsione audit periodici, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti assistenziali, al fine di verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente Linea guida.

Indicatori di processo per l'aderenza alla Linea guida potrebbero comunque includere:

- percentuale di pazienti valutate/i in ambito multidisciplinare (uro-oncology tumor board);
- tempo intercorrente tra sospetto diagnostico (ematuria/reperto radiologico-cistoscopico) e diagnosi istologica;

- tempo intercorrente tra diagnosi e avvio del trattamento (TURB, cistectomia o terapia neoadiuvante);
- percentuale di TURB con presenza di detrusore nel campione e ricorso a re-TURB quando indicata;
- percentuale di pazienti candidate/i a cistectomia radicale sottoposte/i a chemioterapia neoadiuvante a base di platino quando appropriata, e ad adeguata linfadenectomia;
- percentuale di campioni con determinazione accurata di istotipo/varianti, PD-L1 e, quando indicato, alterazioni di FGFR e stato del mismatch repair;
- percentuale di pazienti sottoposte/i a test genetici germinali per sindrome di Lynch secondo criteri;
- adesione ai PDTA dedicati al carcinoma uroteliale.

Indicatori di esito potrebbero comprendere:

- sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia/recidiva;
- tassi di radicalità/adeguatezza della chirurgia (margini negativi, resa linfonodale, tasso di re-TURB);
- tasso di recidive intravescicali, di progressione a malattia muscolo-invasiva e di recidive a distanza;
- aderenza e completamento dei cicli di instillazione endovescicale (BCG) quando indicati;
- accesso e appropriatezza delle terapie sistemiche raccomandate (chemioterapia a base di platino, immunoterapia, terapie anti-FGFR, anticorpi farmaco-coniugati);
- qualità di vita riferita dalle persone assistite, inclusi esiti funzionali (ad es. continenza, funzione sessuale, gestione della derivazione urinaria) e tossicità correlate ai trattamenti;
- soddisfazione della persona assistita rispetto al percorso assistenziale e al counseling genetico.

AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Le Linee guida AIOM vengono aggiornate ogniqualvolta il panel ritenga ci siano importanti novità da portare all'attenzione del lettore.

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

INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI

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

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

Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

La valutazione degli interessi dei membri dei Gruppi di lavoro della Linea guida è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della Linea guida.

Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del CdI nello sviluppo delle Linee guida dell'ISS descritta nel manuale metodologico per la produzione di Linee guida di pratica clinica.

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 Linea guida.

Implicazioni economiche relative alla Linea guida e LEA

I criteri relativi alle risorse non vengono formalmente presi in considerazione. Le considerazioni economiche sono pertanto considerate implicitamente affrontate a livello istituzionale nazionale.

Tuttavia, il panel ritiene che la gestione del carcinoma uroteliale comprenda interventi differenti per complessità, costi e necessità organizzative, tra cui diagnostica per immagini (uro-TC/uro-RM) e

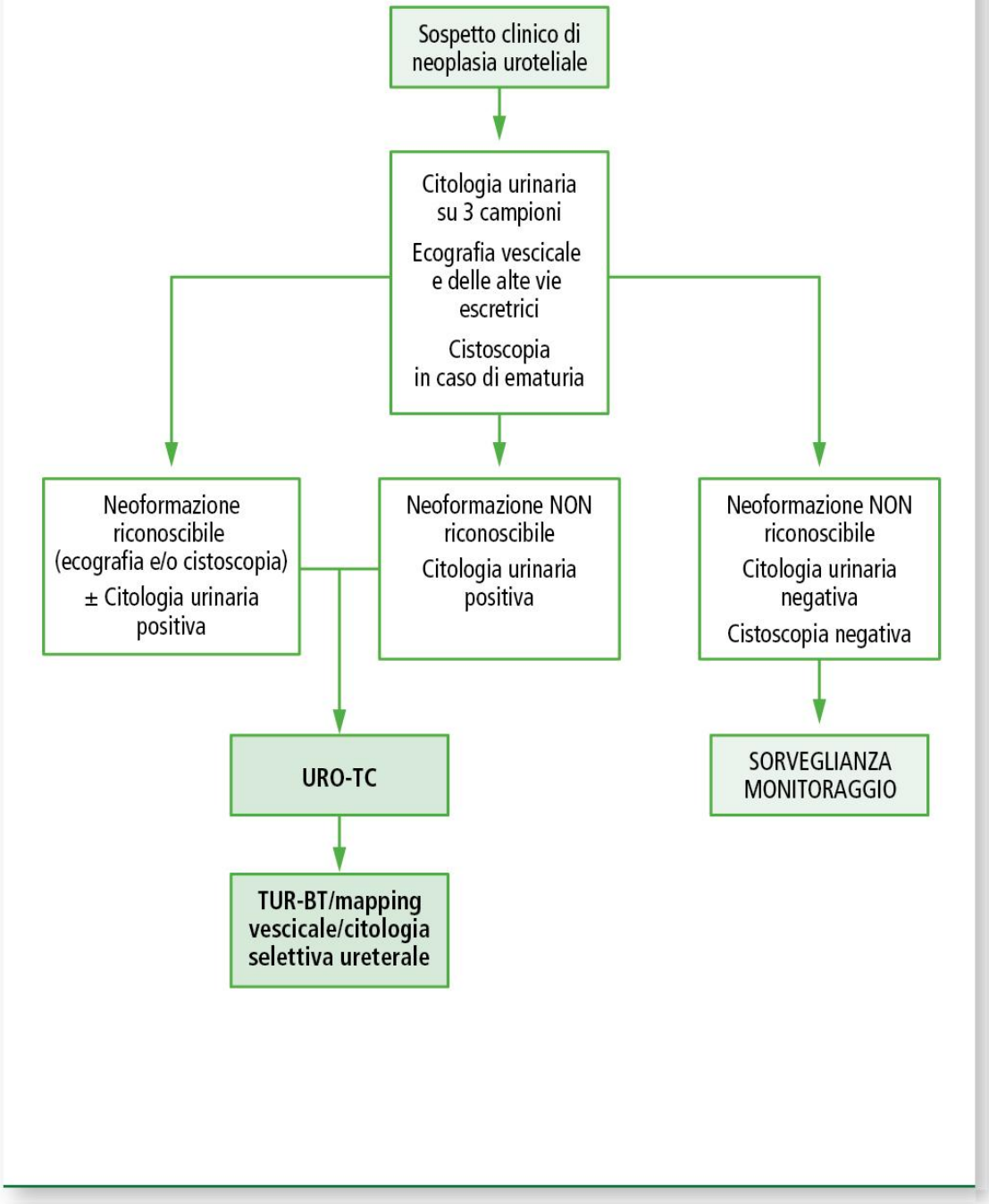
istopatologica dedicata, biomarcatori immunoistochimici e molecolari (PD-L1, FGFR) quando appropriati, chirurgia uro-oncologica specialistica e ricostruttiva (derivazioni urinarie), terapia endovescicale (BCG/chemioterapici), radioterapia/trattamento trimodale, terapie sistemiche (chemioterapia a base di platino, immunoterapia, terapie mirate, anticorpi farmaco-coniugati), follow-up clinico-endoscopico-radiologico e cure di supporto/riabilitazione.

La chirurgia uro-oncologica (cistectomia radicale, nefroureterectomia) e la radioterapia rappresentano elementi a maggiore impatto organizzativo e richiedono équipe dedicate, adeguata esperienza specialistica e disponibilità di strutture ad elevata complessità assistenziale. Anche i trattamenti sistemici comportano un significativo impiego di risorse professionali, tecnologiche ed economiche, con necessità di monitoraggio e gestione delle tossicità (ad es. tossicità ematologiche e renali da platino, tossicità immuno-correlate, tossicità oculari/ungueali da inibitori di FGFR).

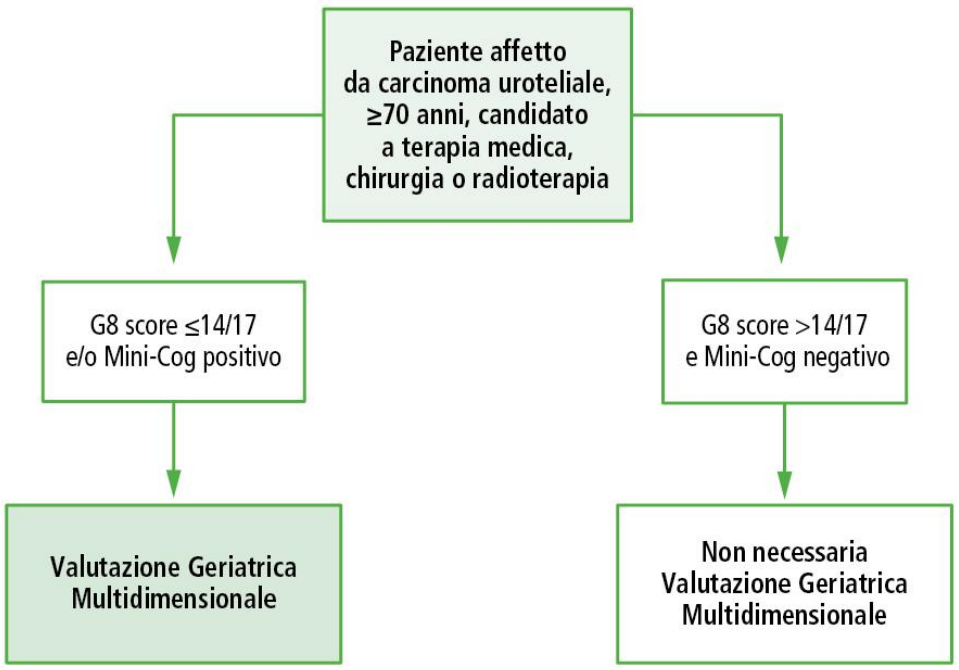
Ulteriori costi sono associati alla consulenza genetica e ai test germinali per la persona e i familiari a rischio (sindrome di Lynch), al monitoraggio clinico-endoscopico e radiologico, alla gestione delle complicanze (ad es. complicanze delle derivazioni urinarie, disfunzioni urinarie e sessuali) e agli eventuali trattamenti in caso di recidiva.

ALGORITMI

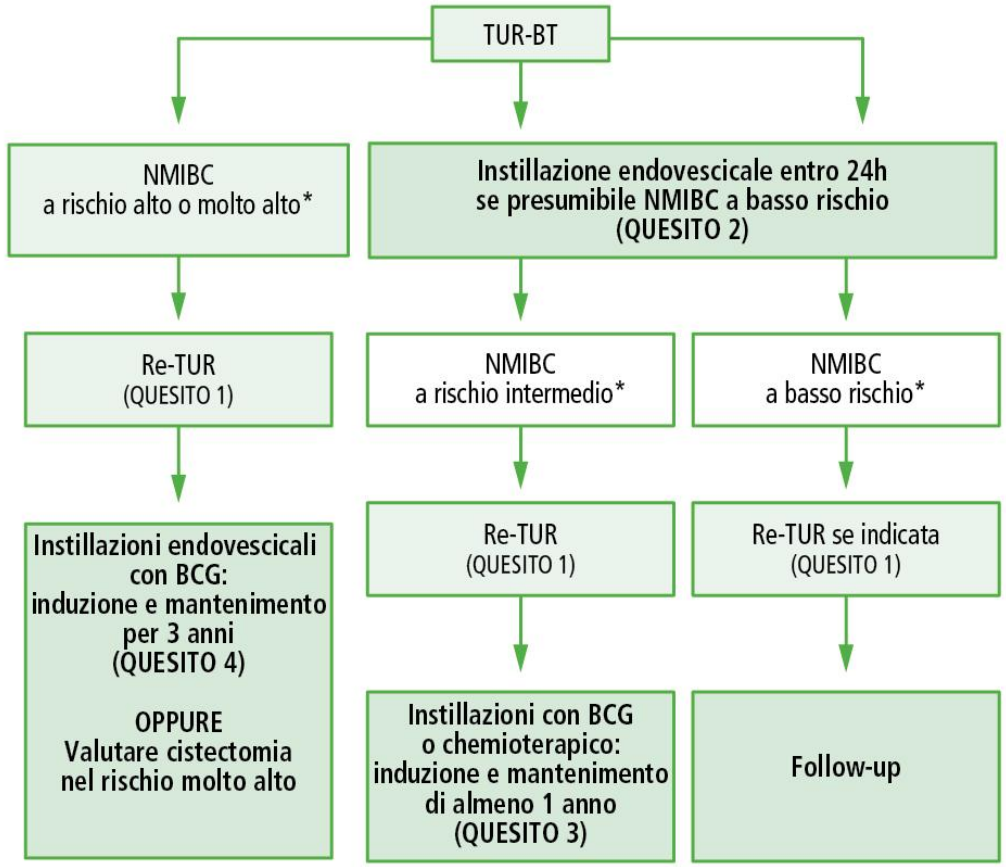
ALGORITMO 1: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO (CAPITOLO 2)



ALGORITMO 2: SCREENING PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO DI FITNESS NEL PAZIENTE OVER 70 ANNI (CAPITOLO 4)

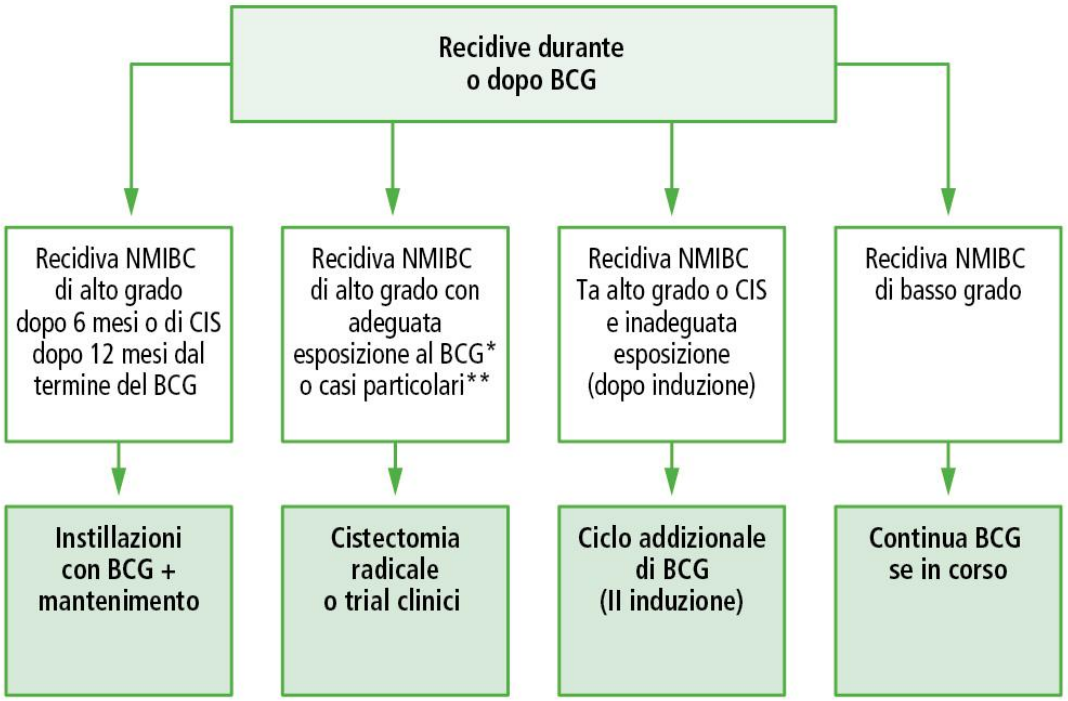


ALGORITMO 3: TERAPIA DELLA MALATTIA NON MUSCOLO-INVASIVA

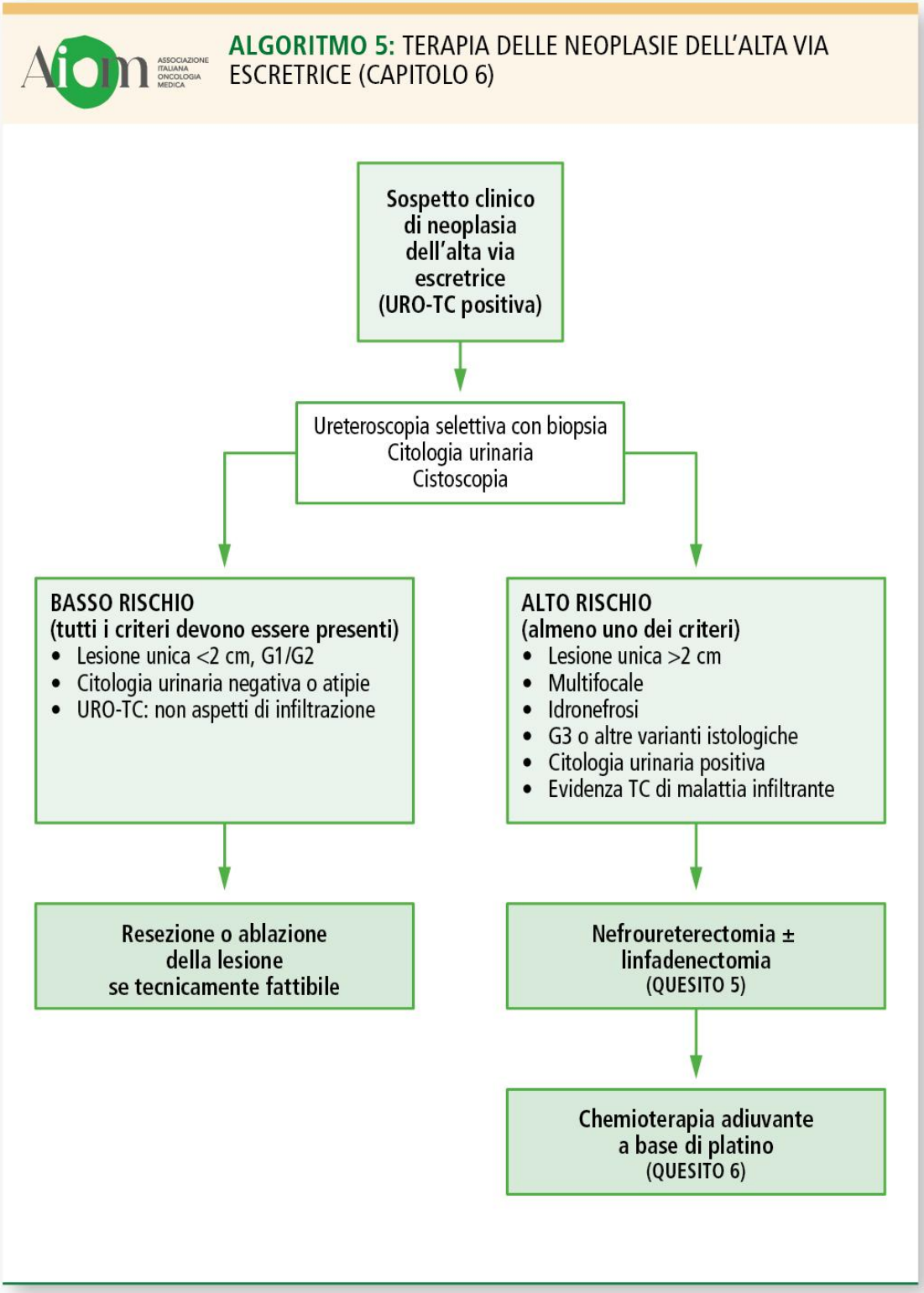


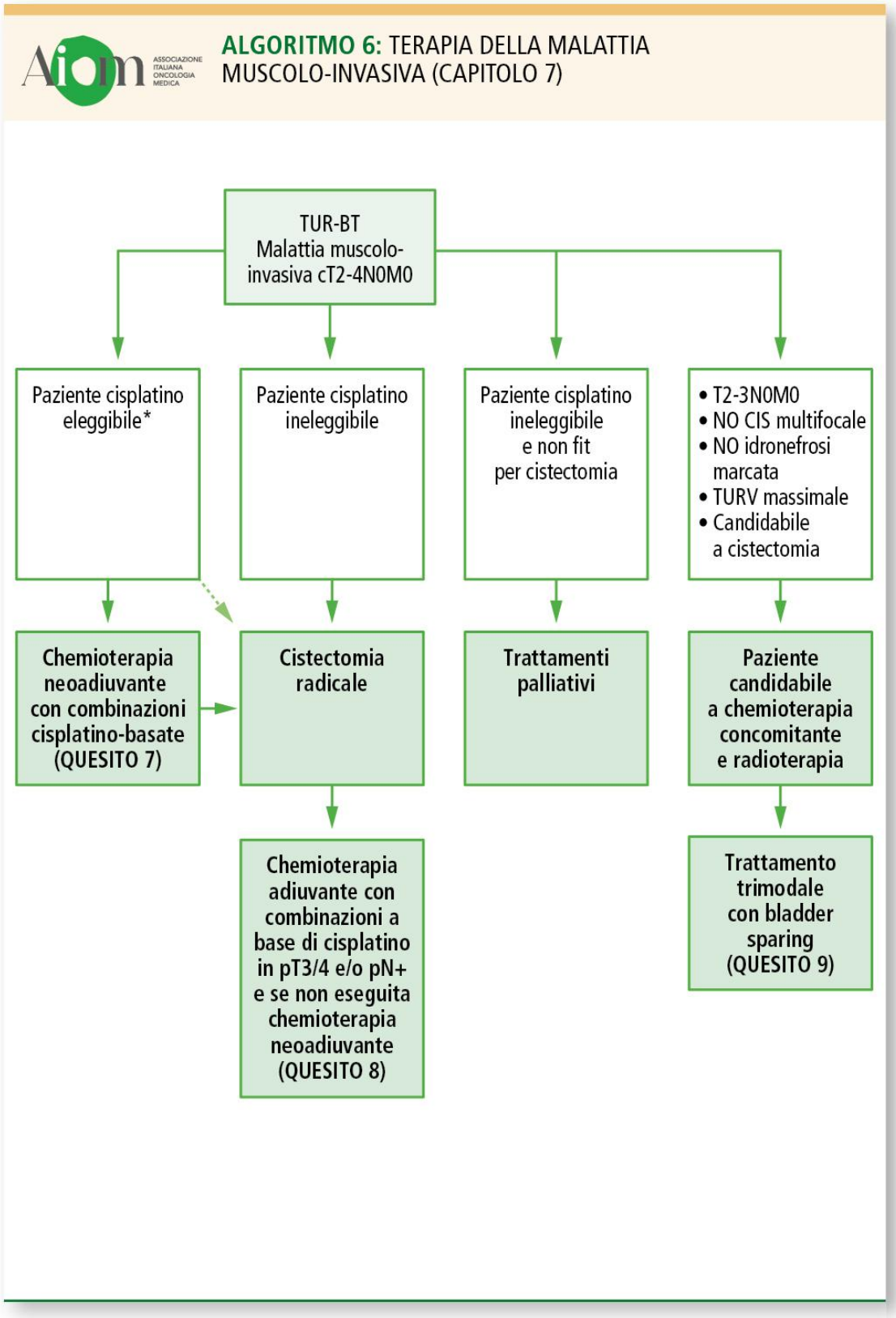
**Vedi tabella 5.1 per la definizione del rischio.*

ALGORITMO 4: TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA NON MUSCOLO-INVASIVA (CAPITOLO 5)

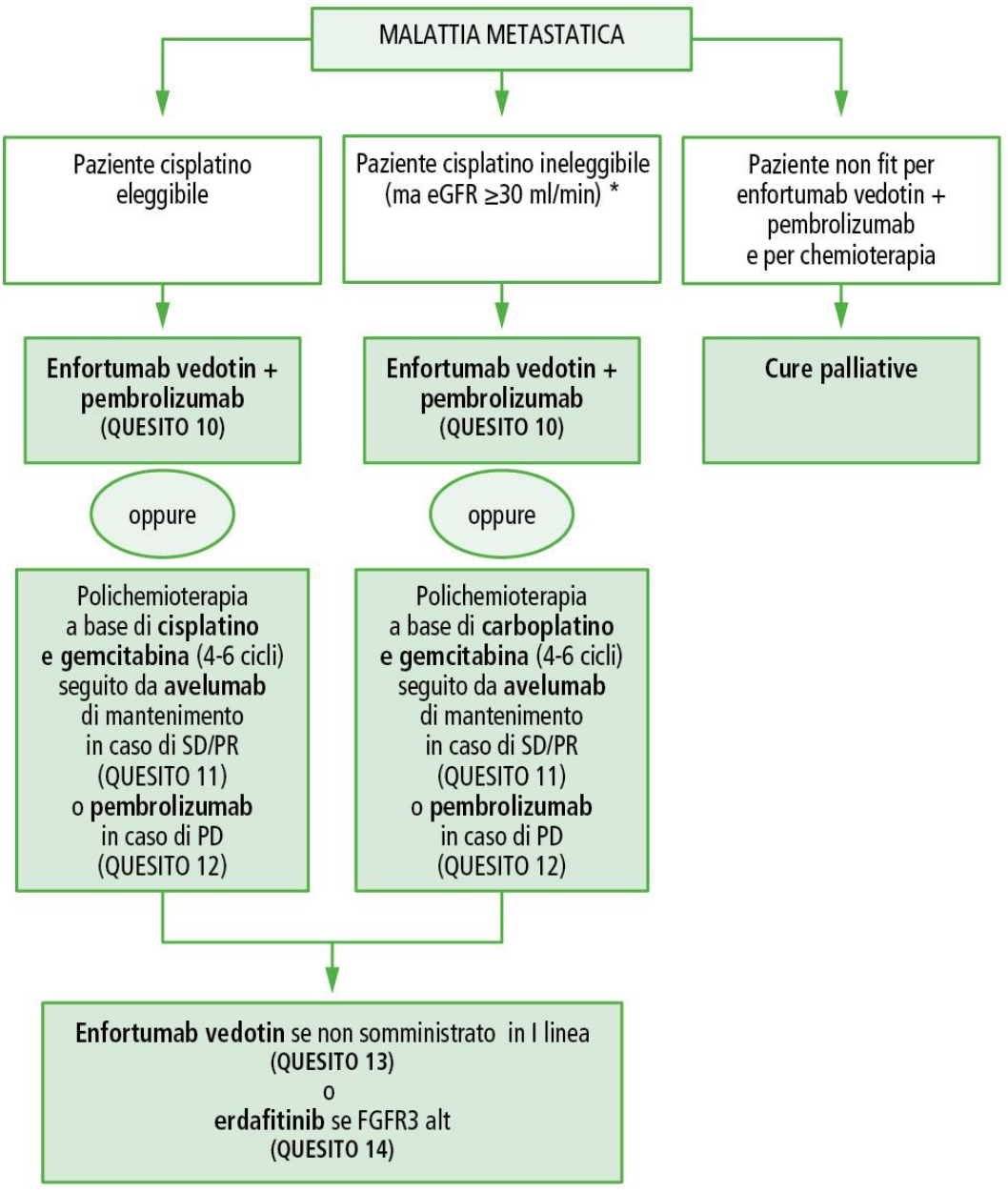


** Vedi definizioni al paragrafo 5.8.*
*** CIS associato; LVI; positività uretra prostatica; varianti istologiche.*


ALGORITMO 5: TERAPIA DELLE NEOPLASIE DELL'ALTA VIA ESCRETRICE (CAPITOLO 6)
Sospetto clinico di neoplasia dell'alta via escretrice (URO-TC positiva)
Ureteroscopia selettiva con biopsia
Citologia urinaria
Cistoscopia
BASSO RISCHIO
(tutti i criteri devono essere presenti)
• Lesione unica <2 cm, G1/G2
• Citologia urinaria negativa o atipie
• URO-TC: non aspetti di infiltrazione
ALTO RISCHIO
(almeno uno dei criteri)
• Lesione unica >2 cm
• Multifocale
• Idronefrosi
• G3 o altre varianti istologiche
• Citologia urinaria positiva
• Evidenza TC di malattia infiltrante
Resezione o ablazione della lesione se tecnicamente fattibile
Nefroureterectomia ± linfadenectomia
(QUESITO 5)
Chemioterapia adiuvante a base di platino
(QUESITO 6)


ALGORITMO 6: TERAPIA DELLA MALATTIA MUSCOLO-INVASIVA (CAPITOLO 7)
TUR-BT
Malattia muscolo-invasiva cT2-4N0M0
Paziente cisplatino eleggibile*
Paziente cisplatino ineleggibile
Paziente cisplatino ineleggibile e non fit per cistectomia
• T2-3N0M0
• NO CIS multifocale
• NO idronefrosi marcata
• TURV massimale
• Candidabile a cistectomia
Chemioterapia neoadiuvante con combinazioni cisplatino-basate (QUESITO 7)
Cistectomia radicale
Trattamenti palliativi
Paziente candidabile a chemioterapia concomitante e radioterapia
Chemioterapia adiuvante con combinazioni a base di cisplatino in pT3/4 e/o pN+ e se non eseguita chemioterapia neoadiuvante (QUESITO 8)
Trattamento trimodale con bladder sparing (QUESITO 9)

ALGORITMO 7: TERAPIA DELLA MALATTIA METASTATICA



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

SD = malattia stabile; RP = risposta parziale; RC = risposta completa; PD = progressione di malattia.

1. Epidemiologia

1.1 Epidemiologia del carcinoma della vescica

In Italia nel 2024, considerando sia le forme superficiali che quelle muscolo-infiltranti, sono stati stimati 28.820 nuovi casi di tumore della vescica, di cui 22.900 tra gli uomini e 5920 tra le donne, pari al 12,6% e al 3,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente (1). Il trend appare in calo sia negli uomini (-2,0%) che nelle donne, anche se in misura minore (-0,2%) (2).

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 76,7 per 100.000 negli uomini e 14,7 per 100.000 nelle donne: in entrambi i sessi i tassi di incidenza più elevati si registrano nelle regioni del sud e isole per gli uomini (82,4) e del nord e del centro per le donne (14,9).

Nel 2022 in Italia sono stati stimati 8300 decessi per tumore della vescica (6400 negli uomini e 1900 nelle donne); la mortalità registrata nel 2024 rispetto al 2020 ha comportato un aumento sia negli uomini (+0,7% globale in Italia, +1,5% nel centro) che nelle donne (+1,6% in Italia, +3,4% nel centro).

La sopravvivenza a 5 anni è pari al 79%, senza significative differenze di genere (80% negli uomini, 78% nelle donne) (3), 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 nel 2024 sono state stimate oltre 300.246 persone vive con una pregressa diagnosi di tumore della vescica (236.061 uomini e 64.185 donne), corrispondenti al 14,6% negli uomini e al 3,1% 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 (4): rispetto ai non fumatori, i fumatori presentano un rischio relativo (RR) di 3,47 (IC95% 3,07-3,91), mentre gli ex-fumatori presentano un RR di 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 (5).

In Italia per la vescica la quota di casi attribuibile al fumo è nell'uomo il 47% e nella donna il 32% (6). Il rischio di tumore alla vescica aumenta in funzione della durata e dell'intensità del fumo. Le sigarette a basso contenuto di catrame non sono associate a un minor rischio (7). Il rischio associato alle sigarette elettroniche non è stato adeguatamente valutato; tuttavia, sono stati identificati agenti cancerogeni nelle urine degli utilizzatori di tali sigarette (8).

L'esposizione professionale è responsabile del 5-10% dei tumori della vescica (9); 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). Il programma monografico dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha recentemente classificato l'esposizione professionale dei vigili del fuoco come un rischio cancerogeno a causa dell'associazione con un rischio più elevato di cancro alla vescica (10-11).

L'alcol e un eccesso di carni rosse comportano un lieve aumento di rischio, mentre l'assunzione di vitamina D e un consumo quotidiano di frutta e verdura sembrano avere un effetto protettivo (12-13). Anche una recente analisi conferma un rischio aumentato per elevato consumo di carni rosse e un rischio ridotto per elevato consumo di pesce (14). Sebbene l'assunzione totale di proteine nella dieta sia stata associata al rischio di cancro alla vescica, un lavoro recentemente pubblicato condotto all'interno dello studio "BLadder cancer Epidemiology and Nutritional Determinants" (BLEND) non ha individuato alcuna differenza tra l'assunzione di proteine di origine animale o vegetale e il rischio di cancro alla vescica (15).

Tra i cancerogeni ambientali, l'esposizione all'arsenico presente nell'acqua potabile è una causa riconosciuta di tumore alla vescica (16-17), 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 (12), come pure l'esposizione all'agente chemioterapico antitumorale ciclofosfamide (18-19) e forse ad altri agenti alchilanti, come l'ifosfamide (sebbene l'uso di mesna in combinazione con questi agenti possa ridurre l'incidenza) (20).

La storia familiare sembra avere scarso impatto (21). La predisposizione genetica può portare a una maggiore suscettibilità ad altri fattori di rischio e quindi spiegare l'alto numero di casi di cancro alla vescica nei parenti di primo e secondo grado (RR 1,69; IC95% 1,47-1,95) (22-23). Uno studio recente ha identificato tre polimorfismi a singolo nucleotide correlati allo sviluppo di NMIBC aggressivo (24). Attualmente non ci sono prove sufficienti a supporto dello screening genetico per il tumore alla vescica.

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 accettabili, ci sono strumenti per riconoscere la malattia in una fase precoce/asintomatica e un buon rapporto costo/beneficio (25). Tuttavia, non c'è univocità sulla natura del test di screening da utilizzare: 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 (26-27). I benefici maggiori appaiono nelle popolazioni ad alto rischio: forti fumatori o soggetti esposti per motivi professionali, ma i risultati non sono definitivi (28). 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 (29-30). Recentemente, IARC ha sviluppato un test delle urine che rileva le mutazioni nel promotore del gene TERT (uTERTpm): sono necessari ampi

studi longitudinali per valutare l'importanza clinica di uTERTpm per la diagnosi e lo screening del tumore alla vescica (31).

1.4 Epidemiologia delle neoplasie dell'alta via escretrice

Ogni anno si registrano in Italia circa 2110 nuovi casi di tumore delle vie escretrici (1500 tra gli uomini e 610 tra le donne), pari a meno dell'1% di tutti i tumori incidenti (1). Il trend di incidenza appare in lieve aumento sia per gli uomini (+0,2% per anno) che per le donne (+0,3% per anno) (2). A differenza di quelli della vescica, l'incidenza di questi tumori presenta tassi più elevati per gli uomini al centro (4,7% al nord, 5,1% al centro e 3,7% al sud), mentre per le donne sono più elevati al nord che al centro e al sud (1,7%, 1,6% e 1,2% 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 poi un lieve gradiente nord-sud: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 61% al nord e al 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 (32), l'esposizione ad arsenico e fattori occupazionali. Un peso maggiore sembra essere attribuito all'assunzione di acido aristolochico, utilizzato per le sue proprietà purgative e diuretiche in alcune regioni orientali (33), al consumo di alcol (34) e a fattori genetici. In particolare, 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) pertanto è importante raccogliere per i pazienti affetti da carcinoma uroteliale, e soprattutto nell'alta via escretrice, un'attenta anamnesi familiare oncologica (35).

Bibliografia

1. https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia
2. Perotti V, Tittarelli A, Contiero P, Maso LD, et al.; AIRTUM Working Group. Trends in cancer incidence and mortality in Italy, 2013-2017. Cancer Epidemiol. 2025; 97:102855.
3. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Epidemiol Prev. 2017; 2(Suppl. 1).

4. 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.
5. 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.
6. Collatuzzo G, Malvezzi M, Mangiaterra S, et al. Cancers attributable to tobacco smoking in Italy in 2020. Cancer Epidemiol. 2024; 92:102623.
7. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol. 2016; 45(3):857-70.
8. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, et al. Carcinogen biomarkers in the urine of electronic cigarette users and implications for the development of bladder cancer: a systematic review. Eur Urol Oncol. 2021; 4(5):766-83.
9. 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.
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Occupational exposure as a firefighter. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 132, 2023.
11. DeBono NL, Daniels RD, Beane Freeman LE, et al. Firefighting and cancer: a meta-analysis of cohort studies in the context of cancer hazard identification. Saf Health Work. 2023; 14:141-52.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Beigrezaei S, Dianati M, Salehi-Abargouei A, et al. The association between animal protein, plant protein, and their substitution with bladder cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. Eur J Nutr. 2024; 64(1):55.
16. Sassano M, Seyyedsalehi MS, Siea AC, Boffetta P. Occupational arsenic exposure and genitourinary cancer: systematic review and meta-analysis. Occupat Med. 2023; 73:275-84.
17. Abtahi M, Dobaradaran S, Koolivand A, Jorfi S, Saeedi R. Assessment of cause-specific mortality and disability-adjusted life years (DALYs) induced by exposure to inorganic arsenic through drinking water and foodstuffs in Iran. Sci Total Environ. 2023; 856:159118.
18. O'Keane JC. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide. N Engl J Med. 1988; 319(13):871.
19. Lim W, Moon S, Lee NR, et al. Group I pharmaceuticals of IARC and associated cancer risks: systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2024; 14(1):413.
20. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. Arthritis Rheum. 2010; 62(1):9-21. Erratum in: Arthritis Rheum. 2010; 62(8):2555. Dosage error in article text.
21. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeney LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. Int J Cancer. 2015; 136(5):1117-24.
22. Yu EY, Stern MC, Jiang X, et al. Family history and risk of bladder cancer: an analysis accounting for first- and second-degree relatives. Cancer Prev Res (Phila). 2022; 15(5):319-26.
23. Carlo MI, Ravichandran V, Srinavasan P, et al. Cancer susceptibility mutations in patients with urothelial malignancies. J Clin Oncol. 2020; 38(5):406-14.
24. Lenfant L, Cancel-Tassin G, Gazut S, Compérat E, Rouprêt M, Cussenot O. Genetic variability in 13q33 and 9q34 is linked to aggressiveness patterns and a higher risk of progression of non-muscle-invasive bladder cancer at the time of diagnosis. BJU Int. 2021; 127(3):375-83.
25. 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
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Gontero P, Baard J, Birtle C, et al. Non-muscle invasive bladder cancer. European Association of Urology guidelines 2026. Available from: https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer
30. Bladder cancer diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (cited July 2018). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng2
31. Rabien A, Rong D, Rabenhorst S, et al. Diagnostic performance of Uromonitor and TERTpm ddPCR urine tests for the non-invasive detection of bladder cancer. Sci Rep. 2024; 14(1):30617.

32. 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.
33. Chen CH, Grollman AP, Huang CY, et al. Additive effects of arsenic and aristolochic acid in chemical carcinogenesis of upper urinary tract urothelium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021; 30(2):317-25.
34. Zaitsu M, Kawachi I, Takeuchi T, Kobayashi Y. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. Cancer Epidemiol. 2017; 48:36-40.
35. 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 o microematuria**, presenti in circa l'80% dei casi, indipendentemente da dimensioni o stadio clinico della neoplasia;
- **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**, secondari all'estensione locale di malattia.

2.2 Citologia urinaria

Nella pratica clinica l'esame citologico urinario è utilizzato nel percorso diagnostico delle neoplasie uroteliali, in presenza di sospetto clinico, e nel follow-up dei pazienti già trattati per carcinoma uroteliale di alto grado (2-4).

Elementi distintivi sono il basso costo e la non invasività, un'alta sensibilità nei tumori di alto grado (84%) ma una bassa sensibilità nei tumori di basso grado (16%), e un'elevata specificità complessiva (84-100%) (5).

Oltre alla minzione spontanea, i campioni citologici del tratto urinario possono essere ottenuti con procedure strumentali quali: cateterismo vescicale, lavaggio, barbotage, spazzolamento e cateterismo ureterale retrogrado.

L'accuratezza della citologia urinaria è strettamente condizionata da numerosi fattori: raccolta e allestimento del campione, cellularità, degenerazione cellulare, eventuale presenza di infezioni del tratto urinario, calcoli o pregresse instillazioni endovescicali. Fattori condizionanti possono essere anche l'esperienza dell'esaminatore e la non realistica aspettativa di diagnosticare le neoplasie uroteliali di basso grado con la citologia (6).

Il termine "adeguatezza", in citologia urinaria, si riferisce all'utilità del campione per porre diagnosi o sollevare il sospetto di carcinoma uroteliale di alto grado. È determinata dall'interazione di quattro variabili: tipo di raccolta, cellularità, volume e reperti morfologici (7). Per questi ultimi è importante sottolineare che qualunque reperto atipico, sospetto, o positivo per malignità rende il campione di per sé adeguato.

Per il tipo di raccolta, cellularità e volume, gli studi disponibili finora non forniscono prove sufficienti a definire criteri di adeguatezza standardizzati.

Per questo motivo, le raccomandazioni più recenti si basano su un algoritmo di adeguatezza volto a evidenziare il rapporto esistente tra tipo di raccolta, cellularità e volume e a guidare i singoli laboratori nella validazione delle scelte più adatte al proprio contesto in ogni passaggio dell'algoritmo (8).

Poiché l'algoritmo attuale non tiene conto della metodica di preparazione del campione, i cutoff suggeriti sono indipendenti dal tipo di allestimento. L'approccio alla valutazione dell'adeguatezza dovrebbe comunque essere uniforme e coerente, a prescindere dal metodo di preparazione (9-10).

Per i campioni di urine, sia spontanee che da catetere, il volume è un importante fattore di adeguatezza. È raccomandato un volume di almeno 30 ml di urina. Per la raccolta di urine spontanee è consigliabile indicare al paziente di scartare la prima minzione del mattino e raccogliere quella successiva, dopo aver bevuto 250-500 ml di acqua, ripetendo la procedura per tre giorni consecutivi (11). Qualora la raccolta in tre giorni consecutivi presentasse difficoltà logistiche, può essere utile l'indicazione di ripeterla tre volte nella stessa giornata, affinché il paziente non perda l'opportunità diagnostica.

Sebbene un volume di urina inferiore a 30 ml possa ridurre proporzionalmente la probabilità di rilevare atipie, non è tuttavia opportuno rifiutare un campione solo in base al suo volume.

Per i campioni ottenuti mediante strumentazione del tratto urinario, che utilizzano soluzioni di lavaggio specifiche, il volume non è un fattore critico, mentre lo è il numero di cellule. Alcuni studi hanno valutato le soglie di cellularità dei campioni strumentali allestiti con specifici metodi di preparazione, ma non applicabili a tutti quelli possibili (12-14).

La tabella 2.1 riporta uno schema per la raccolta dei campioni urinari e per il loro allestimento, con le metodiche più diffuse.

Tabella 2.1: Schema di raccolta e allestimento di campioni urinari

	Urine spontanee	Campioni strumentali
Raccolta	Fissativo a base alcolica	In base alla metodica
Allestimento	Fase liquida/Citocentrifugato/Filtrazione su filtro a membrana	Fase liquida/Citocentrifugato/ Filtrazione su filtro a membrana
Numero campioni	3	/
Volume ottimale	30 ml per ciascun campione	In base alla metodica

Sebbene i principi basilari abbiano ottenuto ampio consenso, la standardizzazione dei criteri di adeguatezza resta oggetto di studio e dibattito.

Il campione urinario, adeguatamente raccolto e conservato, dovrebbe essere accompagnato da notizie cliniche pertinenti, comprese eventuali terapie pregresse o in corso, la cui conoscenza può influenzare significativamente l'accuratezza diagnostica dell'esaminatore e ottimizzare l'utilità dell'indagine citologica.

La citologia urinaria e la cistoscopia con biopsia rappresentano tuttora il riferimento diagnostico per il carcinoma uroteliale; tuttavia, la loro combinazione non assicura l'identificazione di tutti i casi, con il rischio che una quota non trascurabile di pazienti sfugga alla diagnosi.

Negli ultimi vent'anni sono stati sviluppati numerosi test molecolari ancillari per superare le limitazioni della citologia e aumentarne la sensibilità (15-16). Nonostante la proposta di molteplici biomarcatori e la corposa produzione scientifica in materia, solo pochi test hanno ottenuto l'approvazione della FDA per finalità diagnostiche (17-20). Ad oggi, nessuno di questi test è raccomandato dalle Linee guida cliniche internazionali per la diagnosi e il follow-up (2).

Con la pubblicazione nel 2016 del Paris System for Reporting Urinary Cytology (6), basato su evidenze e consenso internazionale, è stato introdotto anche per la citologia urinaria un sistema di refertazione standardizzato, come già avvenuto per la citopatologia di altri organi. Il principio del sistema sottolinea il ruolo e l'utilità clinica della citologia urinaria nell'individuazione del carcinoma uroteliale di alto

grado. La terminologia standardizzata mira a migliorare l'omogeneità diagnostica e la riproducibilità, facilitando anche la comunicazione con i clinici.

La seconda edizione (8), pubblicata nel 2022 dopo studi retrospettivi di validazione (21) e nota come TPS 2.0, già ampiamente utilizzata anche a livello nazionale, ha ridefinito le categorie diagnostiche, eliminando la "Neoplasia uroteliale di basso grado" (LGUN) come categoria a sé stante e incorporandone il concetto e i criteri morfologici nella categoria "Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado" (tabella 2.2). Questa decisione è supportata dall'evidenza che la distinzione citomorfologica tra urotelio normale e lesioni di basso grado è difficile e poco realistica, da cui deriva infatti la bassa sensibilità della citologia urinaria per questo tipo di neoplasia (22). L'intento è evidenziare nella diagnosi principale l'assenza di carcinoma uroteliale di alto grado, specificando in una nota/commento l'eventuale presenza di caratteri suggestivi di neoplasia di basso grado.

L'aggiornamento 2022 ha inoltre introdotto il "Rischio di malignità di alto grado" (ROHM) in sostituzione del precedente Rischio di malignità generico, fornendone la stima per le singole categorie diagnostiche, come ausilio al management clinico (tabella 2.2).

Tabella 2.2: Schema di refertazione della citologia urinaria e rischio stimato di malignità di alto grado delle singole categorie diagnostiche, secondo il Paris System for Reporting Urinary Cytology 2ª ed.

Categoria TPS 2.0	ROHM
Inadeguato/Non diagnostico	0-16%
Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado (NHGUC)	8-24%
Cellule uroteliali atipiche (AUC)	0-44%
Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado (SHGUC)	24-53%
Carcinoma uroteliale di alto grado (HGUC)	59-94%
Malignità non uroteliali	76-100%

2.3 Diagnostica per immagini

Le metodiche di imaging rivestono un ruolo centrale nella stadiazione dei pazienti affetti da carcinoma uroteliale. La loro finalità primaria è l'identificazione e localizzazione del tumore primitivo lungo la via escretrice. L'esame ecografico rappresenta spesso l'imaging di prima linea in caso di paziente con ematuria, permettendo di evidenziare la presenza di ispessimenti focali di parete, in particolare se localizzati a livello vescicale e se aggettanti nel suo lume. Tuttavia, l'ecografia non risulta in grado di

caratterizzare le lesioni della vescica e presenta notevoli limiti nell'individuazione di lesioni dell'alta via escretrice. Pertanto, dovrebbe sempre essere raccomandato un approfondimento con un esame di secondo livello, quale tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM). Esse risultano fondamentali per la caratterizzazione dell'estensione loco-regionale della malattia, con particolare attenzione all'individuazione delle forme muscolo-invasive (stadio ≥T2), e per la valutazione del coinvolgimento linfonodale regionale e dell'eventuale presenza di metastasi a distanza, elementi indispensabili per una corretta stadiazione clinica. Le tecniche di imaging assumono inoltre rilevanza nell'esclusione di neoplasie sincrone lungo l'apparato urinario.

Infine, un aspetto sempre più rilevante riguarda l'impiego dell'imaging nel monitoraggio della risposta alle terapie sistemiche o locoregionali, consentendo una valutazione oggettiva dell'efficacia dei trattamenti e fornendo un supporto imprescindibile nella gestione del follow-up clinico (2-4).

2.3.1 Stadiazione locoregionale del carcinoma della vescica

La TC con mezzo di contrasto iodato rappresenta ancora oggi l'esame di stadiazione locoregionale più utilizzato nella pratica clinica, poiché è di più facile accesso rispetto alla RM. I principali vantaggi offerti dalla TC includono: elevata risoluzione spaziale, tempi di acquisizione rapidi, ampia copertura anatomica in un singolo respiro e minore suscettibilità agli artefatti legati al paziente. La TC consente di documentare l'estensione extravescicale macroscopica (T3b) e degli organi contigui (T4) da parte della lesione primitiva. Al contrario, la TC non permette di definire e distinguere con accuratezza gli stadi inferiori (Ta-T3a). Considerando la detection e la localizzazione del tumore uroteliale della vescica, la TC rappresenta una metodica altamente accurata, permettendo al contempo lo studio dell'intera via escretrice e la valutazione di eventuale malattia sincrona multifocale. Questo è reso possibile anche grazie all'acquisizione in fase escretoria dopo la somministrazione di mdc (Uro-TC) (23).

La RM, rispetto alla TC, offre una migliore risoluzione di contrasto dei tessuti molli, permettendo una migliore caratterizzazione dell'estensione di malattia (24).

Per la stadiazione locoregionale di malattia e quindi per la distinzione tra tumori T1 e T2, la risonanza magnetica multiparametrica (mpRM), quindi con somministrazione di mezzo di contrasto a base di gadolinio, è attualmente considerata la metodica di imaging più accurata, mediante l'applicazione dello score VI-RADS (Vesical Imaging Reporting and Data System). Il sistema VI-RADS fornisce un approccio standardizzato sia per l'acquisizione delle immagini sia per la loro refertazione, migliorando l'affidabilità e la riproducibilità dell'esame (25).

È inoltre importante sottolineare che, qualora la RM venga eseguita dopo una TURB, l'accuratezza diagnostica nella valutazione dell'invasione muscolare può risultare significativamente ridotta a causa delle alterazioni infiammatorie, emorragiche ed edematose indotte dall'intervento. Per questo motivo, quando la RM non sia stata eseguita in fase preoperatoria, è consigliabile posticiparne l'acquisizione di almeno 2-4 settimane dalla TURB, al fine di limitare gli artefatti post-procedurali e migliorare l'affidabilità dello score VI-RADS.

Numerosi studi clinici hanno validato l'utilizzo dello score VI-RADS, evidenziandone l'elevata performance diagnostica nella rilevazione dell'invasione muscolare (26-28).

Una recente metanalisi ha riportato una sensibilità e una specificità combinate, rispettivamente, dell'83% e del 90% per la predizione di MIBC mediante mpMRI associata allo scoring VI-RADS (29).

Un panel internazionale composto da radiologi, urologi, oncologi, radioterapisti e un rappresentante dei pazienti ha elaborato raccomandazioni a supporto delle Linee guida internazionali che sottolineano l'importanza di acquisire ed interpretare le immagini RM in modo standardizzato secondo protocollo VI-RADS e di eseguire la RM prima della resezione vescicale trans-uretrale (TURB), qualora la RM sia indicata a scopo di stadiazione primaria (30).

In considerazione del potenziale rischio di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) legato all'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio in pazienti con funzione renale compromessa, l'utilizzo del mezzo di contrasto dovrebbe essere regolato secondo le Linee guida della European Society of Urogenital Radiology (ESUR) (31).

Ad oggi, il principale limite della RM è rappresentato dalla sua ridotta disponibilità a livello territoriale. Pertanto, la TC con somministrazione di mdc iodato rappresenta la metodica di imaging da preferire per la stadiazione del tumore della vescica, qualora la RM non risulti disponibile.

2.3.2 Stadiazione locoregionale del carcinoma delle alte vie escretrici

Ad oggi la tomografia computerizzata con acquisizione della fase urografica escretoria (**uro-TC**) ha dimostrato la migliore accuratezza diagnostica per la rilevazione del carcinoma uroteliale delle alte vie escretrici (UTUC). È pratica clinica utilizzare questo esame nel follow-up dei pazienti con storia di carcinoma uroteliale della vescica e nella stadiazione locoregionale delle lesioni sospette (32). Al contrario, la **uro-RM** è raccomandata solo quando la TC è controindicata (33).

La uro-TC ha dimostrato elevate performance diagnostiche. Una metanalisi condotta su oltre 1200 pazienti ha riportato una sensibilità complessiva del 92% e una specificità del 95% nell'identificazione degli UTUC in stadio pT3 o superiore (32). Al contrario, la uro-RM, nella valutazione generale degli UTUC, ha mostrato una sensibilità inferiore, pari al 75% (34).

Un recente studio prospettico ha indagato il ruolo della **RM multiparametrica**, quindi con somministrazione di mezzo di contrasto a base di gadolinio, nella stadiazione dell'UTUC ed ha dimostrato come non solo riesca a predire in modo accurato l'infiltrazione del tessuto adiposo periviscerale (stadio T3), ma anche l'infiltrazione della tonaca muscolare dell'alta via escretrice (stadio T2), come già dimostrato per la vescica (35).

2.3.3 Stadiazione a distanza del carcinoma della vescica e delle alte vie escretrici

La valutazione delle **metastasi linfonodali** (LN) basata esclusivamente sul criterio dimensionale presenta significative limitazioni. Sia la **TC** sia la **RM** non consentono infatti di identificare con precisione metastasi localizzate in linfonodi di dimensioni normali o solo lievemente aumentate. La sensibilità di queste metodiche per la rilevazione delle metastasi linfonodali risulta relativamente bassa, con valori compresi tra il 48% e l'87%, così come la specificità, poiché l'aumento volumetrico può riflettere anche condizioni benigne (34, 36-37).

È opportuno considerare patologici i linfonodi pelvici con diametro assiale corto superiore a 8 mm e i linfonodi addominali con diametro superiore a 10 mm identificati mediante TC o RM (38).

La **tomografia a emissione di positroni (PET)/TC con fluorodesossiglucosio (FDG)** viene utilizzata con frequenza crescente nella pratica clinica per la valutazione del coinvolgimento linfonodale, anche se il suo ruolo preciso rimane da chiarire. Una revisione sistematica con metanalisi su 785 pazienti ha riportato per la PET/TC bassa sensibilità ma elevata specificità nella rilevazione delle metastasi linfonodali in pazienti con nuova diagnosi di carcinoma vescicale (39).

Per quanto riguarda la valutazione della presenza di **metastasi a distanza**, la **TC con mdc iodato** rappresenta la metodica di riferimento per la rilevazione delle localizzazioni polmonari ed epatiche mentre la RM rappresenta l'esame più accurato per lo studio delle localizzazioni cerebrali ed in caso di dubbia interpretazione delle lesioni epatiche (40-41).

L'evidenza disponibile sul ruolo della **PET/TC con 18F-FDG** nella stadiazione delle metastasi a distanza nel carcinoma vescicale muscolo-infiltrante (MIBC) è ancora limitata.

2.3.4 L'imaging nella valutazione della risposta alla terapia

La **RM** rappresenta uno strumento di crescente interesse nella valutazione della risposta terapeutica in diversi contesti clinici. In **ambito neoadiuvante**, numerose esperienze hanno esplorato il ruolo della RM nel monitoraggio della risposta alla terapia della patologia vescicale, dimostrando come in particolare una tecnica RM, la diffusion weighted imaging (DWI), risulti particolarmente accurata nel predire la sensibilità al trattamento (42).

È stato inoltre proposto un adattamento del sistema VI-RADS, denominato **nacVI-RADS**, sviluppato con l'obiettivo di predire la risposta terapeutica (43). Sia il VI-RADS che il nacVI-RADS hanno dimostrato di predire accuratamente la risposta al trattamento pre- e post-pembrolizumab nei pazienti con carcinoma vescicale muscolo-invasivo, risultando fortemente associati al downstaging patologico e alla sopravvivenza (44). Un recente studio ha inoltre confermato come lo score nacVI-RADS costituisca un approccio affidabile e riproducibile, basato su un metodo strutturato e di facile

interpretazione, per la valutazione della risposta alla terapia sistemica nei pazienti con carcinoma vescicale muscolo-invasivo (45).

Ulteriori esperienze ed evidenze prospettiche sono necessarie per validare ulteriormente questo score.

2.4 Diagnostica endoscopica

Uretrocistoscopia

L'uretrocistoscopia in genere segue una citologia urinaria positiva e/o un'ecografia o una URO-TC sospetta per lesioni vegetanti e/o il persistere di un sospetto clinico. Si esegue generalmente in regime ambulatoriale con strumento flessibile o direttamente in sala operatoria in caso di tumori evidenti alla TC e/o all'ecografia. 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,* in assenza di concomitanti lesioni papillifere visibili, associare citologia urinaria da concomitante lavaggio vescicale (46).

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 a fluorescenza ha mostrato, in vari studi, una maggior sensibilità nell'identificare lesioni piatte rispetto alla cistoscopia standard a luce bianca (47). I limiti principali della metodica sono rappresentati da consistente tasso di falsi positivi e costi elevati (farmaco ed equipaggiamento tecnico).

Ureteroscopia selettiva con biopsia

L'ureteroscopia selettiva in genere segue una URO-TC che evidenzi 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 (48).

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 clinico-patologica

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 si riscontra invasione della sottomucosa – T1 sec. TNM) e neoplasie con invasione della tonaca muscolare o superamento della stessa (stadi T2- T4 sec. TNM). La classificazione TNM del 2002 è stata aggiornata nel 2009 con variazioni relative allo status linfonodale (49-50), mentre la versione del 2017 (VIII edizione) non ha comportato sostanziali modifiche (vedi **tabella 2.3**) (51). Tuttavia, maggiore attenzione è stata posta nei confronti dei carcinomi insorti su diverticolo (circa il 2% dei carcinomi uroteliali vescicali) i quali, poiché i diverticoli vescicali non sono rivestiti da muscolatura propria, sono stadiati come pT1 se c'è infiltrazione della lamina propria, o come pT3 in caso di ulteriore infiltrazione che verrà considerata extravescicale (52).

In merito al **grading** delle neoplasie vescicali, alla vecchia classificazione WHO 1973, che prevedeva 3 categorie G1-G2-G3, si è aggiunta la classificazione della WHO 2004 (confermata nelle successive versioni del 2016 e 2022) che propone solo 2 categorie, basso grado ed 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).

Dal punto di vista clinico appare opportuno mantenere in referto entrambe le classificazioni onde consentire, particolarmente nei carcinomi uroteliali T1, una migliore stratificazione prognostica (53-56). 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 ed il resto a G3, con una più accurata definizione prognostica (57-59). Le Linee guida EAU raccomandano di riportare entrambe le classificazioni al fine poter utilizzare le classificazioni prognostiche che derivano dall'integrazione dei due sistemi di grading.

Rispetto alla classificazione del 1973, le classificazioni più recenti introducono la neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità (PUNLMP), un'entità molto rara con comportamento prognostico simile a pTa di basso grado (vedi **tabella 2.4**).

La WHO 2022 classifica gli istotipi tumorali in base alla linea cellulare di differenziazione, distinguendo tumori **uroteliali**, **squamosi** e **ghiandolari**. I tumori derivanti da uraco, dai diverticoli vescicali dalle ghiandole accessorie dell'uretra**,** i carcinomi neuroendocrini e di tipo mulleriano vengono trattati separatamente. In caso di chemioterapia neoadiuvante è necessario utilizzare la dicitura ypTNM (International Collaboration on Cancer Reporting) (59). È importante segnalare la risposta completa, ovvero ypT0N0 dopo NAC e cistectomia, poiché risulta a migliore prognosi (60-61).

Tabella 2.3: Classificazione TNM 2017 (VIII edizione) del carcinoma uroteliale della vescica

T – Tumore primitivo	
Tx	Materiale non sufficiente
T0	Non evidenza di malattia
Tis	Carcinoma *in situ*: 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 degli organi viciniori: 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 escretrice

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

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

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

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

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

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. European Association of Urology. (2025). EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer. https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer
3. European Association of Urology. (2025). EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer
4. European Association of Urology. (2025). EAU guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma. https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma
5. 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.
6. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, et al. The Paris System for reporting urinary cytology: the quest to develop a standardized terminology. Acta Cytologica. 2016; 60:185-97.
7. 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.
8. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz D. The Paris System for reporting urinary cytology. 2nd edition. Cham, Switzerland: Springer, 2022.
9. Straccia P, Bizzarro T, Fadda G, Pierconti F. Comparison between cytospin and liquid-based cytology in urine specimens classified according to the Paris System for reporting urinary cytology. Cancer Cytopathol. 2016; 124(7):519-23.
10. Richardson CJ, Pambuccian SE, Barkan GA. Split-sample comparison of urothelial cells in ThinPrep and cytospin preparations in urinary cytology: do we need to adjust The Paris System for reporting urinary cytology criteria? Cancer Cytopathol. 2020; 128:119-25.
11. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. Acta Cytol.1985; 29(5):810-6.
12. Prather J, Arville B, Chatt G, Pambuccian SE, Wojcik EM, Quek ML, Barkan GA. Evidence-based adequacy criteria for urinary bladder barbotage cytology. J Am Soc Cytopathol. 2015; 4:57-62.
13. Renshaw AA, Gould EW. Evidence-based adequacy criteria for instrumented urine cytology using cytospin preparations. Diagn Cytopathol. 2018; 46:520-1.
14. Barkan GA. Enough is enough: adequacy of voided urine cytology. Cancer Cytopathol. 2015; 124:163-6.
15. Gonzalo S. Epigenetic alterations in aging. J Appl Physiol. 2010; 109(2):586-97.
16. 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.
17. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. World J Urol. 2018; 36(12):1981-95.
18. Heard JR, Mitra AP. Noninvasive tests for bladder cancer detection and surveillance: a systematic review of commercially available assays. Bladder Cancer. 2024; 10(1):71-81.
19. Pierconti F, Martini M, Fiorentino V, et al. The combination cytology/epichek test in non muscle invasive bladder carcinoma follow-up: effective tool or useless expence? Urol Oncol. 2021; 39(2):131 e17-21.
20. Fiorentino V, Pizzimenti C, Franchina M. Bladder Epicheck Test: a novel tool to support urothelial carcinoma diagnosis in urine samples. Int J Mol Sci. 2023; 24(15):12489.
21. Pastorello RG, Barkan GA, Saieg M, Experience on the use of The Paris System for reporting urinary cytopathology: review of the published literature, J Am Soc Cytopathol. 2021; 10(1):79-87.
22. McCroskey Z, Kliethermes S, Bahar B, Barkan GA, Pambuccian SE, Wojcik EM. Is a consistent cytologic diagnosis of low-grade urothelial carcinoma in instrumented urinary tract cytologic specimens possible? A comparison between

cytomorphologic features of low-grade urothelial carcinoma and non-neoplastic changes shows extensive overlap, making a reliable diagnosis impossible. J Am Soc Cytopathol. 2015; 4(2):90-7.
23. Kim B, Semelka RC, Ascher SM, Chalpin DB, Carroll PR, Hricak H. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. Radiology. 1994; 193(1):239-45.
24. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. Clin Radiol. 2011; 66(12):1140-5.
25. 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.
26. Del Giudice F, Barchetti G, De Berardinis E, et al. Prospective assessment of Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) and its clinical impact on the management of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients candidate for repeated transurethral resection. Eur Urol. 2020; 77(1):101-9.
27. Metwally MI, Zeed NA, Hamed EM, et al. The validity, reliability, and reviewer acceptance of VI-RADS in assessing muscle invasion by bladder cancer: a multicenter prospective study. Eur Radiol. 2021; 31(9):6949-61.
28. Arita Y, Yoshida S, Shigeta K, et al. Diagnostic value of the Vesical Imaging-Reporting and Data System in bladder urothelial carcinoma with variant histology. Eur Urol Oncol. 2023; 6(1):99-102.
29. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al. Diagnostic performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2020; 3(3):306-15.
30. Panebianco V, Briganti A, Boellaard TN, et al. Clinical application of bladder MRI and the Vesical Imaging-Reporting and data system. Nat Rev Urol. 2024; 21(4):243-51.
31. Thomsen HS, Stacul F, Bellin M-F, et al. ESUR Guidelines on contrast agents 10.0, 2018.
32. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. World J Urol. 2020; 38(5):1165-75.
33. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2023 update. Eur Urol. 2023; 84(1):49-64.
34. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol. 2010; 183:1330-65.
35. Messina E, Proietti F, Laschena L, et al. MRI for risk stratification of muscle invasion by upper tract urothelial carcinoma: a feasibility study. Eur Radiol Exp. 2024; 8(1):9.
36. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. Radiology. 2004. 231(3):725-31.
37. Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 2000; 175(3):759-66.
38. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. Eur Radiol. 1999; 9(9):1722-36.
39. Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Oncology. 2018; 95(1):31-8.
40. Girvin F, Ko JP. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. AJR Am J Roentgenol. 2008; 191(4):1057-69.
41. Maino C, Vernuccio F, Cannella R, et al. Liver metastases: the role of magnetic resonance imaging. World J Gastroenterol. 2023; 29(36):5180-97.
42. Yoshida S, Koga F, Kobayashi S, et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(1):e21-7.
43. Pecoraro M, Del Giudice F, Magliocca F, et al. Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for assessment of response to systemic therapy for bladder cancer: preliminary report. Abdom Radiol (NY). 2022; 47(2):763-70.
44. Necchi A, Basile G, Gibb EA, et al. Vesical Imaging-Reporting and Data System use predicting the outcome of neoadjuvant pembrolizumab in muscle-invasive bladder cancer. BJU Int. 2024; 133(2):214-22.
45. Dehghanpour A, Pecoraro M, Messina E, et al. Diagnostic accuracy and inter-reader agreement of the nacVI-RADS for bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a prospective validation study. Eur Radiol. 2025; 35(7):4016-26.
46. Huang L, Kong Q, Liu Z, et al. The diagnostic value of MR imaging in differentiating T staging of bladder cancer: a meta-analysis. Radiology. 2018; 286:502-11.
47. 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.
48. 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.
49. Sobin DH, Wittekind CH, eds. In: TNM classification of malignant tumours. 6th Edition. New York: Wiley- Liss, 2002; 199-202.

50. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 7th Edition. New York: Wiley-Liss, 2010.
51. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. Eur Urol 2018; 73(4):560-9.
52. Walker NF, Gan C, Olsburgh J, et al. Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. Nat Rev Urol. 2015; 11:383-90.
53. The 2004 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Eble J et al., eds. Lyon: IARC, 2004.
54. 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.
55. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM, eds. Lyon: IARC, 2016.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Compérat 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.
60. 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.
61. 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 uroteliale (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, non infiltrante la tonaca sottomucosa e quindi la muscolare propria. Esse 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. Hanno un rischio trascurabile di progressione verso un alto grado (<5%). Sono lesioni altamente recidivanti (in circa il 50% dei casi) ma le recidive di un tumore a basso grado sono nella maggior parte dei casi (>90%) esse stesse a basso grado.
- **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 (6-8).

Carcinoma *in situ* o CIS: il CIS è per definizione privo di architettura papillare e di alto grado, multifocale, composto 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 inoltre opportuno 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 la sottomucosa. Permangono spesso in superficie vestigia di architetture papillari tozze. La quasi totalità di queste neoplasie è di alto grado, con una piccola percentuale di basso grado (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 T1 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. Il patologo deve sempre riportare nel referto la **presenza/assenza di muscolo detrusore (tonaca muscolare) nel materiale inviato**.

Neoplasie uroteliali muscolo-invasive (stadio ≥T2)

Si definisce carcinoma uroteliale muscolo-invasivo una neoplasia che infiltra (pT2) o supera (pT3-4) la muscolare propria 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 (vedi in merito il Quesito 1).

Anche in questo caso, analizzando il materiale istologico di una resezione endoscopica, il patologo deve sempre riportare nel referto la **presenza/assenza di muscolo detrusore (tonaca muscolare) 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.

Sottotipi istologici

La classificazione WHO 2022 identifica numerosi sottotipi istologici, abbandonando il termine "variante istologica" e includendo sia le forme uroteliali che quelle non uroteliali (10). I sottotipi istologici vengono definiti "puri" quando l'intera neoplasia presenta uno specifico pattern istologico (tabella 3.1) o vengono indicati come "divergente differenziazione della componente uroteliale convenzionale" quando coesistono con la componente uroteliale classica. Sebbene queste forme siano solitamente meno prevalenti dell'istotipo uroteliale convenzionale, sono spesso associate ad un comportamento clinico più aggressivo, una prognosi peggiore con un aumento del rischio di progressione di malattia e una diversa risposta al trattamento terapeutico (11).

Il referto istologico in caso di presenza di sottotipi istologici, sia in forma pura sia con "divergente differenziazione della componente uroteliale convenzionale", dovrebbe comprendere un chiaro riferimento alle distinte componenti istologiche presenti e dovrebbero essere classificati come neoplasie uroteliali di alto grado.

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
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
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 sottotipi istologici 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

Bibliografia

1. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM, eds. 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 4th Series). Washington DC, 2004.
8. Tumours of the male genital system (AFIP Atlas of Tumor Pathology 2th 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. Urology. 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, 5th Edition.; vol. 8).
11. Kwon WA, Seo HK, Song G, Lee MK, Park WS. Advanced in therapy for urothelial and non-uroteliale subtype histologies of advanded Baldder canCer: from histology to current development. Biomedicines. 2025; 13(1):86.

4. La valutazione geriatrica nel paziente anziano

Le neoplasie dell'urotelio rappresentano uno degli ambiti in cui la Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) può offrire un importante valore aggiunto, trattandosi di pazienti con età mediana alla diagnosi >70 anni che possono ricevere trattamenti medici e chirurgici impegnativi con forte impatto di comorbidità e fragilità sulla prognosi non oncologica.

La VGM consente di identificare la **riserva fisiologica reale**, riduce il rischio di *overtreatment* del paziente fragile e di *undertreatment* del paziente anziano ma robusto, migliora l'appropriatezza della selezione per terapie neoadiuvanti, chirurgia maggiore, approcci conservativi, supporto alle decisioni condivise (1-4).

Nella pratica clinica, in considerazione di possibili limitate risorse, è possibile selezionare i pazienti a cui effettuare una VGM effettuando uno screening ai pazienti con più di 70 anni attraverso due strumenti (vedi algoritmo 2): il Geriatric 8 (G8) e il Mini Cognitive Assessment (Mini-Cog).

Il **G8** (vedi tabella 4.1), presentando alta sensibilità e specificità, è un ottimo strumento di preselezione in popolazioni oncologiche anziane (età superiore a 70 anni). Il G8 prende in considerazione: stato nutrizionale (appetito, perdita di peso, BMI), mobilità, funzione cognitiva/psicologica, polifarmacoterapia, autopercezione dello stato di salute (5-7).

Il **MiniCog** (vedi tabella 4.2) è un ulteriore strumento di screening cognitivo rapido, utile per identificare deficit cognitivi, frequentemente non evidenti in pazienti con ECOG 0-1, che potrebbero interferire con la gestione oncologica. Questo test è utile nell'identificare il rischio di scarsa aderenza terapeutica (8-9).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi randomizzati a supporto del ruolo dell'intervento geriatrico nella gestione del malato oncologico con evidenza forte su riduzione della tossicità, appropriatezza terapeutica e qualità di vita (10-13).

La VGM consente di descrivere in maniera più completa e puntuale le performance funzionali e cognitive dell'anziano, identificare i tre livelli di fitness (FIT, Vulnerabile, Fragile), definire l'aspettativa di vita attiva, pianificare interventi mirati al recupero funzionale (riabilitazione/preabilitazione) (vedi tabella 4.3). La VGM permette di identificare problemi clinici correlati all'invecchiamento (sindromi geriatriche e deterioramento cognitivo tipo mild), comorbidità (polifarmacoterapia, interazioni farmacologiche) o performance fisiche (sarcopenia) non altrimenti rilevabili con le misure standard (14-15). I pazienti trattati dopo una valutazione geriatrica sviluppano complessivamente minori tossicità di ogni grado nell'analisi totale della popolazione. La limitazione maggiore alla sua implementazione è al momento la disponibilità di sufficienti risorse (di personale e organizzative) sul territorio nazionale.

La VGM è un processo diagnostico interdisciplinare che analizza in modo sistematico stato funzionale, comorbidità, stato cognitivo, stato nutrizionale, assetto psicologico, polifarmacoterapia e supporto sociale, al fine di orientare decisioni terapeutiche personalizzate nel paziente anziano con neoplasia. Non è uno strumento prognostico isolato, ma un processo clinico decisionale in grado di identificare la fragilità, personalizzare i trattamenti, ridurre tossicità e inappropriatezza terapeutica.

Tabella 4.1: Geriatric 8 con punteggi

Candidati: Pazienti con neoplasia uroteliale ≥70 anni, oppure <70 anni con segni clinici di fragilità **Durata: 2-5 minuti**		
Item	**Valutazione**	**Punteggio**
1. Assunzione di cibo (ultimi 3 mesi)	Grave riduzione	0
	Moderata riduzione	1
	Nessuna riduzione	2
2. Perdita di peso (ultimi 3 mesi)	>3 kg	0
	Non sa	1
	1-3 kg	2
	Nessuna perdita	3
3. Mobilità	Allettato / sedia	0
	Si alza ma non esce	1
	Esce autonomamente	2
4. Problemi neuropsicologici	Demenza o depressione grave	0
	Demenza lieve	1
	Nessun problema	2

5. BMI	<19	0
	19 – <21	1
	21 – <23	2
	≥23	3
6. Farmaci assunti	>3 farmaci/die	0
	≤3 farmaci/die	1
7. Stato di salute vs coetanei	Peggiore	0
	Uguale	1
	Migliore	2
8. Età	>85 anni	0
	80-85 anni	1
	<80 anni	2
G8 >14 → paziente presumibilmente fit G8 ≤14 → rischio geriatrico → **VGM completa**		
nota: nella vescica >70% dei pazienti risulta G8 alterato.		

Tabella 4.2: MiniCog con punteggi

Durata: 2-5 minuti		
Prova	**Istruzioni**	**Punteggio**
1. Memoria immediata	Chiedere al paziente di ripetere 3 parole (ad es. mela – tavolo – moneta)	Non si punteggia
2. Clock Drawing Test	Chiedere al paziente di disegnare un orologio con numeri corretti e lancette alle 11:10	Normale = 2 Anormale = 0
3. Richiamo parole	Chiedere al paziente di ricordare le 3 parole iniziali	1 punto per parola
Punteggio 0-2 **Screening positivo per deficit cognitivo** Punteggio 3-5 Screening negativo		

Tabella 4.3: Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM)

Domini di interesse nel contesto del carcinoma uroteliale		
Dominio	**Strumenti**	**Bibliografia**
1. Stato funzionale **Aspetti valutati** • Attività della vita quotidiana (**ADL**) • Attività strumentali (**IADL**) • Mobilità, rischio di cadute, performance fisica **Rilevanza oncologica** • Predittore indipendente di **tossicità da chemioterapia** • Associato a **ospedalizzazioni, sospensioni precoci e mortalità** • Identificazione dell'aspettativa di vita e del rischio di sarcopenia	• Katz ADL • Lawton IADL • Timed Up and Go (TUG) • Short Physical Performance Battery (SPPB)	Extermann M et al. JCO 2005 Mohile SG et al. JCO 2018 Decoster L et al. Lancet Oncol 2015
2. Comorbidità e stato clinico generale **Aspetti valutati** • Numero e severità delle comorbidità • Interferenza con il trattamento oncologico • Riserva fisiologica d'organo **Rilevanza oncologica** • Impatta su scelta del trattamento, dose intensity e sopravvivenza • Associazione con non-cancer mortality	• CIRS-G • Charlson Comorbidity Index • ACE-27	Piccirillo JF et al. Cancer 2004 Wildiers H et al. Lancet Oncol 2014 Balducci L et al. Cancer Control 2000

3. Stato cognitivo **Aspetti valutati** • Deterioramento cognitivo e mild cognitive impairment • Capacità decisionale • Aderenza e compliance ai trattamenti **Rilevanza oncologica** • Associazione con: o scarsa compliance o aumento tossicità o rischio delirium	• MMSE • MoCA • Mini-Cog	Hurria A et al. J Clin Oncol 2011 Puts MTE et al. CA Cancer J Clin 2012 Mohile SG et al. J Geriatr Oncol 2020
4. Stato nutrizionale **Aspetti valutati** • Perdita di peso non intenzionale • Sarcopenia • BMI e intake alimentare **Rilevanza oncologica** • Forte predittore di: o tossicità dose-limitante o ridotta sopravvivenza • Implicazioni dirette in radio- e chemioterapia	• Mini Nutritional Assessment (MNA) • BMI + weight loss • Valutazione sarcopenica (HGS, TC L3)	Prado CMM et al. Lancet Oncology 2008 Colloca G et al. Clin Interv Aging 2019 Fearon K et al. Lancet Oncology 2011
5. Stato psicologico (depressione, ansia) **Aspetti valutati** • Sintomi depressivi • Ansia • Distress oncologico **Rilevanza oncologica** • Associata a: o peggior QoL o minore aderenza o aumento mortalità	**Strumenti** • GDS (15 o 5 items) • HADS • Distress Thermometer	Soto-Perez-de-Celis E et al. J Geriatr Oncol 2018 Mitchell AJ et al. Lancet Oncology 2011
6. Polifarmacoterapia e modificazioni fisiologiche età-relate **Aspetti valutati** • Numero di farmaci • Interazioni farmacologiche • Farmaci potenzialmente inappropriati (PIM) **Rilevanza oncologica** • Aumenta rischio di: o effetti avversi o interazioni con chemioterapia o declino funzionale	**Strumenti** • Beers Criteria • STOPP/START • Medication Appropriateness Index	Maggiore RJ et al. J Geriatr Oncol 2019 Nightingale G et al. J Clin Oncol 2020
7. Supporto sociale e ambiente di vita **Aspetti valutati** • Caregiver • Isolamento sociale • Accesso ai servizi **Rilevanza oncologica** • Influenza: o aderenza e compliance o rischio di ospedalizzazione/istituzionalizzazione o continuità terapeutica	**Strumenti** • Valutazione sociale strutturata • MOS Social Support Survey	Puts MTE et al. Lancet Oncology 2012 Given BA et al. CA Cancer J Clin 2001

Stratificazione geriatrica funzionale	
Classe 1 – paziente FIT	• ADL/IADL integri • SPPB ≥9 • Cognizione conservata • MNA normale • Comorbidità controllate
Classe 2 – paziente VULNERABILE	• ≥1 deficit potenzialmente reversibile • borderline funzionale o nutrizionale • buona riserva d'organo
Classe 3 – paziente FRAGILE	• dipendenza ADL/IADL • sarcopenia marcata • malnutrizione significativa • deficit cognitivi rilevanti • comorbidità severe

Bibliografia

1. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on recent developments and recommendations for use. Lancet Oncol. 2015; 16(2):e43-e52.
2. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. J Clin Oncol. 2018; 36(22):2326-47.
3. Soubeyran P, Bellera CA, Gregoire F, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE prospective multicenter cohort study. J Geriatr Oncol. 2014; 5(1):1-10.
4. Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, et al. Shifting the paradigm in geriatric oncology: from frailty to fitness. Ann Surg. 2013; 258(2):273-81.
5. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. Lancet Oncol. 2014; 15(6):e204-e217.
6. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. Eur Urol. 2014; 66(1):1-8.
7. Kenis C, Bron D, Libert Y, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. Eur Urol. 2014; 66(1):1-8.
8. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The Mini-Cog: a practical tool for dementia screening in diverse populations. J Am Geriatr Soc. 2003; 51(10):1451-4.
9. Borson S, Phelan E, Schiffer R, et al. Improved specificity of cognitive screening with the Mini-Cog. Int J Geriatr Psychiatry. 2006; 21(11):1079-84.
10. Mohile SG, Velarde C, Hurria A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. Lancet. 2021; 398(10314):1894-904.
11. Li D, Sun C, Kim H, et al. Geriatric Assessment–Driven Intervention (GAIN) on chemotherapy-related toxic effects in older adults with cancer: a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021; 7(11):e214158.
12. Culakova E, Mohile SG, Peppone L, et al. Effects of a geriatric assessment intervention on patient-reported symptomatic toxicity in older adults with advanced cancer. J Clin Oncol. 2023; 41(4):835-46.
13. Kenis C, Peeters L, Laethem L, et al. Effectiveness of comprehensive geriatric assessment with extensive patient coaching for improving quality of life in older patients with solid tumours receiving systemic therapy (G-oncoCOACH): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Healthy Longevity. 2025; 6(8):100743.
14. Extermann M, Hurria A, Lyman GH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer: the SIOG Consensus. J Clin Oncol. 2005; 23(17):4576-87.
15. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol. 2014; 15(9):e404-e414.

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

5.1 Resezione endoscopica trans-uretrale o TUR-BT

La resezione endoscopica trans-uretrale, per cui nella 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 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).

5.2 Biopsie su mucosa macroscopicamente sana

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 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 uretrocistoscopia con sostanze fotosensibilizzanti (se disponibili);
- neoplasie localizzate sul trigono e sul collo vescicale, particolarmente in presenza di neoplasie multiple; in questi casi è pratica clinica eseguire prelievi bioptici 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.

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

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). 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. Tuttavia, sono stati inclusi nell'analisi solo pazienti trattati con TUR-BT ± chemioterapia, mentre sono stati esclusi quelli

trattati con Bacillus Calmette-Guérin (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 distinguiamo 4 categorie di rischio e ad oggi questa è la classificazione adottata dalle Linee guida EAU (**tabella 5.1**).

Tabella 5.1: Linee guida EAU: classificazione del rischio clinico (11)

Nuove categorie di rischio	**Definizione**
Neoplasie a basso rischio	Primo riscontro, lesione solitaria, Ta LG/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*
Neoplasie a rischio intermedio	Pazienti in cui non è stato riscontrato CIS che non rientrano nelle altre categorie di rischio
Neoplasie ad alto rischio	• T1, HG/G3, no CIS che non rientra nel rischio molto alto • Ta HG/G3 con 2 fattori di rischio* • Ta LG/G2 e T1 LG/G1 con 3 fattori di rischio* • T1 HG/G2 con 1 fattore di rischio* • CIS che non rientra nel rischio molto alto
Neoplasie a rischio molto alto	• Ta HG/G3, CIS, con 3 fattori di rischio* • T1 HG/G2, CIS, con 2 fattori di rischio* • T1 HG/G3, CIS, con 1 fattore di rischio* • T1 HG/G3, no CIS con 3 fattori di rischio*
*Fattori di rischio: età >70 anni; multifocalità; diametro tumorale ≥3 cm. **N.B. Questa classificazione non considera pazienti con ripresa di malattia dopo trattamento, sottotipi istologici (micropapillare, plasmocitoidi, sarcomatoidi) e presenza di LVI**.	

5.4 Approcci alternativi alla resezione endoscopica nelle neoplasie vescicali recidive di basso grado

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

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.

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, questa pratica è da considerare ancora come sperimentale e da utilizzare in pazienti con neoplasie di dimensioni <1 cm di aspetto papillifero, recidive e citologia urinaria negativa (15-17).

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).

5.5 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, per numero o sede della/e neoplasia/e), oppure assenza di tonaca muscolare propria (in caso di T1, non necessaria per Ta), oppure una neoplasia in stadio T1, 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 **1 voce bibliografica** (*vedi Appendice 1*).

Yanagisawa et al. hanno condotto una revisione sistematica e metanalisi su 81 studi condotti tra il 2001 e il 2023. Questo studio ha valutato l'efficacia della re-TUR in pazienti affetti da NMIBC, tenendo conto delle recenti evoluzioni tecniche nella resezione endoscopica, in termini di: tasso di tumore residuo e tasso di progressione a malattia muscolo-invasiva (≥T2). Nei tumori Ta di alto grado, il tumore residuo rilevato alla re-TUR era 31,6% (IC95% 23,8-40,7) mentre il tasso di progressione era 4,5% (IC95% 3,1-6,4). Nei pazienti con tumore T1, la re-TUR ha rilevato un tumore residuo nel 44,5% (IC95% 40,3-48,8) e un tasso di progressione del 4,8% (IC95% 3,6-6,4). Se si considera la differenza in termini di metodiche, i tassi di tumore residuo erano significativamente inferiori nei pazienti trattati con resezione en bloc della neoplasia vescicale (ERBT) rispetto a quelli trattati con TURBT

convenzionale (OR 0,32; IC95% 0,17-0,60; p <0,001). Diversi fattori si sono rivelati predittivi della presenza di tumore residuo alla re-TUR: la presenza concomitante di CIS (OR 2,63), la molteplicità delle lesioni tumorali (OR 1,88), l'assenza del muscolo detrusore nel campione istologico (OR 3,57) e la scarsa esperienza del chirurgo (OR 5,47) sono risultate associate a un rischio significativamente più alto di riscontro di malattia residua. Al contrario, l'utilizzo di tecniche chirurgiche più avanzate, come la ERBT (OR 0,32), e l'impiego di sistemi di visualizzazione migliorata (OR 0,39), tra cui la Narrow Band Imaging (NBI) e la diagnosi fotodinamica (PDD), sono stati associati a un rischio significativamente più basso di malattia residua al re-TUR. Questo suggerisce che le innovazioni tecnologiche e una resezione più accurata possano migliorare sensibilmente la qualità del trattamento iniziale. Infine, tra i pochi studi che hanno indagato i fattori predittivi di upstaging, è emerso che i tumori ad alto grado (OR 2,52) e la molteplicità delle lesioni (OR 2,08) aumentano la probabilità che alla seconda resezione si riscontri una malattia più avanzata di quanto inizialmente diagnosticato. In merito agli outcome oncologici da questo studio emerge che: la re-TUR è associata a una riduzione significativa del rischio di recidiva con un HR pari a 0,78 (IC95% 0,62-0,97), rispetto ai pazienti che non hanno eseguito re-TUR; non sono state rilevate differenze statisticamente significative in termini di tassi di progressione verso malattia muscolo-invasiva e sopravvivenza cancro-specifica, mentre c'è un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale per i pazienti sottoposti a re-TUR rispetto ai pazienti non sottoposti a revisione (HR 0,86; IC95% 0,81-0,93) (1).

Limiti: Il limite più importante è l'eterogeneità tra gli studi inclusi in termini di disegno dello studio, con predominanza di studi retrospettivi, criteri di inclusione, tecniche chirurgiche e durata del follow-up. Inoltre molti degli studi prendono in esame metodiche non avanzate rispetto alle tecniche innovative utilizzate oggi. Infine, i risultati sono affetti da publication bias, rischio di bias e imprecisione di alcune stime.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti sottoposti a TUR per neoplasia uroteliale e che presentino una resezione macroscopicamente non completa (per dimensioni, per numero o sede della/e neoplasia/e), oppure assenza di tonaca muscolare propria (in caso di T1, non necessaria per Ta), oppure una neoplasia in stadio T1, il panel suggerisce di effettuare 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	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. Yanagisawa T, Kawada T, von Deimling M, et al. Repeat transurethral resection for non–muscle-invasive bladder cancer: an updated systematic review and meta-analysis in the contemporary era. Eur Urol Focus. 2024; 10(1):41-56.

5.6 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.

5.6.1 Neoplasie vescicali a basso rischio: primo riscontro di lesione solitaria, Ta G1, <3 cm, assenza di carcinoma in situ.

Quesito 2. Nei pazienti sottoposti a TUR con presumibile 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 **7 voci bibliografiche** (*vedi Appendice 1*).

In uno studio prospettico randomizzato pubblicato nel 2019 da Elsawy et al., la singola instillazione endovescicale post-operatoria di epirubicina non determinava una significativa differenza in termini di riduzione del tasso di recidiva o di progressione rispetto al gruppo di controllo ovvero alla sola osservazione. Nell'analisi condotta su 236 pazienti eleggibili (rispetto ai 260 randomizzati), la

percentuale di recidive era del 27,1% rispetto al 26,2% del braccio di controllo. L'intervallo alla prima recidiva era di 16,3 ± 6,6 rispetto a 16,4 ± 6,4 mesi nei due bracci dello studio. La progressione verso le forme muscolo-invasive è stata osservata nell'8,5% dei casi e nel 5,9% dei casi, rispettivamente. In termini di safety, tuttavia, le complicazioni post-instillazione erano tutte di basso grado senza differenze significative rispetto al gruppo di controllo (1).

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

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 endovescicale completa e successivamente trattati con BCG sulla base della categoria di rischio. L'obiettivo primario dello studio era il tempo alla recidiva (TTR), mentre obiettivo secondario era il tempo alla progressione (TTP). Nei 364 pazienti (su 720 esaminati), di cui la metà sottoposti a chemioterapia endovescicale immediata e l'altra metà alla sola TUR, si osservava il 25,8% di recidive ad 1 anno per i pazienti sottoposti alla sola chirurgia vs il 2,7% per i pazienti sottoposti alla chemoterapia dopo 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 endovescicale (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. La chemioterapia endovescicale con doxorubicina riduce in maniera significativa il rischio di recidiva nel carcinoma vescicale non muscolo-invasivo (2).

Limiti: Nello studio controllato non randomizzato ma corretto con *propensity score* a basso rischio di bias, non erano riportati i trattamenti successivi alla recidiva o alla progressione (reporting bias).

Nello studio SWOG S0337 era valutato l'impatto dell'instillazione intravescicale 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. Nei pazienti con neoplasie uroteliali a basso rischio, l'instillazione intravescicale post-TUR riduce in maniera significativa il rischio di recidiva a 4 anni rispetto all'irrigazione con soluzione salina (3).

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 anatomo-patologica.

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 intravescicale 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 mitomicina C (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.

L'instillazione immediata di chemioterapia dopo TUR riduce l'intervallo libero da malattia e le recidive precoci (4).

Limiti: Alto rischio di bias in 12 su 13 studi (performance bias in 12 studi, detection bias in 9 e attrition bias in 2).

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 ≥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 endovescicale con chemioterapia si annoverano i sintomi irritativi (stranguria ed ematuria macroscopica), riscontrati nel 10% dei casi. Una singola, immediata instillazione di chemioterapia riduce il rischio di recidiva nei pazienti sottoposti a TUR in stadio Ta e T1 eccetto nei pazienti con più di una recidiva/anno o nei pazienti con rischio di recidiva EORTC ≥5 (5).

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.

Lo studio di Bosschieter et al. è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha valutato l'efficacia di una singola instillazione intravescicale di MMC immediatamente dopo la TURBT (entro le 24h) rispetto ad un'installazione **ritardata** (circa 2 settimane dopo la resezione) in pazienti con

NMIBC. L'**endpoint primario** dello studio era la **sopravvivenza libera da recidiva recurrence-free survival, RFS)**. Lo studio ha arruolato, dal 1998 al 2003, 2243 pazienti affetti da NMIBC, alla prima diagnosi o recidivi. Per quanto riguarda i risultati, nei pazienti che hanno ricevuto l'instillazione **immediata**, la RFS è stata del **27%** (IC95% 24-30) vs **36%** (IC95% 33-39) nel gruppo ritardato, con **p <0,001** (HR 0,73; IC95% 0,63-0,85), che si traduce in una riduzione del rischio di recidiva di ~27%. In un'analisi di sottogruppo pubblicata lo stesso anno, 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). Non sono stati osservati eventi avversi gravi direttamente associati all'instillazione precoce, confermandone la **sicurezza** nei pazienti correttamente selezionati. Tuttavia, in presenza di **sanguinamento post-TURBT o perforazione sospetta della parete vescicale**, l'instillazione di MMC non è raccomandata (6-7).

Limiti: Il timing esatto dell'instillazione immediata non è sempre stato documentato in dettaglio e non tutti i pazienti hanno ricevuto la stessa terapia adiuvante dopo l'instillazione di MMC. Inoltre, la popolazione dello studio include sia **tumori primari** che **recidive**, senza una stratificazione chiara. Considerando che le categorie di rischio utilizzate nello studio non coincidono con le attuali riconosciute in Linee guida internazionali (ad es. EAU) non citiamo le analisi di sottogruppo sebbene in un'analisi post-hoc, i pazienti furono riclassificati secondo criteri EAU contemporanei/EORTC, e non emerse alcun sottogruppo nel quale l'instillazione immediata non fosse benefica.

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, il panel suggerisce di effettuare una singola instillazione endovescicale con chemioterapico entro le prime 24 ore	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. Elsawy 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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 with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? Eur Urol. 2016; 69(2):231-44.
6. 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.
7. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen, Vis AV et al. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit in patients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. Urol Oncol. 2018; 36(9):400.e7-400.e14.

5.6.2 Neoplasie vescicali a rischio intermedio

Questa categoria di rischio è molto ampia ed include un'ampia varietà di scenari clinici. Il rischio intermedio non è definito da criteri specifici ordinari ma include tutti quei tumori che non soddisfano i criteri del "basso rischio" o quelli dell'"alto/altissimo rischio". Il rischio di progressione in questa categoria è basso ma non trascurabile (rischio di progressione a 10 anni ≈8,5% (per la classificazione WHO 2004/2016) e ≈7,4% (per WHO 1973).

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 (definita ad intermedio rischio), è raccomandabile una terapia endovescicale con BCG o chemioterapia con induzione ed 1 anno di mantenimento (almeno 1 anno con BCG), rispetto ad una terapia endovescicale con BCG o chemioterapia con sola induzione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di **2 voci bibliografiche** (*vedi Appendice 1*).

La revisione sistematica e network metanalisi di Laukhtina et al. pubblicata nel 2022 ha valutato 29 studi clinici randomizzati (totale di circa 7000 pazienti) con l'obiettivo di confrontare l'efficacia delle diverse terapie intravescicali in pazienti con NMIBC a rischio intermedio. Lo studio ha confrontato regimi di BCG (con o senza mantenimento), chemioterapia intravescicale (mitomicina C, epirubicina, gemcitabina, doxorubicina), sola osservazione. Obiettivo primario dello studio la recurrence-free survival. Obiettivo secondario la safety. Dai risultati è emerso che tutti i trattamenti endovescicali,

indipendentemente da tipo e durata, riducono il rischio di recidiva rispetto alla sola osservazione; i regimi di BCG con mantenimento di almeno 1 anno sono risultati generalmente più efficaci rispetto alla sola induzione e rispetto a regimi di chemioterapia intravescicale. Tuttavia, tra le terapie intravescicali non sembrerebbero esserci differenze significative nel rischio di progressione. La network metanalisi ha confrontato 5 regimi terapeutici intravescicali in termini di tasso di recidiva a 5 anni. Tra i risultati emerge un vantaggio, anche se non statisticamente significativo, della chemioterapia estesa (epirubicina 16 instillazioni o MMC 12 instillazioni totali distribuite in 12 settimane) rispetto alla chemioterapia standard (epirubicina 6 instillazioni o MMC 9 instillazioni totali); OR 0,51 (IC95% 0,26-1,03) (1).

Limiti: L'eterogeneità clinica (ad es. definizioni variabili di "rischio intermedio") e metodologica degli studi inclusi e il numero limitato di studi per alcuni regimi terapeutici.

La revisione sistematica e metanalisi di Scillipoti et al. ha confrontato l'efficacia dei trattamenti intravescicali con MMC rispetto ad altri trattamenti adiuvanti, compreso BCG, oppure rispetto alla sola TURBT, in pazienti con NMIBC a rischio intermedio. Sono stati inclusi nello studio 14 studi nella revisione sistematica e 11 nella metanalisi per RFS. Per i pazienti trattati con MMC (induzione + mantenimento) si stima una RFS a 1 anno ~ 84% (IC95% 79-89%), a 2 anni ~ 75% (IC95% 68-82%), e a 5 anni ~ 51% (IC95% 40-63%). Nei pazienti trattati con mantenimento BCG la RFS stimata era ~ 88% a 1 anno (IC95% 83-94%), ~ 78% a 2 anni (IC95% 67-89%), ~ 66% a 5 anni (IC95% 57-75%). Non è emerso un beneficio associato alla durata più lunga del mantenimento con MMC (più di 1 anno vs 1 anno vs meno di 1 anno) in termini di RFS. Dunque, i regimi di MMC (induzione + mantenimento) sembrano offrire tassi di RFS a equivalenti a quelli di BCG con mantenimento (2).

Limiti: Eterogeneità tra gli studi inclusi (differenze nel disegno di studio, nella definizione del rischio, nel follow-up).

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 (definita ad intermedio rischio), il panel suggerisce di effettuare una terapia endovescicale con BCG o chemioterapia con induzione ed 1 anno di mantenimento (almeno 1 anno con BCG), rispetto ad una terapia endovescicale con BCG o chemioterapia con sola induzione	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. 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.
2. Scillipoti P, Lusarczyk AS, de Angelis M, et al. The role of mitomycin C in intermediate-risk non–muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Oncol 2024; 7(6):1293-302.

5.6.3 Neoplasie vescicali ad alto e altissimo rischio

Il rischio di progressione a 10 anni per il gruppo a "alto rischio" è dell'ordine del 14% circa, mentre per i pazienti a "rischio molto alto" è del 53% circa se non sottoposti a trattamento.

È pratica clinica, dopo una completa resezione trans-uretrale del tumore, sottoporre il paziente classificato come "alto rischio" ad una immunoterapia intravescicale con BCG utilizzando uno schema che prevede induzione seguita da un mantenimento.

Per neoplasie ad "altissimo rischio" o nei pazienti con elementi prognostici sfavorevoli (ad es. T1 HG/G3, CIS, sottotipi istologici, invasione linfovascolare) 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).

Quesito 4. Nei pazienti sottoposti a TUR con neoplasia non muscolo-invasiva di alto grado e/o T1 sottoposti a trattamento endovescicale con BCG, è raccomandabile una terapia di mantenimento di 3 anni rispetto ad un trattamento di mantenimento di 1 anno?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di **2 voci bibliografiche** (*vedi Appendice 1*).

Uno studio randomizzato, controllato di fase III, promosso dal gruppo EORTC Genito-Urologico e pubblicato nel 2013 da Oddens et al. ha valutato una coorte di pazienti affetti da carcinoma papillare Ta o T1 della vescica, a rischio intermedio o ad alto rischio, dopo resezione trans-uretrale (TURBT). Lo studio prevedeva 4 bracci di trattamento: BCG a dose piena e mantenimento di 3 anni (braccio di controllo), dose piena e mantenimento di 1 anno, 1/3 della dose e mantenimento di 3 anni e 1/3 della dose e mantenimento di 1 anno. Si tratta di uno studio di non inferiorità. L'obiettivo primario era la sopravvivenza libera da recidiva (DFI). Sono stati arruolati 1355 pazienti. Ad un follow-up mediano di circa 7 anni, in nessuno dei principali confronti è stato soddisfatto il criterio predefinito per dimostrare la non inferiorità, basato su una differenza massima del 10% nella DFI a 5 anni. L'unica strategia che ha dimostrato essere non inferiore rispetto al braccio di controllo in termini di recidive è l'utilizzo del BCG in mantenimento a dose piena per 1 anno ma solo nella popolazione a rischio intermedio (analisi di sottogruppo). Nessun aumento significativo della tossicità con la durata di 3 anni (1).

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.

La revisione sistematica e network metanalisi di Huang et al. aveva l'obiettivo di identificare quale schema di mantenimento con BCG adiuvante fosse più efficace nei pazienti con NMIBC confrontando differenti durate di mantenimento (1 anno, 1,5 anni, 2 anni, 3 anni) rispetto alla sola induzione. Sono stati inclusi 9 studi clinici (1987-2015) randomizzati per un totale di 1951. Rispetto alla sola induzione, la terapia di mantenimento riduceva l'incidenza della recidiva del 38% (HR 0,62; IC95% 0,45-0,85) e quella della progressione del 25% (HR 0,75; IC95% 0,56-1,02). Il trattamento con BCG con il mantenimento a lungo termine (36 mesi) e quello con il mantenimento a breve termine (12 mesi) hanno mostrato risultati simili per tasso di recidiva e di progressione (2).

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.

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 endovescicale con BCG, il panel suggerisce di effettuare una terapia di mantenimento di 3 anni rispetto ad un trattamento di mantenimento di 1 anno	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

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. 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.

5.7 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 endovescicali hanno documentato un 48% di risposte complete dopo chemioterapia endovescicale 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.

5.8 Terapia del carcinoma vescicale BCG "unresponsive"

La definizione di **BCG-unresponsive** (cioè "non responsivo al BCG") si riferisce ad una specifica categoria di pazienti con NMIBC di alto grado trattati con immunoterapia endovescicale a base di BCG che non rispondono adeguatamente al trattamento o recidivano precocemente. Innanzitutto, il paziente deve aver ricevuto un trattamento "adeguato" con BCG ovvero almeno 5 delle 6 instillazioni di induzione, più almeno 2 delle 3 di mantenimento.

Il riscontro di una recidiva di basso grado non è da considerare un fallimento della terapia con BCG, pertanto è pratica clinica proseguire il trattamento programmato.

Nei pazienti con neoplasia documentata (CIS oppure Ta ad alto grado) a 3 mesi, ovvero dopo il primo ciclo di induzione, 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).

Si considerano fallimenti del trattamento con BCG (**BCG "unresponsive"**), in cui riproporre il BCG non darebbe alcun beneficio, i casi in cui il paziente sia stato sottoposto ad una dose adeguata di BCG e presenta le seguenti caratteristiche clinico-istologiche:

- presenza documentata di malattia T1 di alto grado dopo il ciclo di induzione con BCG;
- presenza documentata di malattia Ta di alto grado dopo ciclo addizionale di BCG;
- presenza documentata di CIS dopo ciclo addizionale di 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**).

È pratica clinica non offrire a questi pazienti ulteriori cicli di BCG, perché la probabilità di risposta è molto bassa. L'obiettivo del trattamento proposto dovrà essere la riduzione del rischio di progressione

muscolo-invasiva. La cistectomia radicale o l'inserimento in trial clinici rimangono il gold standard per i pazienti in buone condizioni generali. Per i pazienti non fit o che rifiutano la cistectomia è pratica clinica offrire trattamenti di preservazione vescicale preferibilmente nell'ambito di studi clinici.

Bibliografia

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. Hurle R, Lazzeri M, Colombo P, et al. "En bloc" resection of nonmuscle invasive bladder cancer: a prospective single-center study. Oncology. 2016; 90;126-30.
4. Kramer MW, Altieri V, Hurle 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 aminolevulinate-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 hexylaminolevulinate 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 hexaminolevulinate- 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 2026. Available from: https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer
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 R, Lazzeri M, Vanni E. Active surveillance for low risk nonmuscle invasive bladder cancer: a confirmatory and resource consumption study from the BIAS Project. J Urol. 2018; 199(2):401-6.
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 AH, Porta N, Cresswell J, et al. CALIBER: a phase II randomized feasibility trial of chemoablation with mitomycin-C vs surgical management in low-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). 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. Urology. 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, Lebret 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.

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

6.1 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 6.1**) (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-confinate e del 44% per quelle localmente avanzate.

Tabella 6.1: Fattori prognostici del carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice

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

6.2 Chirurgia dell'alta via escretrice

6.2.1 Chirurgia conservativa e ureteroscopia con ablazione laser

È pratica clinica considerare, in centri esperti, trattamenti conservativi nei tumori dell'alta via escretrice a **basso rischio** quando giudicati suscettibili di resezione o ablazione laser completa. Se possibile eseguire una biopsia durante la procedura, indipendentemente dallo stato funzionale del rene controlaterale e previo consenso informato. Le neoplasie dell'alta via escretrice possono essere considerate

a basso rischio quando presentano tutte le seguenti caratteristiche: lesione unica, dimensioni inferiori a 2 cm, G1/G2, citologia urinaria negativa o atipie, non aspetti di infiltrazione alle immagini uro-TC.

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 ureteroscopia 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 ureteroscopia con ablazione laser qualora la lesione sia suscettibile di completa ablazione;
- neoplasia dei calici e della pelvi renale a basso rischio: è possibile valutare una ureteroscopia con ablazione laser qualora la lesione sia suscettibile di completa ablazione. Nelle neoplasie a basso rischio localizzate nella pelvi o nel sistema caliceale è pratica clinica considerare un trattamento percutaneo (quando non siano accessibili o siano difficilmente trattabili con ureteroscopia flessibile) (3-4).

Dopo eradicazione completa della neoplasia, l'instillazione anterograda di BCG o mitomicina nelle alte vie urinarie tramite nefrostomia percutanea (anterograda) o stent ureterale (retrograda), può essere utilizzata per il trattamento del CIS o in presenza di carcinoma uroteliale a basso rischio e basso grado. Prima di procedere con entrambe le tecniche (anterograda o retrograda), è necessario eseguire una ureteropielografia per escludere ostruzione o spandimenti extraluminali, verificare l'assenza di infezioni e garantire un sistema a bassa pressione per evitare reflusso pielovenoso durante l'instillazione. È stato descritto anche l'utilizzo del reflusso indotto da uno stent doppio J con instillazione endovescicale, ma questo approccio è subottimale poiché spesso il farmaco non raggiunge adeguatamente la pelvi renale e pertanto non è indicato nella pratica clinica.

In tumori ad **alto rischio**, invece, la chirurgia conservativa o l'ablazione laser mediante ureteroscopia non hanno indicazione se non in condizioni imperative ovvero nei casi di pazienti monorene o insufficienza renale severa. Infine, non esiste alcuna indicazione ad eseguire interventi chirurgici di

pielectomia o nefrectomia parziale in presenza di carcinoma uroteliale della via escretrice superiore anche nei casi a basso rischio.

6.2.2 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 escretrice ad **alto rischio**, indipendentemente dalla sede della neoplasia.

L'intervento può essere effettuato con tecnica open, laparoscopica o laparoscopica robot-assistita. L'approccio laparoscopico e quello laparoscopico robot-assistito risultano essere oncologicamente sicuri, anche quando confrontati con l'approccio open (5).

Indipendentemente dall'approccio, la nefroureterectomia deve essere eseguita secondo i principi oncologici per prevenire la disseminazione (o "seeding") tumorale:

- Eseguire l'asportazione di rene, uretere e pastiglia vescicale in blocco.
- Evitare di creare infrazioni delle vie urinarie, ad eccezione del momento dell'asportazione della pastiglia vescicale che deve avvenire solo dopo aver chiuso l'uretere (per esempio con ausilio di clip) e dopo aver svuotato completamente la vescica.

Al fine di evitare seeding tumorale, i casi di UTUC localmente avanzato devono essere gestiti in maniera particolarmente meticolosa; proprio per questo motivo l'indicazione al trattamento laparoscopico o robotico di questi particolari casi deve essere limitata a centri esperti.

Quesito 5. Nei pazienti affetti da neoplasia dell'alta via escretrice 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 1*).

Il lavoro pubblicato da Dong et al. nel 2019 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. Dai risultati emerge che i pazienti cNx-pN0 (che hanno eseguito linfadenectomia) hanno un vantaggio in OS (p=0,029) e CSS (p=0,046) rispetto ai pazienti cN0-pNx (che non hanno eseguito linfadenectomia). Inoltre, all'analisi multivariata, il ricevere la linfadenectomia 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, evidenziando che nei pazienti con stadio T1 non sono state riscontrate differenze significative tra fare e non fare la linfadenectomia (OS: p=0,604; CSS: p=0,334) mentre nei pazienti con stadio T2-T4, quelli che hanno eseguito la linfadenectomia cNx-pN0 hanno mostrato una OS significativamente migliore (p=0,003) rispetto ai pazienti non sottoposti a questa procedura chirurgica. Anche in questo setting, all'analisi multivariata, il ricevere la linfadenectomia 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) (1).

Limiti: 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 linfadenectomie eseguite, dipendenti ampiamente dalle preferenze dei chirurghi.

In una revisione sistematica di Duquesne et al. sono stati selezionati 34 articoli (tutti lavori retrospettivi) pubblicati fino al 2019 per indagare l'impatto della linfadenectomia in pazienti affetti da UTUC. Dai risultati emerge come la DFS e la CSS aumentino progressivamente dallo stadio pN+ (pazienti sottoposti a linfadenectomia e linfonodi positivi), a quello pNx (linfadenectomia non eseguita), a quello pN0 (pazienti sottoposti a linfadenectomia e linfonodi negativi) (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 linfadenectomia ed il valore prognostico dell'assenza certa di metastasi linfonodali.

Tuttavia, la linfadenectomia 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" (LND) sembra essere in alcuni casi un indice più preciso per predire l'outcome (2).

Limiti: I risultati di questa revisione sistematica provengono per lo più da studi retrospettivi. Procedure chirurgiche non standardizzate.

Dominguez-Escrig et al. nel 2019, mediante una revisione sistematica, hanno incluso 9 studi, considerando la CSS come endpoint primario. Dai risultati, l'incidenza di pN+ in pazienti cN0 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 (3).

Limiti: I risultati di questa revisione sistematica provengono per lo più da studi retrospettivi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia dell'alta via escretrice e sottoposti a nefroureterectomia, il panel suggerisce di effettuare una linfadenectomia rispetto alla sola nefroureterectomia	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

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.

6.3 Chemioterapia adiuvante nei tumori localizzati dell'alta via escretrice

Il carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice (UTUC) rappresenta una neoplasia relativamente rara, ma spesso diagnosticata in stadi avanzati, con un'elevata incidenza di invasione muscolare e di coinvolgimento linfonodale al momento della diagnosi. Il trattamento standard per le forme ad alto rischio consiste nella nefroureterectomia radicale, eventualmente associata a linfadenectomia. La prognosi risulta peggiore rispetto al carcinoma uroteliale della vescica, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 50% con la sola chirurgia (6). 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, per molto tempo si sono avuti a disposizione studi piccoli e per lo più retrospettivi oppure si sono estrapolate evidenze da studi condotti su pazienti con carcinoma uroteliale vescicale. La metanalisi di Leow et al. pubblicata nel 2021 ha preso in esame 16 studi nel setting neoadiuvante e 29 studi di adiuvante condotti su popolazioni di soli pazienti affetti da UTUC. Gli autori suggeriscono che la chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino può migliorare la risposta patologica e ridurre il rischio di recidiva. Tuttavia, la tipologia di studi in esame (studi retrospettivi o prospettici a singolo braccio) non permette di raggiungere un livello di evidenza adeguato (7). Non è dunque pratica clinica sottoporre un paziente affetto da UTUC ad un trattamento chemioterapico neoadiuvante.

Al contrario, nel setting adiuvante le evidenze a disposizione derivano da studi prospettici e randomizzati per cui il trattamento chemioterapico post-operatorio è oggi oggetto di dibattito (8).

L'utilizzo di anticorpi monoclonali inibitori degli immuno-checkpoint e di anticorpi farmaco-coniugati nel setting perioperatorio, in monoterapia o in combinazione, è promettente. La revisione sistematica e network metanalisi di Laukhtina et al. condotta su 9 studi per valutare gli outcome oncologici e di tossicità dei trattamenti adiuvanti con inibitori dei checkpoint immunitari rispetto alla chemioterapia adiuvante o all'osservazione, suggerisce una riduzione del rischio di progressione di malattia nei tumori dell'alta via escretrice con la chemioterapia adiuvante (OR=0,36; IC95% 0,13-0,92) rispetto all'osservazione e all'immunoterapia con atezolizumab o nivolumab (9).

Quesito 6. Nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale dell'alta via escretrice sottoposti a trattamento chirurgico e in stadio patologico pT3-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+), è raccomandabile un trattamento adiuvante con schemi a base di sali di platino (cisplatino-gemcitabina o carboplatino-gemcitabina) rispetto alla sola osservazione?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di **3 voci bibliografiche** (*vedi Appendice 1*).

Lo studio POUT (Peri-Operative chemotherapy versus sUrveillance in upper Tract urothelial cancer) è uno studio randomizzato, in aperto, che ha arruolato pazienti sottoposti a nefroureterectomia in stadio patologico pT2-pT4 e qualsiasi N o pN1-pN3 e qualsiasi T, non metastatici, a ricevere chemioterapia adiuvante a base di platino verso la sorveglianza. Erano includibili pazienti con istologia prevalente di tipo transizionale delle alte vie urinarie ed idonei a ricevere la chemioterapia entro 90 giorni dalla chirurgia. Inoltre, erano ineligibili al cisplatino i pazienti con una ridotta funzionalità renale, con GFR <50 ml/min. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere una chemioterapia con combinazione di gemcitabina e cisplatino o carboplatino per 4 cicli oppure erano sottoposti a semplice sorveglianza. I due bracci erano bilanciati in relazione al derivato del platino utilizzato (cisplatino vs carboplatino), all'interessamento linfonodale preoperatorio o patologico (N0 vs N1 vs N2 vs N3), ai margini chirurgici (positivi vs negativi) ed all'ospedale di riferimento. L'endpoint principale dello studio era la DFS mentre gli endpoint secondari erano: OS, MFS, safety e qualità di vita.

Lo studio ha arruolato 261 pazienti (giugno 2012 - novembre 2017). L'età mediana era di 68,5 anni; il 94% dei pazienti era in stadio pT2-pT3 (pN0=91%) ed il 64% dei casi aveva una GFR ≥50 ml/min. Ad un follow-up mediano di 30,3 mesi, la chemioterapia adiuvante determinava una riduzione del rischio di recidiva o di morte del 55% (HR 0,45; IC95% 0,30-0,68), con una DFS a 3 anni del 71% (IC95% 61-78) vs 46% (IC95% 36-56) per i pazienti in chemioterapia adiuvante e i pazienti in sorveglianza, rispettivamente (1). L'update con un follow-up mediano di 65 mesi ha confermato il vantaggio della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola osservazione: DFS a 5 anni del 62% per il braccio di chemioterapia vs 45% nel braccio di sola osservazione (HR 0,55; IC95% 0,38-0,80) all'analisi univariata (2). In termini di sopravvivenza è stato osservato un trend a favore della chemioterapia: OS

a 5 anni del 66% vs 57% con un HR di 0,68 (IC95% 0,46-1,00) ed un miglioramento della OS di 11 mesi (78 vs 67 mesi) con la chemioterapia considerando la sopravvivenza mediana in un periodo limitato di 9 anni (RSMT) (3).

Per quanto riguarda la sicurezza, il 75% dei pazienti nel braccio di trattamento completava i 4 cicli di trattamento indipendentemente dal platino impiegato mentre il 91% e l'83% dei pazienti completava il trattamento chemioterapico con cisplatino e carboplatino rispettivamente. Gli eventi avversi correlati al trattamento ≥G3 si sono verificati nel 44% dei pazienti trattati con chemioterapia senza differenze fra i pazienti trattati con cisplatino vs carboplatino rispetto al 4% dei pazienti in sorveglianza. Gli eventi avversi più comuni sono la neutropenia nel 36%, la piastrinopenia nel 10%, la neutropenia febbrile nel 4%) ed infine il vomito riscontrato nel 6% dei casi. 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.

Limiti: Il limite maggiore dello studio è che quasi tutti i pazienti arruolati non avevano ricevuto una linfadenectomia 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 con un lungo follow-up suggerisce che i pazienti affetti da neoplasie dell'alta via escretrice 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 migliorando in maniera significativa la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni a fronte di eventi avversi di discreto significato clinico. 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 escretrice sottoposti a trattamento chirurgico e in stadio patologico pT2-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+), il panel suggerisce di effettuare un trattamento adiuvante con schemi a base di platino (cisplatino-gemcitabina o carboplatino-gemcitabina)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

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.
3. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Improved disease-free survival with adjuvant chemotherapy after nephroureterectomy for upper tracturothelial cancer: final results of the POUT Trial. J Clin Oncol 42:1466-71.

Bibliografia

1. Roupret 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. Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. BJU Int. 2012; 110(11):1608-17.
4. Roupret M, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. Eur Urol. 2007; 51:709. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911852
5. Rajan, K., et al. Oncological Efficacy of Robotic Nephroureterectomy vs. Open and Laparoscopic Nephroureterectomy for Suspected Non-Metastatic UTUC-A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel), 2023. 15.
6. Roupret M, Babjuk M, Comperat E. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. Eur Urol. 2018; 73:111-22.
7. 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.
8. Birtle A, Johnson M, Chester J et al Adjuvant chemotherapy in upper tract urotelial carcinoma (the POUT trial). A phase III, open label, randomised controlled trial. Lancet 2020, 395:1268-77.
9. Laukhtina E, Motlagh RS, Mori K et al Chemotherapy is superior to checkpoint inhibitors after radical surgery for urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis of oncologic and toxicity outcomes. Crit Rev Oncol Haematol. 2022; 169:103570.

7. Trattamento della malattia vescicale muscolo-invasiva (MIBC, T2-4)

7.1 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 infiltri estesamente la prostata.

7.2 Trattamenti perioperatori

7.2.1 Chemioterapia neoadiuvante

La cistectomia radicale con linfadenectomia pelvica rappresenta il trattamento chirurgico standard per la cura del carcinoma uroteliale della vescica muscolo-invasivo, clinicamente localizzato (cT2-cT4a cN0 cM0). 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% a 5 anni. La chemioterapia neoadiuvante a base di regimi contenenti cisplatino è stata sviluppata con l'obiettivo di migliorare questi outcome. Ad oggi non abbiamo ancora biomarcatori predittivi per identificare i pazienti che possono maggiormente beneficiare di questo approccio ma, in considerazione delle evidenze a disposizione, l'opportunità di un trattamento neoadiuvante deve essere sempre valutata con una corretta discussione multidisciplinare per garantire un approccio personalizzato ed ottimizzato., in attesa che si rendano disponibili trattamenti preoperatori o perioperatori più efficaci della sola chemioterapia.

Quesito 7. In pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante (cT2-cT4a, cN0, cM0), cisplatino eleggibili, è raccomandabile un trattamento neoadiuvante con schema polichemioterapico comprendente cisplatino rispetto alla cistectomia immediata?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di **2 voci bibliografiche** (*vedi Appendice 1*).

Negli anni sono state condotte diverse metanalisi per definire il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma della vescica localizzato (MIBC, stadi T2-T4aN0M0). Questi lavori hanno preso in esame studi randomizzati tra cui i sopracitati e/o studi osservazionali. Gli endpoint principali: OS, pCR, downstaging e tossicità. La metanalisi pubblicata nel 2005 su *European Urology* ha consolidato il ruolo dei regimi polichemioterapici a base di platino. Nel lavoro sono stati presi in esame 15 studi per un totale di circa 3000 pazienti. L'obiettivo era valutare l'efficacia della NAC, distinguendo tra cisplatino in monoterapia oppure combinazioni a base di platino, rispetto alla cistectomia immediata. I risultati dello studio dimostrano che la NAC con combinazioni a base di platino determina un miglioramento della OS con HR 0,86 (IC95% 0,77-0,95; p=0,003) che si traduce in circa il 14% di riduzione del rischio di morte rispetto alla chirurgia upfront, equivalente ad un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 5% (1).

La metanalisi pubblicata da Liu et al. nel 2022 ha valutato invece il beneficio in termini di OS della NAC in relazione allo stadio clinico di malattia, in particolare cT2N0M0 e cT3-4aN0M0 (6). 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), analizzando OS e pCR. Dai risultati emerge che la NAC seguita da cistectomia porta ad un significativo aumento del tasso di pCR (OR 4,84; IC95% 1,18 19,92; p=0,029) ma senza dimostrare un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza. Nella malattia cT3-T4 la chemioterapia neoadiuvante porta ad un vantaggio in pCR (OR 4,80; IC95% 2,06 11,23; p <0,001) e OS con una riduzione del rischio di morte del 30% circa (pooled HR 0,69; IC95% 0,59-0,81) rispetto alla sola chirurgia (2).

Limiti: Eterogeneità tra studi (differenze di pazienti, regimi chemioterapici, definizioni, tempo di follow-up). In alcuni casi predominanza di studi osservazionali e retrospettivi piuttosto che RCT puri.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante (cT2-cT4a, cN0, cM0), cisplatino eleggibili, il panel suggerisce di valutare un trattamento neoadiuvante con schema polichemioterapico comprendente cisplatino rispetto alla cistectomia immediata	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review andmeta-analysis of individual patient data. Eur Urol. 2005; 48:202-6.
2. 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; 2022:8493519.

7.2.2 Prospettive future di terapia neoadiuvante

L'associazione di durvalumab a chemioterapia con cisplatino e gemcitabina è stata valutata nello studio perioperatorio di fase 3 NIAGARA, che ha arruolato pazienti cisplatino eleggibili (clearance della creatinina ≥40 ml/min), affetti da carcinoma uroteliale localmente avanzato (cT2-4aN0/1), randomizzandoli a ricevere chemioterapia a base di cisplatino da sola o in combinazione con durvalumab che veniva somministrata in monoterapia nel setting postoperatorio. I risultati dello studio hanno rivelato un vantaggio della combinazione di chemioterapia e immunoterapia in termini di risposte patologiche complete (37,3% vs 27,5% - OR 1,6; IC95% 1,23-2,08), sopravvivenza libera da eventi (67,8% vs 59,8% - HR 0,68; IC95% 0,56-0,82) e sopravvivenza globale (82,2% vs 75,1% - HR 0,75; IC95% 0,59-0,93) a 24 mesi in assenza di differenze in termini di accesso alla cistectomia e timing della chirurgia (6).

L'associazione di enfortumab vedotin e pembrolizumab rappresenta una delle più rilevanti innovazioni attese nel setting neoadiuvante e perioperatorio. Questa combinazione, che unisce un *antibody-drug conjugate* diretto contro nectina-4 ad un inibitore del *checkpoint* immunitario PD-1, è stata valutata in 2 studi randomizzati di fase III: KEYNOTE-905/EV-303 e KEYNOTE-B15/EV-304. Il primo ha valutato pazienti non eleggibili ad una chemioterapia a base di cisplatino, confrontando una strategia perioperatoria con enfortumab vedotin più pembrolizumab rispetto alla sola cistectomia radicale; il secondo, indirizzato a pazienti eleggibili al cisplatino, mette a confronto la combinazione sperimentale

somministrata prima e dopo chirurgia con una chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino. La combinazione dimostra miglioramenti degli outcome oncologici, con incremento significativo della sopravvivenza libera da eventi e aumento dei tassi di risposta patologica completa, con un profilo di sicurezza coerente con quello della combinazione impiegata in fase avanzata di malattia e dei singoli farmaci. Dati, questi, che ne indicano un potenziale ruolo nel ridefinire lo standard di trattamento neoadiuvante nel tumore della vescica muscolo-invasiva, ampliando, insieme ad altre opzioni in corso di validazione, le possibilità terapeutiche anche a pazienti non candidabili alla chemioterapia tradizionale. Al momento in Italia questa strategia terapeutica non è rimborsata da AIFA.

Nota: *dal 23/06/2026 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, durvalumab in associazione a gemcitabina e cisplatino come trattamento neoadiuvante seguito dal solo durvalumab in monoterapia in adiuvante dopo cistectomia radicale in pazienti con carcinoma della vescica muscolo-invasivo resecabile (cT2-4a cN0/1 cM0).*

7.2.3 Chemioterapia adiuvante

I pazienti sottoposti a cistectomia radicale per malattia muscolo-invasiva che non abbiano ricevuto un trattamento chemioterapico neoadiuvante presentano un elevato rischio di ripresa di malattia, soprattutto negli stadi ≥ 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 extravescicale e al 15-35% in caso di metastasi linfonodali. Pur avendo la chemioterapia adiuvante il teorico vantaggio di una valutazione del rischio basata su criteri patologici oltre che clinici, le evidenze a supporto non sono sempre così solide come per la chemioterapia neoadiuvante. La possibilità di complicanze post-chirurgiche ed il declino della funzionalità renale possono rendere inoltre problematica la somministrazione di trattamenti comprendenti cisplatino. Le evidenze sono meno solide anche per queste difficoltà di reclutamento che hanno portato, di conseguenza, a pochi studi randomizzati di grandi dimensioni e potenziali bias di selezione. Inoltre, il beneficio potrebbe essere meno marcato rispetto alla chemioterapia neoadiuvante.

Quesito 8. In pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante sottoposti a cistectomia e non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, in stadio patologico pT3-pT4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+), cisplatino eleggibili, 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 **1 voce bibliografica** (*vedi Appendice 1*).

L'aggiornamento operato dall'Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group pubblicato nel 2022 ha 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) (1).

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-infiltrante sottoposti a cistectomia e non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, in stadio patologico pT3-pT4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+), cisplatino eleggibili, il panel suggerisce di effettuare una polichemioterapia adiuvante a base di cisplatino rispetto alla sola osservazione	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. 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

7.2.4 Immunoterapia adiuvante

I risultati ottenuti dall'immunoterapia nei pazienti con carcinoma uroteliale avanzato in termini di sopravvivenza e qualità di vita sono alla base della loro sperimentazione nel setting peri-operatorio. CheckMate 274 è uno studio di fase III che ha valutato nivolumab come terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma uroteliale muscolo-invasivo ad alto rischio (vescica o alte vie urinarie) dopo chirurgia

radicale. Sono stati arruolati 709 pazienti, randomizzati a ricevere nivolumab oppure placebo per un massimo di 1 anno. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia valutata nella popolazione complessiva e nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥1%. Lo studio ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo del trattamento con nivolumab rispetto alla sola osservazione nella popolazione intention-to-treat (DFS: HR 0,70 (IC95% 0,55-0,90; p <0,001). Nei pazienti con PD-L1 ≥1%, il beneficio è stato ancora più marcato, con una riduzione del rischio del 45% (HR 0,55). Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello già noto dell'immunoterapia. Gli eventi avversi di grado 3 o superiore correlati al trattamento si sono verificati nel 17,9% dei pazienti trattati con nivolumab, rispetto al 7,2% del gruppo placebo (7-8).

Nota: *a partire dal 29/04/2026 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, nivolumab per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma uroteliale muscolo-invasivo, con espressione tumorale del PD-L1 ≥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 per una chemioterapia adiuvante a base di platino (stadio patologico pT3, pT4a o pN+).*

7.3 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 favorevolmente 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)** (9).

La terapia 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) permette di conformare accuratamente la dose sulla vescica e sui linfonodi pelvici (10). 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 (11) e conseguentemente minori effetti collaterali. È importante proporre questo trattamento a pazienti selezionati e dopo discussione multidisciplinare: pazienti che siano stati sottoposti ad una TUR-BT massimale, preferibilmente per lesione singola, in assenza di carcinoma *in situ* multifocale in vescica, che non presentino marcata idroureteronefrosi e/o infiltrazione dell'uretra prostatica. Il miglior candidato al trattamento trimodale è, inoltre, il paziente senza una storia di resezioni endoscopiche multiple per NMIBC e con una vescica di buona capacità.

Non è pratica clinica proporre il trattamento trimodale a pazienti che non siano candidabili a cistectomia.

I farmaci chemioterapici utilizzati nella pratica clinica sono cisplatino, per i pazienti eleggibili, oppure in alternativa schemi di chemioterapia radiosensibilizzante con 5-fluorouracile associato a mitomicina o gemcitabina (12-13).

In un recente studio prospettico di coorte (studio BlaZIB), condotto su 222 pazienti, l'associazione capecitabina-mitomicina non ha dimostrato differenze in termini di sopravvivenza con un simile profilo di tossicità rispetto allo standard 5-FU-mitomicina, proponendosi come una valida alternativa (14).

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 9. In pazienti con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3 cN0 cM0, in assenza di marcata idronefrosi e/o concomitante neoplasia dell'alta via urinaria e/o CIS multifocale, è raccomandabile un trattamento trimodale con intento radicale (TUR massimale e radio-chemioterapia concomitante) in alternativa alla cistectomia radicale con linfadenectomia pelvica bilaterale preceduta 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 Mak et al. nel 2014 è una "*pooled analysis*" che 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). Obiettivi comuni di tutti gli studi considerati sono la valutazione dei profili di tossicità e l'efficacia del trattamento trimodale (TURB, chemioterapia e radioterapia) rispetto alla chirurgia. Prendendo in esame la coorte di pazienti sottoposti al trattamento trimodale sono stati rilevati bassi tassi di recidiva locale (10-year invasive LF: 14%) e risultati promettenti 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 (1).

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.

Il lavoro pubblicato da Kulkarni et al. nel 2017 è rappresentato da una raccolta dati retrospettiva monocentrica su due gruppi di pazienti sottoposti a trattamento trimodale (n=56) o chirurgia radicale (n=56). Nello studio è stata 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. Lo studio ha evidenziato che, ad un follow-up mediano di circa 5 anni, la sopravvivenza cancro-specifica 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 (2).

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. nel 2017 è uno studio retrospettivo di confronto tra due gruppi di pazienti con carcinoma muscolo-invasivo della vescica non metastatico, sottoposti tra il 2007 ed il 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 (3).

Limiti: Il numero limitato di pazienti, 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).

Un analogo studio, è stato pubblicato da Ritch et al. ed è 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) (4).

Limiti: A parte i limiti propri della mancanza della randomizzazione (nonostante la *propensity score analysis*), sono 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 del tipo di farmaco e del 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, 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 (5).

Il lavoro di Zlotta et al. è stato pubblicato nel 2023. Si tratta di uno studio retrospettivo multicentrico che ha arruolato due gruppi di pazienti sottoposti a trattamento trimodale (n=282) o cistectomia radicale

(n=400). È stata 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 (6).

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 anatomo-patologici, nel referto della TUR-BT, relativi all'invasione linfovascolare.

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
Molto bassa	In pazienti con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3 cN0 cM0, in assenza di marcata idronefrosi e/o concomitante neoplasia dell'alta via urinaria e/o CIS multifocale, il panel suggerisce di effettuare un trattamento trimodale con intento radicale (TUR massimale e radio-chemioterapia concomitante) in alternativa alla cistectomia radicale con linfadenectomia pelvica bilaterale preceduta da chemioterapia neoadiuvante	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. 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.

2. 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.
3. Kim YJ, Byun SJ, Ahn H, et al. Comparison of outcomes between trimodal therapy and radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer: a propensity score matching analysis. Oncotarget. 2017; 8(40):68996-9004.
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. 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.

Bibliografia

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. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med. 2024; 391(19):1773-86.
7. 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. Erratum in: N Engl J Med. 2021; 385(9):864.
8. 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.
9. Ditonno F, Veccia A, Montanaro F, et al. Trimodal therapy vs radical cystectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies BJU Int. 2024; 134(5):684-95.
10. 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.
11. 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.
12. Hall E, Hussain SA, Porta N, et al. Chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: 10-yr follow-up of the phase 3 randomised controlled BC2001 Trial. Eur Urol. 2022; 273-9.
13. Choudhury A, Swindell R, Logue JP, et al. Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer. J Clin Oncol. 2011; 29(6):733-8.
14. de Haar-Holleman A, van Hoogstraten LMC, Hulshof MCCM, et al. Chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer using 5-fluorouracil versus capecitabine: a nationwide cohort study. Radiother Oncol. 2023; 183:109584.

8. Terapia della malattia uroteliale avanzata

8.1 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 già al momento della diagnosi con malattia metastatica (1). Per molti anni, la chemioterapia a base di sali di platino ha rappresentato lo standard terapeutico in prima linea con una sopravvivenza mediana di circa 12-15 mesi, e possibilità di sopravvivenza a lungo termine nei casi con sola malattia linfonodale e buon performance status (2-5). Due gli schemi polichemioterapici più utilizzati: GC (gemcitabina associata a cisplatino o carboplatino) e M-VAC (methotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino), quest'ultimo indicato solo in pazienti cisplatino eleggibili. Nel corso degli ultimi anni alla chemioterapia con sali di platino e gemcitabina è stata associata, nei casi con risposta o stabilità di malattia alla rivalutazione strumentale dopo chemioterapia, un'immunoterapia di mantenimento con avelumab con evidenza di un netto vantaggio in sopravvivenza rispetto alla sola osservazione dopo completamento della chemioterapia (6).

Negli ultimi anni, tuttavia l'emergere di nuove classi di farmaci, e in particolare degli anticorpi farmaco-coniugati (ADC), ha portato a risultati tali da trasformare in modo sostanziale l'algoritmo terapeutico del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico.

8.1.1 Enfortumab vedotin più pembrolizumab: nuova combinazione di riferimento in prima linea

Gli ADC rappresentano una nuova classe di farmaci antitumorali che unisce la specificità degli anticorpi monoclonali diretti contro antigeni tumorali all'efficacia citotossica di agenti chemioterapici coniugati, rilasciati selettivamente all'interno delle cellule tumorali.

Enfortumab vedotin (EV) è un ADC costituito da un anticorpo monoclonale diretto contro nectina-4, un'adesina altamente espressa nella quasi totalità dei carcinomi uroteliali e a bassa espressione nei tessuti normali. Il carico citotossico legato all'anticorpo è monometil auristatina E (MMAE), un agente

antimicrotubulare. Dopo il legame con nectina-4, l'ADC viene internalizzato e rilascia la MMAE all'interno della cellula tumorale.

EV in monoterapia ha già mostrato significativa attività clinica nei pazienti con carcinoma uroteliale avanzato pretrattati (studio EV-301), con approvazione del farmaco nel setting di terza linea (7).

Sulla base dei risultati dello studio di fase Ib/II EV-103 (coorte A) che aveva mostrato in prima linea un'elevata percentuale di risposte obiettive (ORR 73%) e complete (CR 16%), la combinazione EV e pembrolizumab (EV+P) è stata valutata nello studio in prima linea di fase III EV-302 (8-9).

Quesito 10. Nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, mai sottoposti a terapia in questo setting e platino eleggibili, è raccomandabile un trattamento con enfortumab vedotin in combinazione a pembrolizumab in alternativa ad una chemioterapia platino basata?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di **2 voci bibliografiche**.

Lo studio EV-302/KEYNOTE-A39 è uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, che ha arruolato pazienti affetti da carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico, non pretrattati e idonei a ricevere chemioterapia a base di sali di platino (cisplatino o carboplatino).

I pazienti con differenziazione squamosa o sarcomatoide o altri sottotipi misti erano comunque eleggibili così come coloro che avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante o adiuvante dopo cistectomia purché con recidiva >12 mesi dal completamento della terapia. Erano invece esclusi i pazienti che avessero ricevuto una precedente immunoterapia o i casi affetti da diabete incontrollato o neuropatia di grado 2 o maggiore.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere EV+P fino a progressione o tossicità inaccettabile (pembrolizumab fino a 35 cicli in caso di stabilità o risposta e in assenza di tossicità) oppure cisplatino o carboplatino e gemcitabina (per massimo 6 cicli). Per i pazienti nel braccio di chemioterapia l'uso della terapia di mantenimento era permesso laddove disponibile. La randomizzazione è stata stratificata in base all'eleggibilità al cisplatino, all'espressione di PD-L1 (CPS ≥10 o CPS <10 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit) e alle metastasi epatiche (presenti o assenti). Gli endpoint primari dello studio erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Tra gli endpoint secondari, il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la safety.

Lo studio ha arruolato 886 pazienti con un'età mediana di 69 anni, di cui il 95% con malattia metastatica, il 27% con malattia dell'alta via escretrice; il 54% dei pazienti era eleggibile al cisplatino ed il 20% circa aveva metastasi epatiche. Il 32% dei pazienti nel braccio chemioterapia a base di gemcitabina e platino ha ricevuto un'immunoterapia di mantenimento (il 30% con avelumab).

Ad un follow-up mediano di 17 mesi, l'OS mediana è risultata pari a 31,5 mesi (IC95% 25,4-NR) nel gruppo trattato con EV+P, e di 16,1 mesi (IC95% 13,9-18,3 mesi) nel gruppo trattato con chemioterapia, con una riduzione del rischio di morte del 53% per il trattamento sperimentale (1). Ad un follow-up mediano di 29,1 mesi, l'OS mediana è stata di 33,8 mesi (IC95% 26,1-39,3) nel gruppo trattato con EV+P e 15,9 mesi (IC95% 13,6-18,3 mesi) nel gruppo trattato con chemioterapia (2).

La PFS è stata di 12,5 mesi (IC95% 10,4-16,6 mesi) nel gruppo trattato con EV+P e 6,3 mesi (IC95% 6,2-6,5 mesi) nel gruppo trattato con chemioterapia (HR 0,45; IC95% 0,38-0,54). La combinazione EV+P ha inoltre raggiunto un ORR del 67,5% (IC95% 62,9-71,9%) con un tasso di risposta completa del 30,4% e un tasso di progressione alla prima rivalutazione dell'8,7%. Nel braccio di chemioterapia, l'ORR è stato del 44,2% (IC95% 39,5-49%), con un tasso di risposta completa del 14,5% ed un tasso di progressioni del 13,6%. Per questi pazienti in risposta completa la durata media della risposta non è stata raggiunta nel braccio di combinazione mentre è stata di 15,2 mesi nel braccio di controllo (IC95% 10,3-NE) con una probabilità di mantenere la risposta completa a 24 mesi del 74,3% per i pazienti trattati con EV+P versus 43,2% nel braccio di chemioterapia (1-2).

Per quanto riguarda la sicurezza, al tempo del cutoff dei dati la durata mediana della terapia con EV+P è stata di 9,4 mesi (12 cicli) con una durata mediana di EV di 7 mesi (9 cicli) e di pembrolizumab di 8,5 mesi (11 cicli), mentre la durata mediana della terapia con chemioterapia è stata di 4,1 mesi (6 cicli). Eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore si sono verificati nel 56% dei pazienti trattati con la combinazione e nel 69,5% di quelli trattati con chemioterapia. Gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequenti e correlati alla terapia con EV+P sono la neuropatia, riscontrata in circa la metà dei casi trattati, il prurito nel 40% circa dei casi, l'alopecia nel 33,2% e il rash maculopapulare nel 32,7% mentre se si considerano gli eventi avversi di grado 3 o superiore, il 7,7% dei pazienti ha

manifestato un rash maculopapulare, il 5% iperglicemia ed il 4,8% neutropenia. Eventi avversi che hanno portato all'interruzione di almeno uno dei trattamenti si sono verificati nel 35% dei pazienti nel braccio sperimentale (il 29,5% ha discontinuato EV, il 21,4% ha discontinuato pembrolizumab) e nel 18,5% dei pazienti nel braccio di controllo. Infine, 4 pazienti trattati con la combinazione EV+P e 4 pazienti trattati con chemioterapia sono deceduti a causa di eventi avversi correlati al trattamento sistemico (1-2).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, mai sottoposti a terapia in questo setting e platino eleggibili, il panel raccomanda un trattamento con enfortumab vedotin in combinazione a pembrolizumab in alternativa ad una chemioterapia platino basata	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		
Il panel ritiene che, nell'ambito della valutazione delle evidenze secondo l'approccio GRADE, l'esito overall survival rappresenti l'unico esito critico per il processo decisionale clinico relativamente all'intervento in esame e che costituisca l'esito maggiormente rilevante e sufficiente, da solo, a orientare la formulazione della raccomandazione. Pertanto, in linea con la metodologia GRADE, la certezza delle prove relativa a tale esito può essere utilizzata come certezza complessiva a supporto della raccomandazione. Nel caso specifico, poiché l'intervento mostra una certezza delle prove moderata per l'esito di sopravvivenza, il panel ha deciso di adottare una certezza complessiva moderata delle evidenze a sostegno della presente raccomandazione.		

1. 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.
2. Powles T, Van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: 2.5-year median follow-up of the phase III EV-302/KEYNOTE-A39 trial. Ann Oncol. 2025; 36(10):1212-9.

Nota: *a partire dal 21/01/2026 è possibile utilizzare pembrolizumab in associazione ad enfortumab vedotin, in regime di rimborsabilità SSN, nel trattamento di prima linea del carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico.*

8.1.2 Pazienti eleggibili e non eleggibili al trattamento con platino

Se la scelta della prima linea da parte del clinico, per malattia localmente avanzata non operabile o metastatica, è una chemioterapia (grave tossicità in corso di terapia con EV+P, sottotipi istologici per i quali non esiste evidenza di efficacia della combinazione EV+P o pazienti con controindicazione

assoluta a ricevere immunoterapia), è pratica clinica stabilire se il paziente sia idoneo a ricevere sali di platino e successivamente valutare l'eleggibilità al cisplatino.

Lo studio di fase III che ha confrontato GC con cisplatino e M-VAC, disegnato per dimostrare la superiorità di GC, non ha evidenziato differenze significative in termini di efficacia tra i due schemi (risposta obiettiva e sopravvivenza). Lo schema GC è risultato preferibile per il miglior profilo di tollerabilità, sebbene la safety di M-VAC possa essere migliorata dall'uso concomitante di fattori di crescita (2-3). Lo schema M-VAC ad alta intensità di dose (dd-MVAC) ha dimostrato un vantaggio in termini di tasso di risposta e sopravvivenza a 2 anni rispetto a M-VAC convenzionale, sebbene non si siano osservate differenze significative in globale (4-5). Il trattamento chemioterapico viene eseguito per 4-6 cicli in relazione all'assenza di un documentato sopravvivenza beneficio e alla tossicità attesa con l'ulteriore prosecuzione del trattamento (2).

È pratica clinica utilizzare i criteri di Galsky per determinare la possibilità di ricevere una terapia a base di cisplatino; la presenza di almeno una di queste caratteristiche cliniche rende il paziente non eleggibile al cisplatino (10):

- GFR <60 ml/min;
- ECOG PS 2;
- neuropatia periferica ≥ grado 2;
- ipoacusia ≥ grado 2;
- insufficienza cardiaca sintomatica (NYHA ≥ classe III).

Nei pazienti con funzione renale borderline (GFR 40-60 ml/min), considerati tradizionalmente non eleggibili al cisplatino secondo i criteri di Galsky, è suggerito l'utilizzo di regimi con cisplatino frazionato con l'obiettivo di ridurre la tossicità renale, sebbene i dati disponibili restino limitati (11-12).

L'aggiunta di taxani alla combinazione platino-gemcitabina non ha evidenziato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza (OS mediana 15,8 mesi per PGC vs 12,7 mesi

per GC; HR 0,85; p=0,075) con tossicità ematologica e neurologica con PGC significativamente maggiori, pertanto questo schema non è utilizzato nella pratica clinica (13).

Nei pazienti non candidabili al cisplatino è pratica clinica utilizzare la combinazione di gemcitabina e carboplatino, con tassi di risposta intorno al 40%. Dati derivanti dagli studi di combinazione in immunochemioterapia (ImVIGOR130 e KEYNOTE-361) hanno rivalutato il ruolo del carboplatino, evidenziando tassi di risposta favorevoli quando somministrato in associazione con immunoterapia, pur senza impatto significativo sulla sopravvivenza globale (14-15). Anche somministrando regimi a base di carboplatino non è pratica clinica superare i 6 cicli di trattamento (16).

Pazienti con comorbidità severe, fragilità clinica o compromissione funzionale marcata, che presentano almeno uno dei seguenti fattori, sono identificati come platino ineleggibili (17):

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

I pazienti non candidabili a terapia con sali di platino sono una minoranza (circa 15%) ma hanno poche opzioni terapeutiche. L'utilizzo dell'immunoterapia in monoterapia in questo setting è da considerarsi off-label e da valutare caso per caso nei pazienti con condizioni cliniche preservate ma non trattabili con alcun regime contenente platino (18-19). Va sottolineato che i pazienti non eleggibili a chemioterapia contenente platino non sono stati inclusi negli studi registrativi più recenti, tra cui EV-302 (20-21). Di conseguenza, l'impiego della combinazione EV+P in questi casi, non essendo disponibili dati a supporto e richiedendo quindi un approccio personalizzato, va valutata nell'ambito di studi clinici o discussa in sede multidisciplinare.

8.1.3 Terapia di mantenimento dopo polichemioterapia a base di platino

Nei pazienti in risposta o stabilità di malattia al termine di una prima linea di polichemioterapia, un trattamento di mantenimento con immunoterapia potrebbe essere favorito da un *immune-priming effect*

ascrivibile al trattamento chemioterapico, 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 (22). In uno studio preliminare, avelumab aveva dimostrato una promettente attività in varie forme di neoplasie solide, fra cui il tumore uroteliale avanzato, con risposte obiettive in oltre il 15% dei casi e sopravvivenza a 2 anni superiore al 20% (23). Lo studio registrativo di fase III JAVELIN Bladder 100 ha dimostrato un netto vantaggio in termini di sopravvivenza in pazienti con carcinoma uroteliale, non in progressione alla fine della chemioterapia con sali di platino, trattati con avelumab di mantenimento e terapia di supporto rispetto a pazienti sottoposti alla sola terapia di supporto, 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) (24-25). La terapia con avelumab deve essere avviata entro 10 settimane dal termine della chemioterapia e proseguita fino a progressione o tossicità inaccettabile.

Quesito 11. Nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, non in progressione dopo chemioterapia di prima linea a base di platino, è raccomandabile un trattamento con avelumab più terapia di supporto (supporto nutrizionale, idratazione, antibiotici, terapia antalgica, in base alle specifiche esigenze) in alternativa alla sola terapia di supporto come sopra definita?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di **1 voce bibliografica** (*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 (ad 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% da -20% a -5%) e una riduzione relativa del rischio di progressione di -38% (HR 0,620; IC95% 0,519-0,751), con riduzione assoluta del rischio di -15% (IC95% da -22% a -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 eventi 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.

Quesito 11 GRADE. 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?
Raccomandazione clinica: Nei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, non in progressione dopo chemioterapia di prima linea a base di platino, il panel raccomanda di effettuare il 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.
Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: In presenza di effetti desiderabili considerati di grande entità rispetto ad effetti indesiderati di piccola entità, il rapporto tra benefici e danni è considerevolmente favorevole ad avelumab.
Qualità globale delle prove La qualità delle prove è stata considerata **MODERATA**, in virtù di un *downgrade* di 1 livello per *performance bias* (valutazione delle reazioni avverse e della qualità di vita effettuata *in aperto*).
COI: nessun conflitto dichiarato

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.

8.1.4 Altre novità nella terapia di prima linea

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno valutato combinazioni di immunoterapia con chemioterapia e/o con altri immunoterapici rispetto al trattamento con chemioterapia a base di sali di platino con risultati non clinicamente significativi. Solo lo studio di fase III CheckMate 901, che ha confrontato la chemioterapia con cisplatino e gemcitabina (per massimo 6 cicli) con la stessa combinazione più nivolumab (fino a 2 anni), ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza globale della terapia di combinazione (21,7 vs 18,9 mesi; HR 0,78; p=0,02). Nel braccio di controllo non era tuttavia prevista una terapia di mantenimento con avelumab (26).

Nota: *a partire dal 29/04/2026 è possibile utilizzare nivolumab in associazione a cisplatino e gemcitabina per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico.*

8.2 Sequenze terapeutiche e terapie mirate nelle linee successive

Per molti anni, la vinflunina è stata l'unico farmaco approvato in Europa per il trattamento del carcinoma uroteliale metastatico in progressione dopo una prima linea contenente platino (27). L'introduzione di nuovi farmaci, gli inibitori del checkpoint immunitario, gli ADC e le terapie a bersaglio molecolare, ha modificato profondamente l'algoritmo terapeutico successivo. In caso di progressione dopo avelumab, o dopo qualsiasi sequenza chemio-immunoterapia, enfortumab vedotin rappresenta oggi la pratica clinica. Per i pazienti che progrediscono durante o al termine di una chemioterapia a base di platino somministrata in prima linea o adiuvante (progressione entro 1 anno dal termine della chemioterapia adiuvante o neoadiuvante) senza aver ricevuto immunoterapia, pembrolizumab è raccomandato come trattamento di scelta (28).

In presenza di alterazioni attivanti del gene FGFR3 (mutazioni puntiformi o fusioni geniche), il trattamento con erdafitinib, un inibitore orale tirosin-chinasico pan-FGFR, è indicato da AIFA e rimborsato per pazienti in progressione dopo chemioterapia a base di sali di platino ed immunoterapia. Le alterazioni molecolari vengono identificate mediante test NGS su tessuto o sangue, RT-PCR su tessuto, o altri metodi convalidati (ad es. Therascreen Rotor-Gene Q). Le alterazioni di eleggibilità includono le mutazioni FGFR3 S249C (la più comune nel carcinoma uroteliale), R248C, G370C, Y373C, e le fusioni FGFR3–TACC3 (la più comune) e FGFR3–BAIAP2L1.

Lo studio di fase III THOR includeva due coorti indipendenti: nella coorte 1, che ha randomizzato pazienti pretrattati con almeno una linea contenente immunoterapia (PD-1/PD-L1) e in possesso di alterazioni FGFR, erdafitinib ha prolungato la sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia (mediana OS 12,1 vs 7,8 mesi; HR 0,64; p=0,005), con un profilo di tossicità gestibile e un beneficio anche in PFS (5,6 vs 2,7 mesi). In questa popolazione, erdafitinib rappresenta una valida opzione nelle linee successive (29).

Al contrario, la coorte 2, che ha confrontato erdafitinib con pembrolizumab in pazienti naïve a immunoterapia e con FGFR alterato, non ha dimostrato una superiorità di erdafitinib (OS mediana 10,9

vs 11,1 mesi; HR 1,18; p=0,18), suggerendo l'uso di pembrolizumab come trattamento preferibile anche nei pazienti FGFR-alterati che non abbiano ancora ricevuto un trattamento immunoterapico (30).

Un'ulteriore opzione per la terapia in linee avanzate era rappresentata da sacituzumab govitecan, ADC anti-TROP2 approvato in precedenza da FDA; la sua indicazione è stata tuttavia recentemente ritirata per mancato beneficio in sopravvivenza globale nello studio randomizzato TROPiCS-04 (31).

Una questione emergente riguarda i pazienti trattati con EV+P in prima linea, per i quali non esistono attualmente evidenze solide sul come proseguire un trattamento in caso di progressione. In tale contesto, l'utilizzo di una chemioterapia (schemi basati su platino, in base all'eleggibilità a cisplatino o meno) o l'auspicabile arruolamento in studi clinici restano l'opzione più accessibile, in assenza di altre mutazioni targettabili validate e rimborsate per l'uso corrente.

Quesito 12. Nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo una polichemioterapia di prima linea contenente platino, che non hanno mai ricevuto immunoterapia, è raccomandabile un trattamento di seconda linea con pembrolizumab rispetto ad un trattamento con chemioterapia come vinflunina?

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

Il trial prospettico randomizzato di fase III KEYNOTE-045, pubblicato da Bellmunt et al. nel 2017, ha arruolato 542 pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione durante o dopo un trattamento a base di platino. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un anti-PD-1, il pembrolizumab al dosaggio di 200 mg/ev ogni 3 settimane, oppure una chemioterapia di seconda linea a scelta dell'investigatore tra paclitaxel (175 mg/m^2/ev/3w) o docetaxel (75 mg/m^2/3w) o vinflunina (320 mg/m^2/3w). Il campione è stato stratificato per performance status (ECOG 0-1 vs 2), presenza di metastasi epatiche (sì vs no), emoglobina (<10 g/dl vs ≥10), tempo dall'ultima chemioterapia (<3 mesi vs ≥3 mesi). Gli endpoint primari erano la PFS e la OS, valutate nella popolazione totale e in quella con PD-L1 positivo ovvero score positivo combinato (CPS) ≥10%. Gli endpoint secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta (DOR), la tollerabilità e la tossicità. In un'analisi ad

interim, pubblicata nel 2017, la OS mediana del gruppo trattato con 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 ≥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). Nessuna differenza è emersa in termini di PFS. Al contrario, è emersa una differenza statisticamente significativa in termini di ORR (21,1% vs 11,4%; p=0,001) e di DOR mediana (pembrolizumab 12,5 mesi vs chemioterapia 4,3 mesi) in favore del braccio sperimentale (1). Il lavoro di Vaughn et al. del 2018 ha valutato l'impatto del trattamento su qualità di vita (QoL) tramite EORTC QLQ-C30 e EQ-5D. Dai risultati emerge che i pazienti con pembrolizumab hanno mostrato miglior mantenimento e miglioramento di QoL globale, sintomi di fatigue, dolore e appetito rispetto alla chemioterapia. Il tempo al deterioramento clinicamente significativo (≥10 punti nella scala globale QoL) era più lungo con pembrolizumab (3,9 mesi vs 2,6 mesi). Dunque, pembrolizumab non solo prolunga la vita ma preserva meglio la qualità di vita, con minori effetti collaterali sintomatici (2).

Ad un follow-up mediano di 27,7 mesi, la OS ad 1 anno è risultata del 44,2% e del 29,8% mentre a 2 anni del 26,9% e 14,3% per il pembrolizumab e per la chemioterapia, rispettivamente. Il pembrolizumab ha dimostrato, rispetto alla chemioterapia, un beneficio in OS in tutti i sottogruppi esaminati compresi i pazienti con metastasi viscerali, metastasi epatiche e qualunque livello di espressione di PD-L1. In termini di PFS, a 24 mesi il 12,4% dei pazienti trattati con pembrolizumab e il 3% di quelli trattati con la chemioterapia non hanno manifestato progressione. 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. L'espressione del PD-L1 non sembra rappresentare un valore predittivo di risposta al trattamento. 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). Il lavoro di Balar et al. pubblicato nel 2023 ha mostrato i risultati di questo studio dopo un follow-up mediano di 63 mesi. Ciò che emerge è una OS a 5 anni del 15,6% per pembrolizumab vs 11,0% per la chemioterapia, che si traduce in 1 paziente su 6 trattato con pembrolizumab che era vivo a 5 anni. La ORR è stata del 21%, con una durata mediana della risposta di 29,7 mesi con pembrolizumab (3)

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 e non sottoposti ad immunoterapia, il panel raccomanda di effettuare un trattamento di seconda linea con pembrolizumab	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. 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.
2. 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.
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. Balar AV, Castellano DE, Grivas P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(3):289-99.

Quesito 13. 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 inibitori del checkpoint immunitario 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 di 5,4 mesi (IC95% 3,5-6,9) e mediana di OS di 10,9 mesi (IC95% 8,9-13,8). Gli eventi avversi di grado ≥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'immaturità 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 EV-301 (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 una 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 sovrapponibilità 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.

Quesito 13 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?
Raccomandazione clinica: 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, il panel raccomanda di effettuare un trattamento con enfortumab vedotin rispetto ad un trattamento con chemioterapia.
Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: 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.
Qualità globale delle prove La qualità delle prove è stata considerata **MODERATA**, in virtù di un *downgrade* di 1 livello per *performance bias* (valutazione delle reazioni avverse e della qualità di vita effettuata *in aperto*).
COI: nessun conflitto dichiarato

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. Rosemberg 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.

Quesito 14. Nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico, con alterazioni suscettibili del gene FGFR3, già sottoposti ad immunoterapia con inibitori di PD-1/PD-L1 per malattia non resecabile o metastatica, è raccomandabile un trattamento con erdafitinib in alternativa ad una chemioterapia con vinflunina?

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

Lo studio THOR è uno studio randomizzato di fase III, multicentrico, in aperto, che ha arruolato pazienti affetti da carcinoma uroteliale metastatico, pretrattati. Lo studio aveva come obiettivo valutare l'efficacia dell'inibitore di FGFR erdafitinib nel trattamento del carcinoma uroteliale caratterizzato da alterazioni specifiche del gene FGFR2 o FGFR3.

Lo studio era articolato in due coorti indipendenti, definite in base alla precedente esposizione all'immunoterapia anti-PD-(L)1. Nella coorte 1 sono stati arruolati pazienti già trattati con almeno una linea comprendente un anti-PD-(L)1 randomizzati (1:1) a ricevere erdafitinib o chemioterapia standard (docetaxel o vinflunina). Nella coorte 2 sono stati arruolati pazienti naïve ad anti-PD-(L)1 in progressione dopo una precedente chemioterapia a base di sali di platino, e randomizzati a ricevere erdafitinib o pembrolizumab. In entrambe le coorti erdafitinib è stato somministrato a 8 mg/die, con possibile uptitration a 9 mg in base alla tollerabilità, fino a progressione o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario dello studio era la OS. Tra gli endpoint secondari, PFS, tasso di risposta obiettiva (ORR), durata della risposta (DOR), sicurezza, qualità di vita (PRO). Un totale di 8733 pazienti è stato screenato nello studio (coorte 1 + coorte 2) con 7293 campioni risultati idonei per l'analisi molecolare. Di questi 1212 sono risultati positivi alla mutazione/fusione del gene FGFR 2 e 3 (16,6%). **Nella coorte 1**, sono stati arruolati 266 pazienti (136 a erdafitinib, 130 a chemioterapia) di cui l'80,8% con mutazione di FGFR3 e 16,5% con fusione di FGFR3. La popolazione arruolata aveva un'età media di 66 anni nel braccio di erdafinitinib e 69 anni nel braccio di chemioterapia, il 74% dei pazienti aveva malattia viscerale, il 30% circa con malattia dell'alta via escretrice; la maggior parte dei pazienti era in buone condizioni generali (ECOG PS 0-1 90% circa); ¾ dei pazienti avevano già ricevuto 2 linee di terapia.

Ad un follow-up mediano di 15,9 mesi, l'OS mediana è stata di 12,1 mesi (IC95% 10,3-16,4 mesi) nel gruppo trattato con erdafitinib, e di 7,8 mesi (IC95% 6,5-11,1 mesi) nel gruppo trattato con chemioterapia. La PFS è stata di 5,6 mesi (IC95% 4,4-5,7 mesi) nel gruppo trattato con erdafitinib e di 2,7 mesi (IC95% 1,8-3,7 mesi) nel gruppo trattato con chemioterapia (IC95% 1,8-3,7). In merito alla risposta obiettiva, lo studio ha mostrato una ORR per erdafitinib del 45,6% con un tasso di risposta

completa del 6,6% e una durata mediana della risposta di 4,9 mesi. Nel braccio di chemioterapia, l'ORR è stato dell'11,5%. Il 48,9% dei pazienti ha mantenuto il dosaggio senza riduzione di dose. Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore si sono verificati nel 46% circa dei pazienti trattati in entrambi i bracci. Gli eventi avversi di grado 3 o superiore correlati alla terapia con erdafitinib più frequenti sono stati eritrodisestesia palmo-plantare, riscontrata in poco meno del 10% dei pazienti, stomatiti nell'8% circa dei casi, onicolisi nel 5,9% e iperfosforemia nel 5,2%. Un paziente nel braccio trattato con erdafitinib e 6 pazienti nel braccio trattato con chemioterapia hanno avuto un evento avverso farmaco-relato che ha portato a morte. Eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificati nell'8,5% dei pazienti nel braccio sperimentale e nel 13,4% dei pazienti nel braccio di controllo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico, con alterazioni suscettibili del gene FGFR3, già sottoposti ad immunoterapia con inibitori di PD-1/PD-L1 per malattia non resecabile o metastatica, il panel suggerisce di effettuare un trattamento con erdafitinib in alternativa ad una chemioterapia con vinflunina	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, et al. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023; 389:1961-71.

Bibliografia

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. 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.
7. 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.

8. Gupta S, Rosenberg JE, McKay RR, et al. Study EV-103 dose escalation/cohort A: long-term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first-line (1L) cisplatin-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) with nearly 4 years of follow-up. J Clin Oncol. 2023; 41:4505-4505.
9. Powles T, Van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: 2.5-year median follow-up of the phase III EV-302/KEYNOTE-A39 trial. Ann Oncol. 2025; 36(10):1212-19.
10. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2011; 29(17):2432-8.
11. Osterman CK, Babu DS, Geynisman DM, et al. Efficacy of split schedule versus conventional schedule neoadjuvant cisplatin-based chemiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Oncology. 2019; 24:688-90.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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).
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Rosemberg 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.
25. 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.
26. 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):1778-1789.
27. Bellmunt J, Fougeray 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.
28. 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.
29. 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.
30. Siefker-Radtke AO, Matsubara N, Park SH, et al. Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select FGFR alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. Ann Oncol. 2024; 35(1):107-17.
31. Powles T, Tagawa S, Vulsteke C, et al. Sacituzumab govitecan in advanced urothelial carcinoma: TROPiCS-04, a phase III randomized trial. Ann Oncol. 2025; 36(5):561-71.

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 sintomi o segni. Nel caso di neoplasie vescicali non operabili, possibili rischi consistono 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/segni. 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

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

Il follow-up dei pazienti con carcinoma uroteliale ha l'obiettivo di identificare precocemente le recidive, gestire l'insorgenza di eventi avversi dopo trattamento chirurgico o radioterapico radicale e monitorare lo stato di salute complessivo. Il follow-up è previsto per i tumori dell'urotelio non muscolo-invasivi, per le forme muscolo-invasive e per i pazienti con malattia avanzata o metastatica. È opportuno che l'oncologo medico, l'urologo e il medico di medicina generale condividano il percorso. 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 europee (1), principalmente quelle della Società europea di urologia EAU (2-4), possono essere suggerite delle opzioni come di seguito riportato. Ulteriori studi sono richiesti per definire la durata ottimale del follow-up.

10.1 Follow-up nel NMIBC

Anche se trattati, oltre il 50% dei pazienti con NMIBC presenta una recidiva entro 5 anni (1-2). Dopo una prima TUR-BT, le forme non muscolo-invasive possono recidivare con CIS (10%), Ta (70%) e T1 (20%). È comune pratica clinica effettuare la prima cistoscopia a 3 mesi dalla TUR-BT e seguire poi un follow-up specifico secondo le classi di rischio prognostico, come indicato nella **tabella 10.1**. Vista l'assenza di studi prospettici sull'utilizzo di potenziali biomarcatori prognostici, gli strumenti per il follow-up sono rappresentati ancora oggi dalla cistoscopia e dalla citologia urinaria. Se durante il follow-up il paziente dovesse presentare una citologia urinaria positiva, in assenza di lesioni vescicali obiettivabili, è pratica clinica eseguire biopsie vescicali random o, se disponibili, PDD (photodynamic diagnosis)-guidate. In caso di negatività dei suddetti esami è opportuno escludere localizzazioni extra vescicali mediante uro-TC per lo studio delle alte vie urinarie e/o biopsia uretrale (2). Infine, essendo i tumori uroteliali una patologia multifocale, è pratica clinica eseguire periodicamente una valutazione dell'alta via escretrice con uro-TC.

Tabella 10.1: Schema di follow-up nel NMIBC (2)

Rischio basso	Rischio intermedio	Rischio elevato	Rischio molto elevato o non responsivi al BCG
Cistoscopia e citologia urinaria a 3 mesi dalla diagnosi e, se negativa, si ripete a 12 mesi; poi ogni anno per 5 anni. Uro-TC, per sorveglianza dell'alta via escretrice, al basale e successivamente secondo indicazione clinica. Non suggeriti esame ematochimico e delle urine.	Cistoscopia e citologia urinaria ogni 3 mesi nel 1° anno, ogni 6 mesi nel 2° anno, poi annualmente per 10 anni. Uro-TC, per sorveglianza dell'alta via escretrice, al basale e successivamente secondo indicazione clinica. Non suggeriti esame ematochimico e delle urine.	Cistoscopia e citologia urinaria ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi fino al 5° anno, poi annualmente fino al 10° anno. Uro-TC, per sorveglianza dell'alta via escretrice, al basale e dopo 12 mesi, successivamente ogni 12-24 mesi. Non suggeriti esame ematochimico e delle urine.	Indicazione alla cistectomia radicale.

10.2 Follow-up post-cistectomia nel MIBC

La probabilità di una recidiva sistemica o locale dopo chirurgia radicale (cistectomia o nefroureterectomia) è in relazione allo stadio patologico. Una diagnosi precoce di recidiva può rappresentare un beneficio per il paziente se paragonato 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 (3-4).

Una recidiva sistemica si osserva nel 22-30% dei pazienti nei primi 3 anni dopo la chirurgia, mentre una recidiva locale compare nel 5-15% dei pazienti nei primi 2 anni (3). 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. L'incidenza di recidiva nelle alte vie escretrici è invece del 2-6% per i pazienti con primitività vescicale (3-4).

In accordo con queste percentuali, sembra ragionevole un follow-up stretto 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 (3-4). Non ci sono evidenze sull'utilità dei marcatori oncologici nel monitoraggio delle recidive nel carcinoma uroteliale muscolo-invasivo (3-4).

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 (3)

MIBC: follow-up post-cistectomia
• Citologia urinaria, esami ematochimici di funzionalità epatica e renale, visita urologica ogni 3-6 mesi per 3 anni e successivamente secondo indicazione clinica. • Controllo annuale della vitamina B12 nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale e neovescica ortotopica. • Immagini radiologiche del torace, delle alte vie, dell'addome e della pelvi, mediante TC, uro-TC e/o RM ogni 3-6 mesi per 3 anni basandosi sul rischio di recidiva; successivamente annuale, o secondo indicazione clinica.

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

MIBC: follow-up dopo terapia trimodale con risparmio della vescica
• Cistoscopia con biopsie random ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi nei 3 anni successivi. • Durante il follow-up monitorare le tossicità a lungo termine del trattamento e il rischio potenziale di insorgenza di un secondo tumore. • Immagini radiologiche del torace, delle alte vie, dell'addome e della pelvi mediante TC, uro-TC e RM ogni 3-6 mesi per 3 anni basandosi sul rischio di recidiva; successivamente le immagini andranno acquisite secondo indicazione clinica. • Il ruolo della sorveglianza oltre i 5 anni rimane da definire.

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 (3). Non ci sono evidenze sull'utilità dei marcatori oncologici nel monitoraggio della malattia avanzata o metastatica (3-4).

Bibliografia

1. Powels T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol. 2022; 33(3):244-58.
2. Gontero P, Birtle A, Capoun O, et al. European Association of Urology Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-A Summary of the 2024 Guidelines Update. Eur Urol. 2024; 86(6):531-49.
3. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, et al. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2025 Guidelines. Eur Urol. 2025; 87(5):582-600.
4. Masson-Lecomte A, Birtle A, Pradere B, et al. European Association of Urology Guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: Summary of the 2025 Update. Eur Urol. 2025; 87(6):697-716.
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

Q1

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
"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])

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp AND 'repeat transurethral resection' OR 'restaging transurethral resection' OR 're-tur' 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)

Q2

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("Urinary Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "non muscle invasive"[All Fields]) AND ("instillation"[All Fields] AND ("single"[All Fields] OR "immediate"[All Fields] OR "early single"[All Fields]))

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp AND 'instillation' AND ('single' OR 'immediate' OR 'early single') AND [english]/lim AND [embase]/lim 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

Q3

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
"Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH Terms] AND "high- risk"[All Fields] AND ("Urinary Bladder "[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]))

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp) AND 'high-risk' AND 'intravesical' NOT ('single' OR 'early single' OR 'immediate') AND ('bacillus calmette guerin' OR 'bcg' OR 'chemotherapy' OR 'mitomycin-c') AND [english]/lim AND [embase]/lim 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)

Q4

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
"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])

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
('urinary tract cancer'/exp OR 'non muscle invasive bladder cancer'/exp) AND ('bacillus calmette-guerin' OR 'bcg') NOT 'cystectomy' AND 'maintenance' [english]/lim AND [embase]/lim 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)

Q5

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("upper urothelial"[All Fields] OR "upper urinary tract"[All Fields]) AND ("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])) OR "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])

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'upper tract urothelial' OR 'upper urinary tract urothelial cancer' AND 'lymphadenectomy' OR 'lymph node dissection' AND [english]/lim AND [embase]/lim 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)

Q6

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
"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]) OR "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]))

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'upper tract urothelial' OR 'upper urinary tract urothelial cancer' AND 'adjuvant' AND ('cisplatin' OR 'carboplatin' OR 'platinum' OR 'chemotherapy') AND [english]/lim AND [embase]/lim 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)

Q7&Q8

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
"Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND ("muscle invasive"[All Fields] OR "muscle infiltrating"[All Fields]) AND "neoadjuvant"[All Fields] AND "carboplatin"[AllFields] OR "chemotherapy"[All Fields]) OR ('cisplatin' OR 'carboplatin' OR 'platinum'

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026
'muscle invasive bladder cancer'/exp AND 'neoadjuvant' AND ('cisplatin' OR 'carboplatin' OR 'platinum' OR 'chemotherapy') AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

Q9

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
"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"[AllFields] OR "bladder preserving"[All Fields] OR "chemoradiation"[All Fields] AND "propensity score"[All Fields] OR "propensity matched"[All Fields] OR "matching"[All Fields]

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'muscle invasive bladder cancer'/exp AND 'trimodal therapy' OR 'trimodality' OR 'bladder sparing' OR 'bladder preserving' OR 'chemoradiation' AND 'propensity score' OR 'propensity matched' OR 'matching' AND [english]/lim AND [embase]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

Q10

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)

("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])

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'urothelial carcinoma' OR 'urothelial cancer' OR 'advanced urothelial carcinoma' OR 'advanced urothelial cancer' OR 'metastatic' AND 'antibody-drug conjugate' OR 'sacituzumab govitecan' OR 'enfortumab vedotin' AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

Q11

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
("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 (randomizedcontrolledtrial[Filter])

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'muscle invasive bladder cancer'/exp OR 'invasive urothelial carcinoma' OR 'advanced urothelial carcinoma' AND 'maintenance' AND 'avelumab' AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

Q12

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND "advanced"[All Fields] AND (("second-line"[All Fields] OR "previously "[All Fields] OR "recurrent"[All Fields]) AND ("atezolizumab"[All Fields] OR "pembrolizumab"[All Fields]))) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'urothelial carcinoma' OR 'urothelial cancer' OR 'advanced urothelial carcinoma' OR 'advanced urothelial cancer' AND ('second-line' OR 'previously treated' OR 'recurrent') AND ('atezolizumab' OR 'pembrolizumab') AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

Q13

MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
("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 (randomizedcontrolledtrial[Filter])

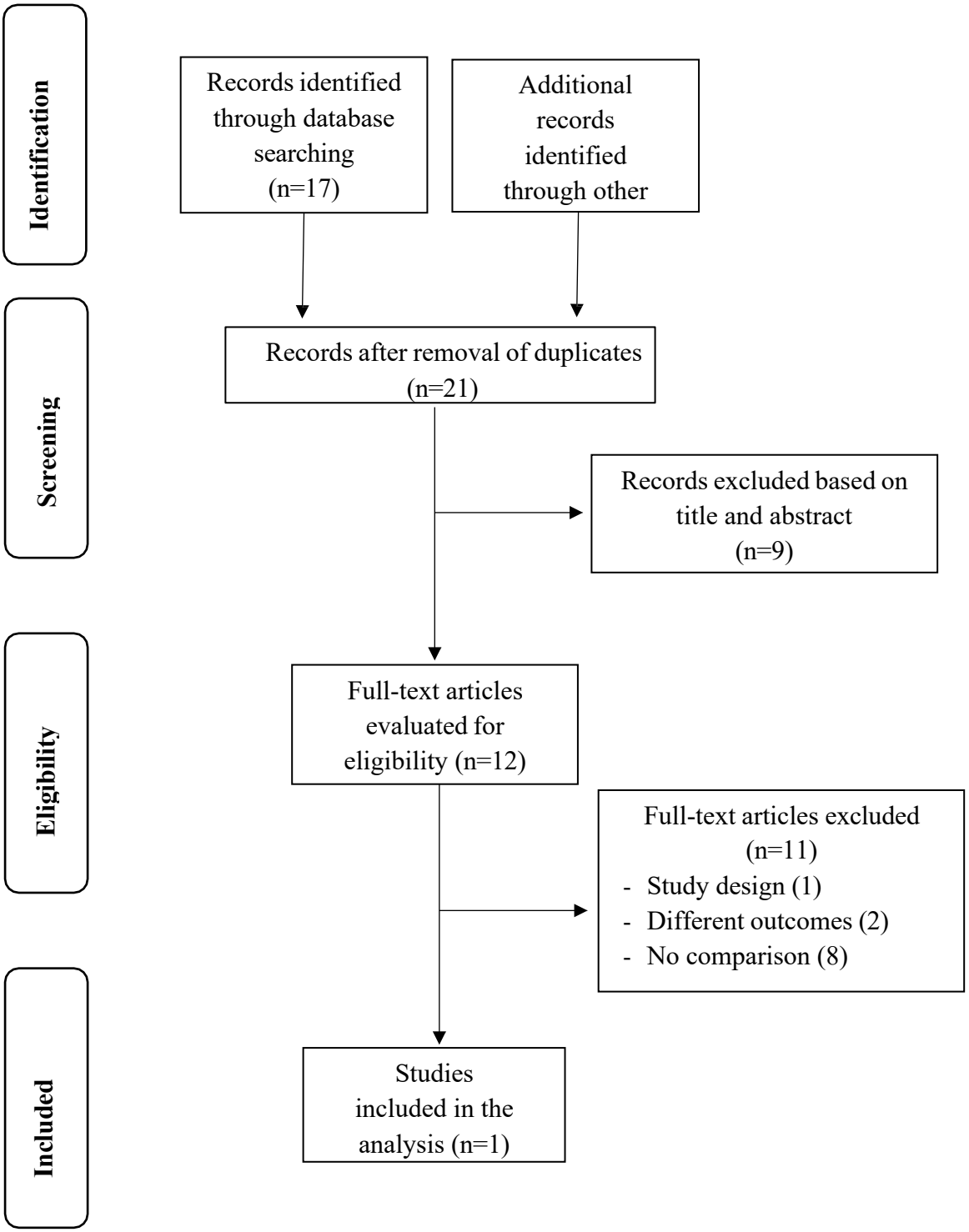
Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'urothelial carcinoma' OR 'urothelial cancer' OR 'advanced urothelial carcinoma' OR 'advanced urothelial cancer' OR 'metastatic' 'antibody-drug conjugate' OR 'sacituzumab govitecan' OR 'enfortumab vedotin' AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

Q14

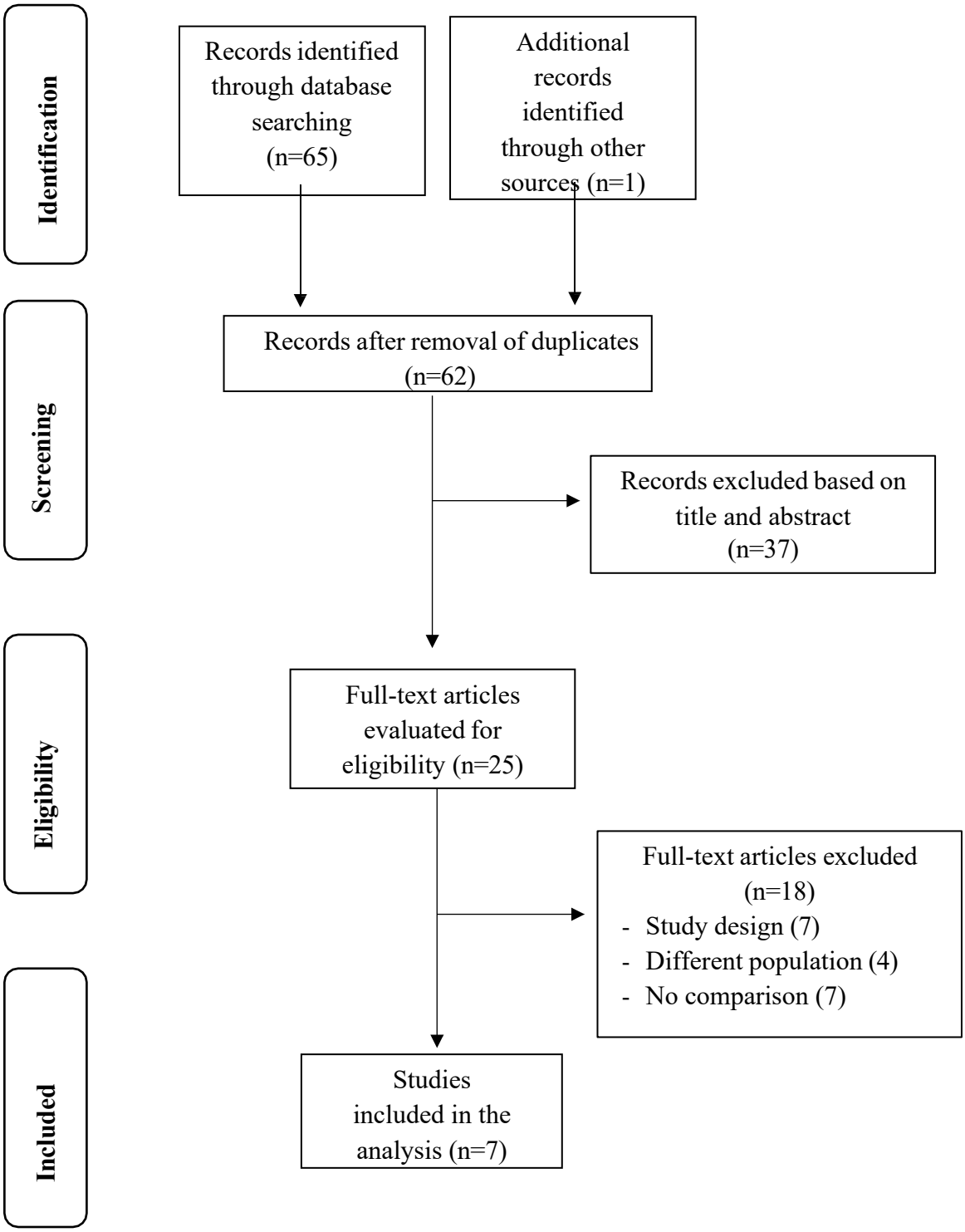
MEDLINE (PubMed) (2010 a Maggio 2026)
("Urologic Neoplasms"[MeSH Terms] AND "advanced"[All Fields] AND (("second-line"[All Fields] OR "previously treated"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields]) AND ("vinflunin"[All Fields] OR "erdafitinib"[All Fields]))) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])

Embase (Embase.com) (2010 a Maggio 2026)
'urothelial carcinoma' OR 'urothelial cancer' OR 'advanced urothelial carcinoma' OR 'advanced urothelial cancer' AND ('second-line' OR 'previously treated' OR 'recurrent') AND ("vinflunin"[All Fields] OR "erdafitinib"[All Fields]) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [randomized controlled trial]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

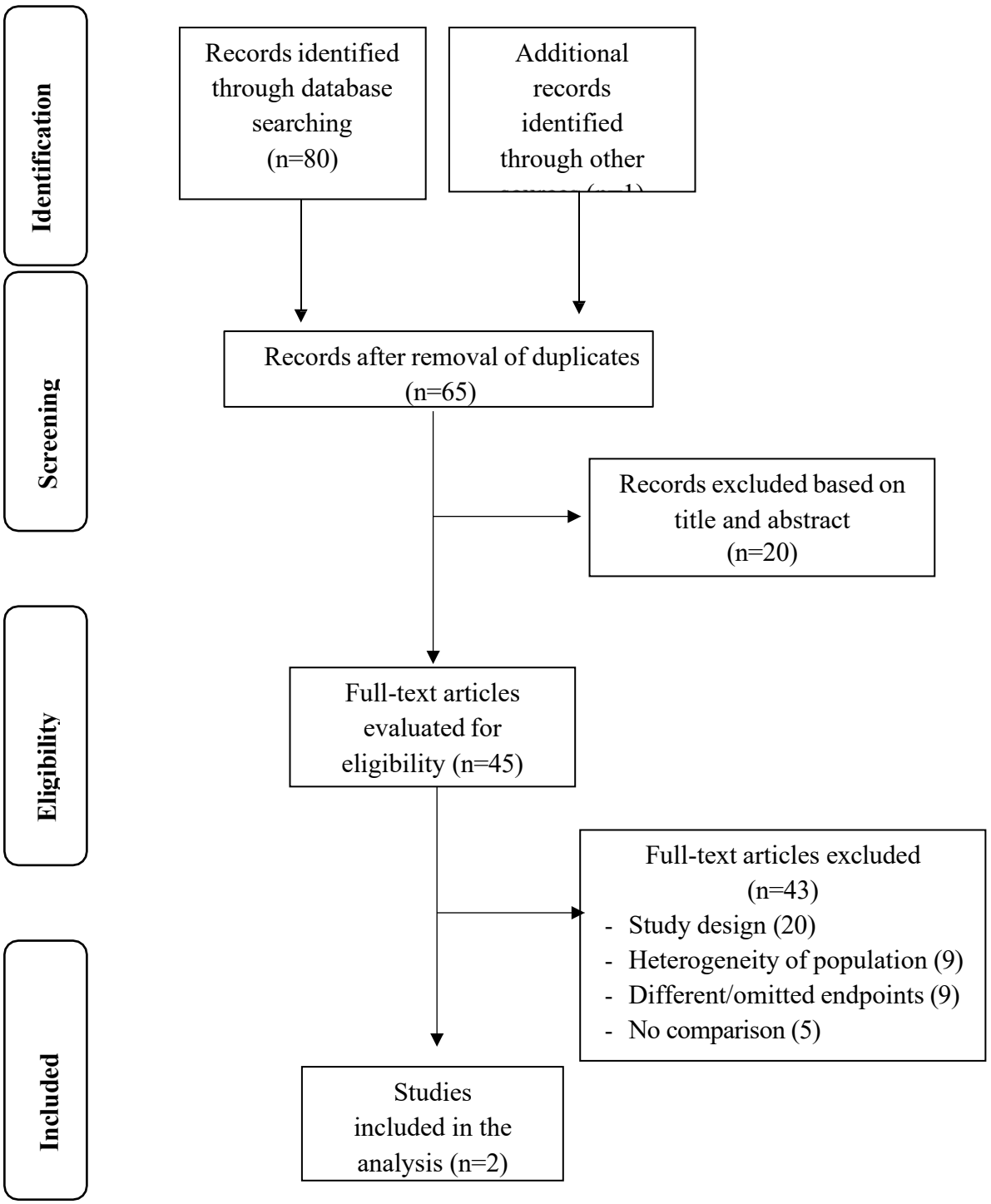
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1



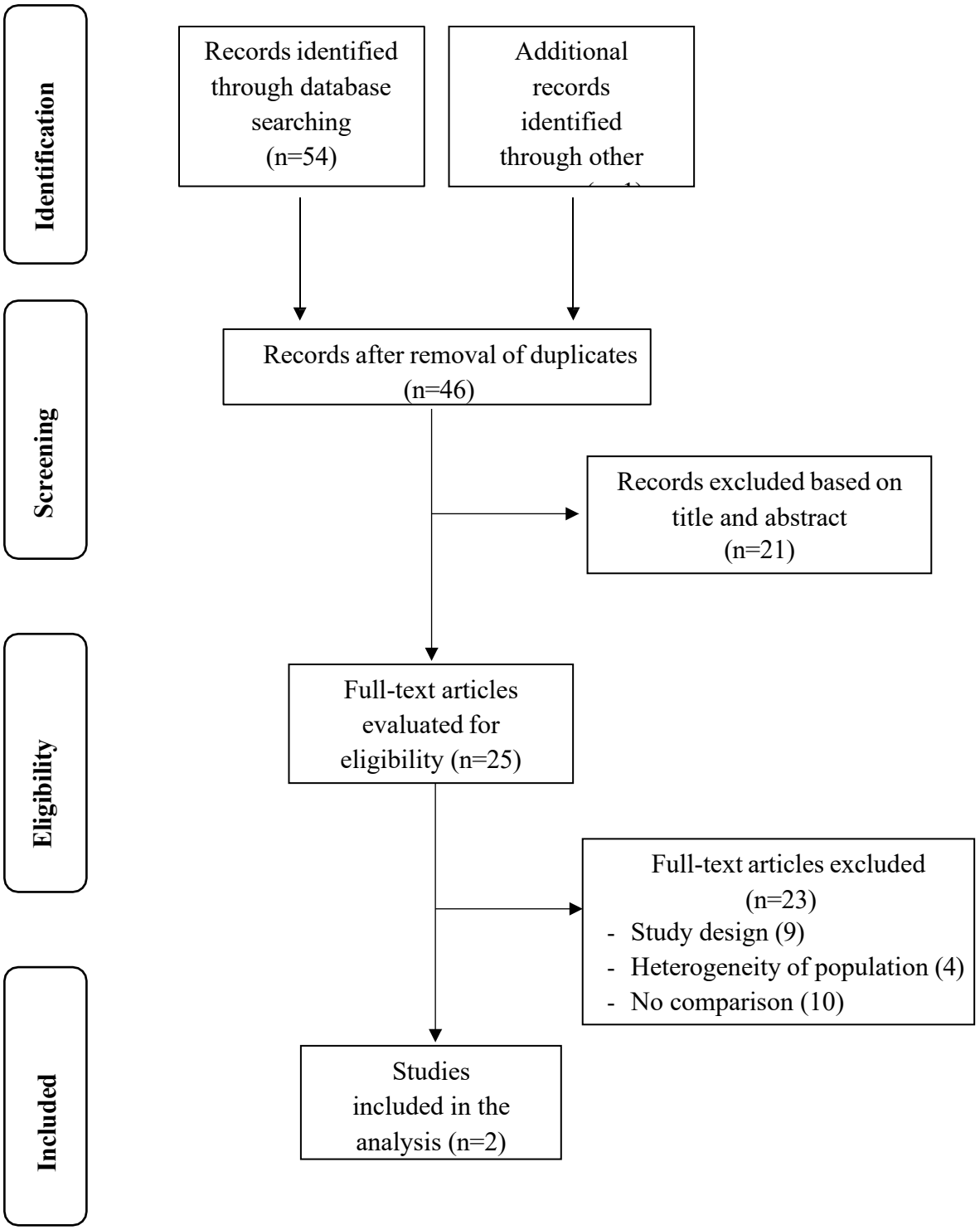
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2



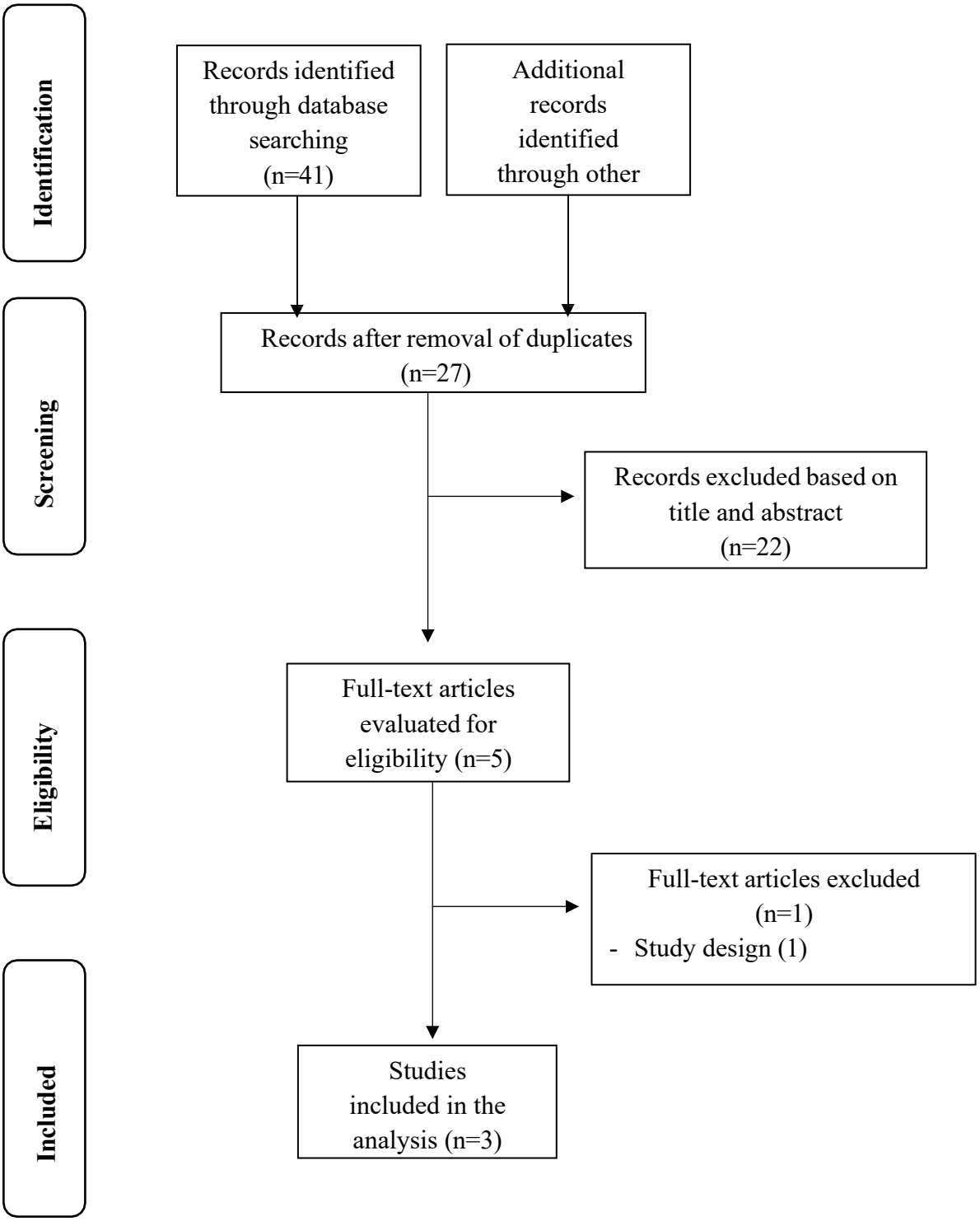
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3



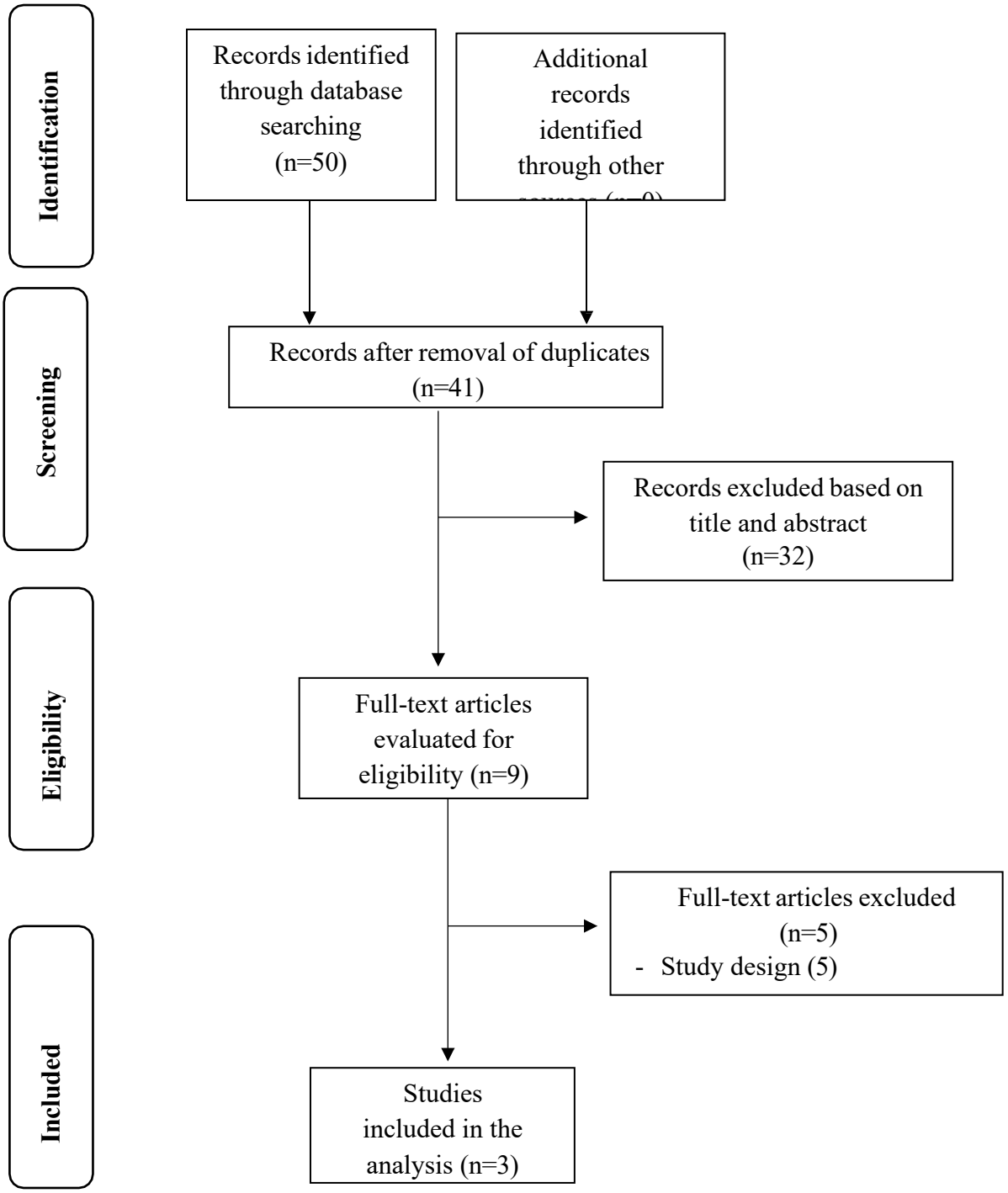
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4



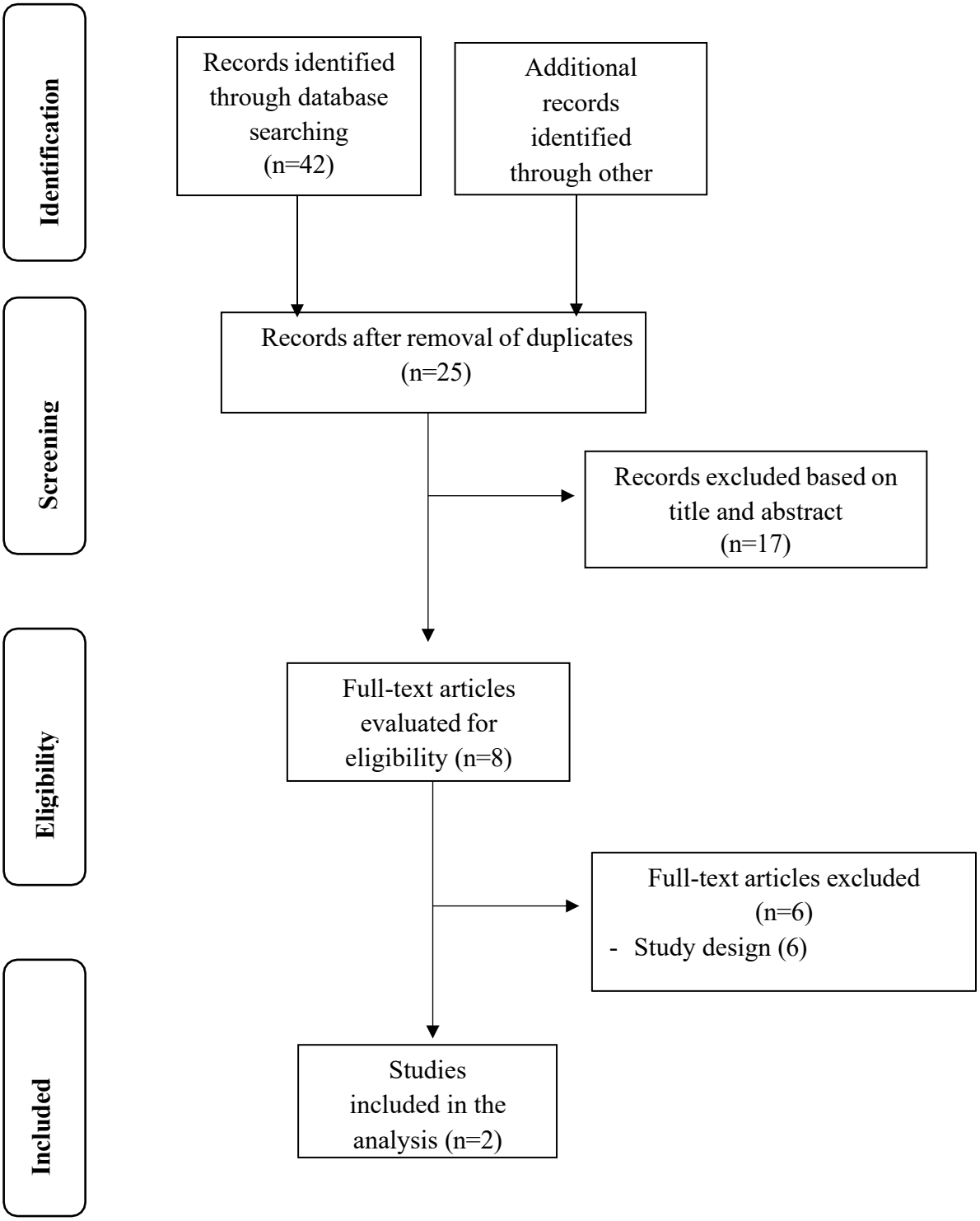
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5



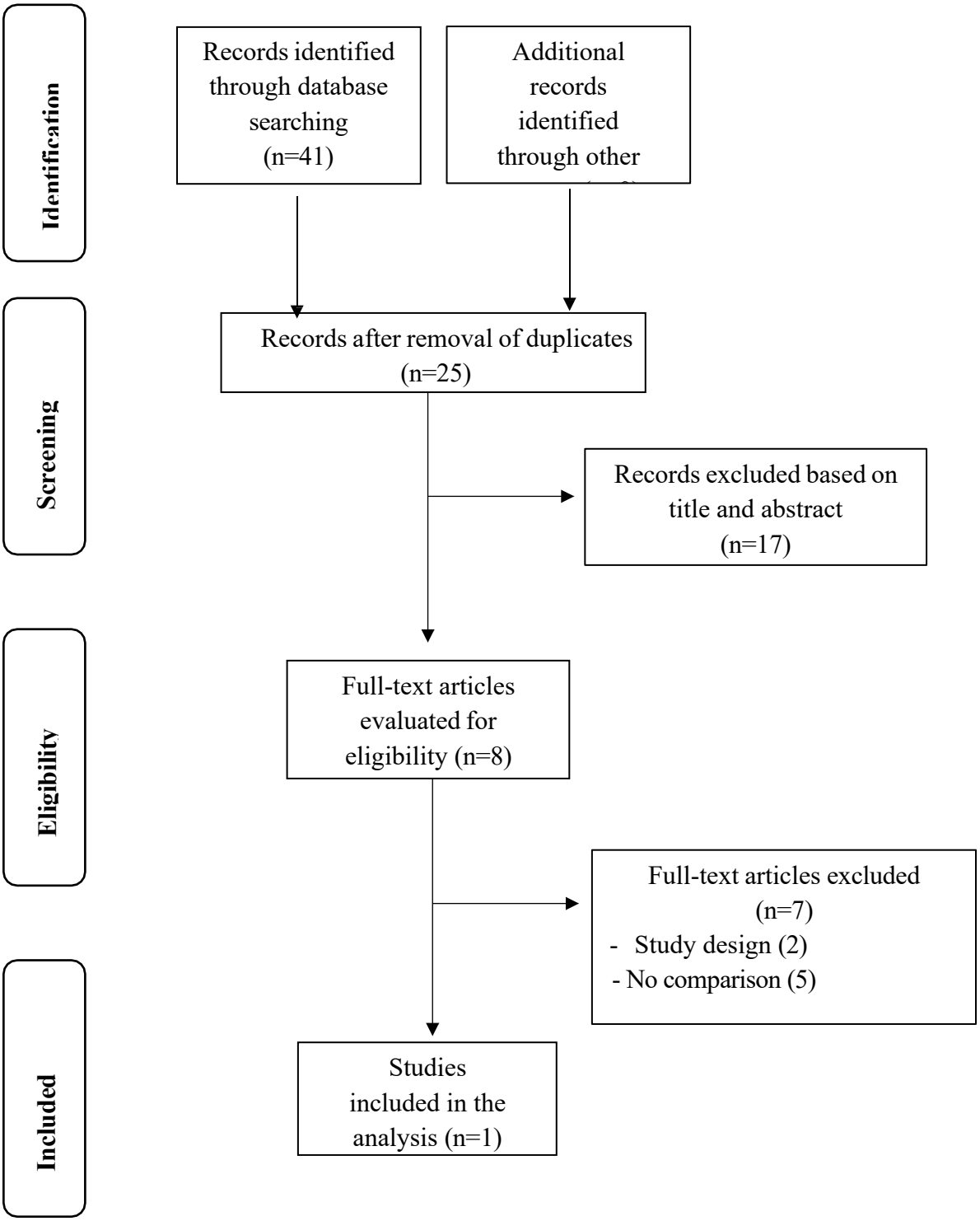
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6



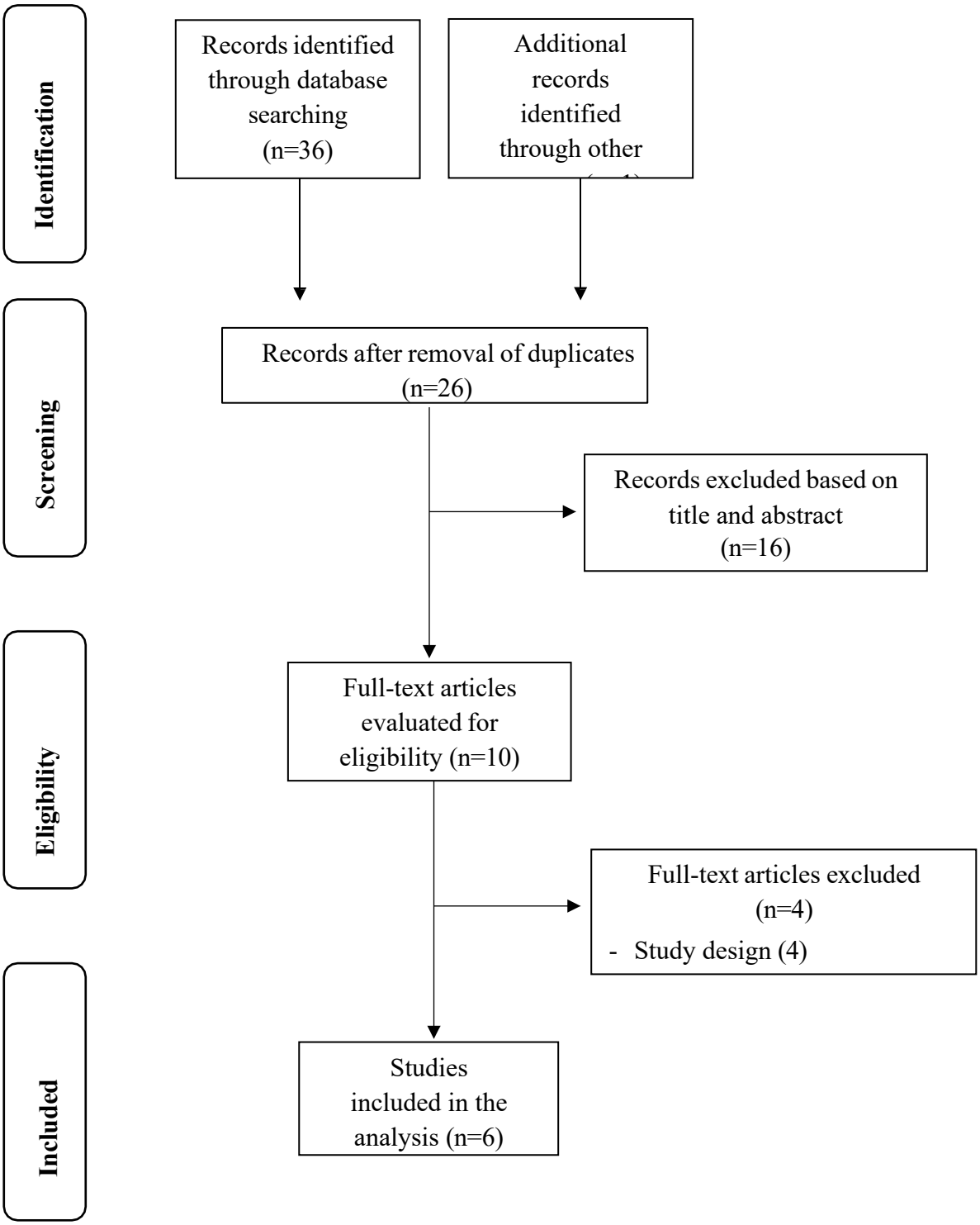
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7



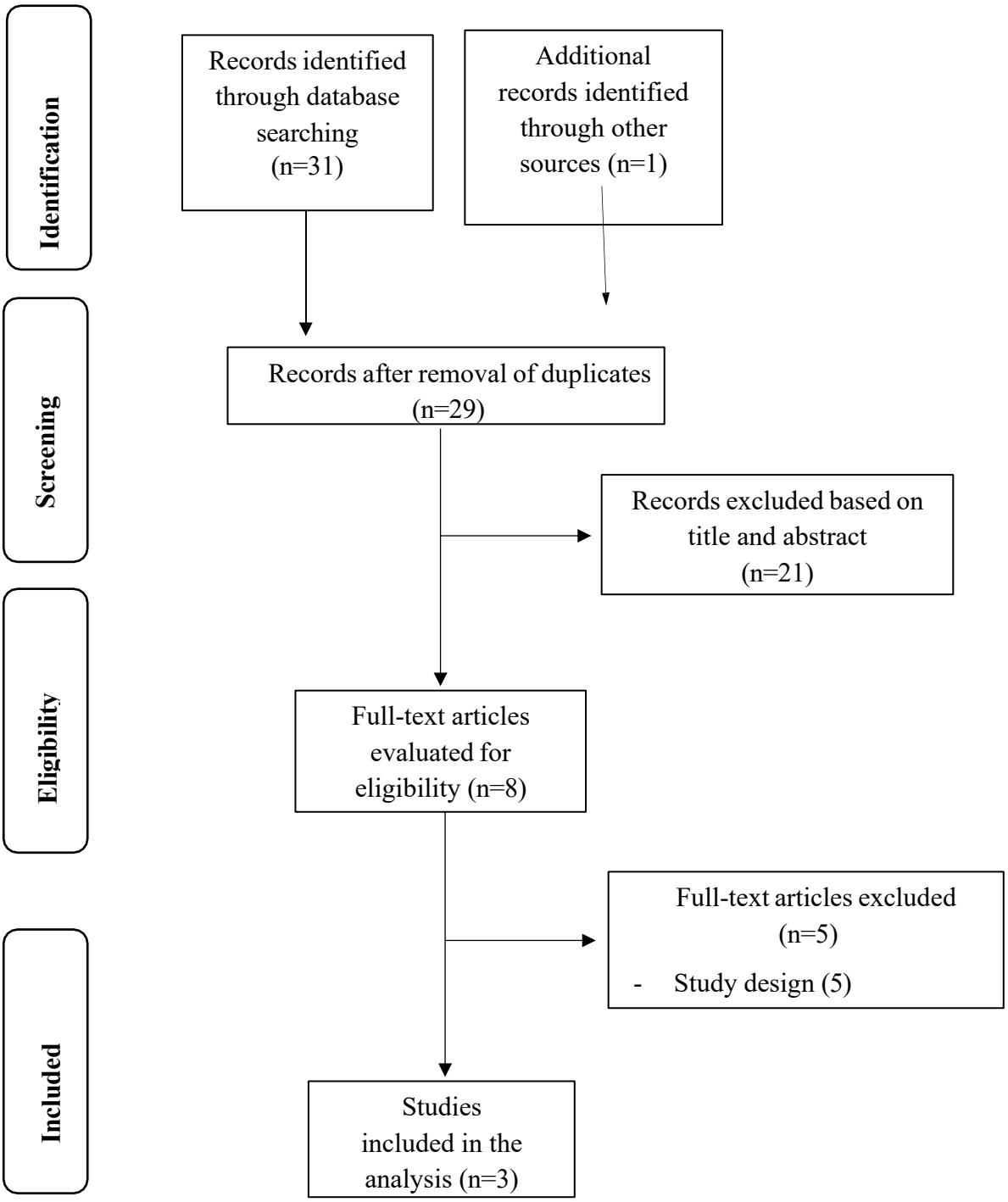
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10



Quesito 10

Un trattamento con Enfortumab Vedotin in combinazione a Pembrolizumab rispetto a una chemioterapia platino basata per pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, mai sottoposti a terapia in questo setting e platino eleggibili

Paziente o popolazione: pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, mai sottoposti a terapia in questo setting e platino eleggibili

Setting: inpatients

Intervento: un trattamento con Enfortumab Vedotin in combinazione a Pembrolizumab

Confronto: una chemioterapia platino basata

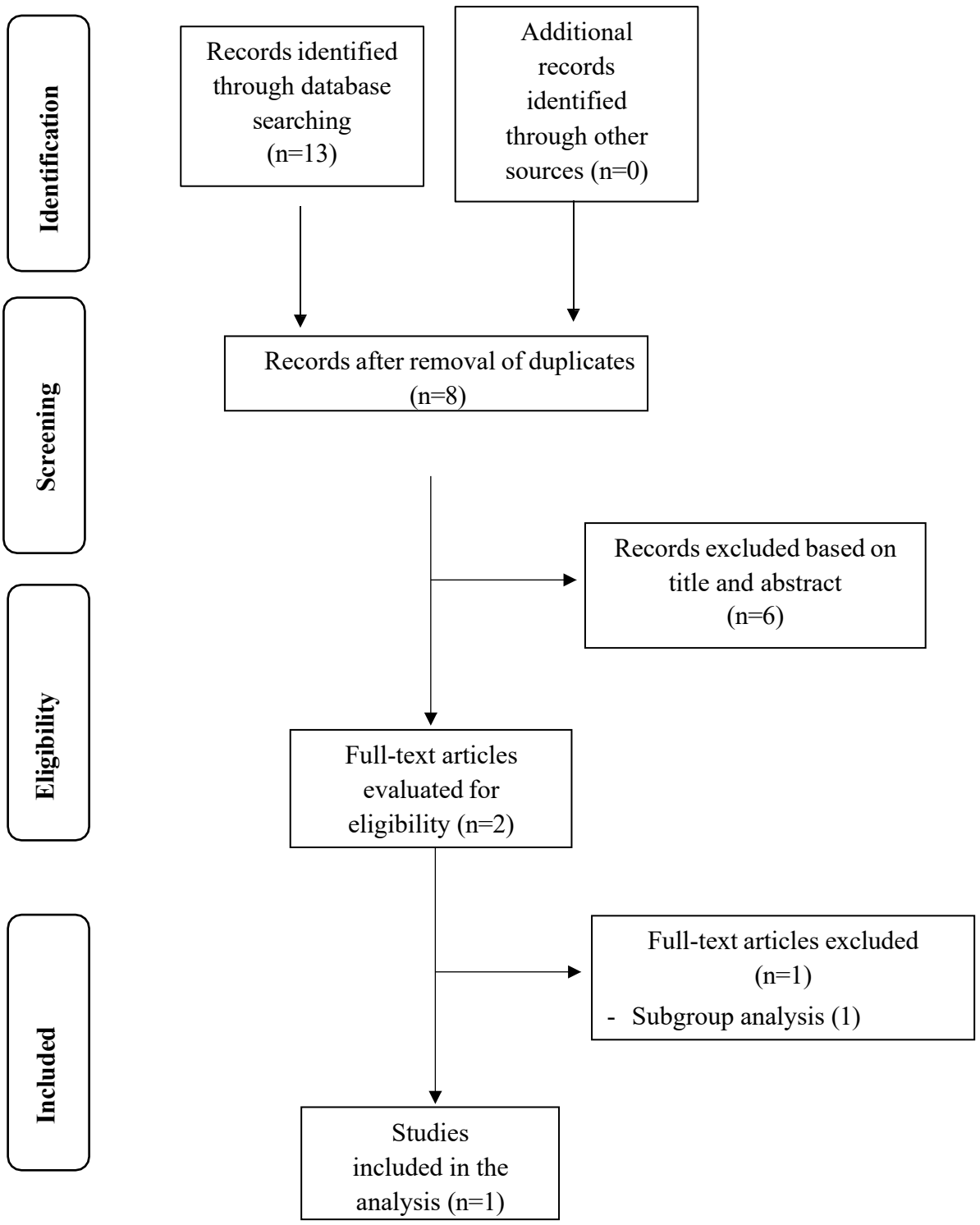
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con una chemioterapia platino basata	Rischio con un trattamento con Enfortumab Vedotin in combinazione a Pembrolizumab				
Overall survival (OS) follow up: mediana 29.1 mesi	**Moderata** 67 per 100	**81 per 100** (78 a 84)	**HR 0.51** (0.43 a 0.61) [morte per ogni causa]	886 (1 RCT)	⨁⨁⨁◯ Moderata[a]	Un trattamento con Enfortumab Vedotin in combinazione a Pembrolizumab probably results in an increase in overall survival.
Progression free survival (PFS) follow up: mediana 29.1 mesi	**Alta** 71 per 100	**85 per 100** (83 a 87)	**HR 0.48** (0.41 a 0.57) [progressione o morte per ogni causa]	886 (1 RCT)	⨁⨁◯◯ Bassa[b]	Un trattamento con Enfortumab Vedotin in combinazione a Pembrolizumab may result in an increase in progression free survival.
Objective response rate (ORR) follow up: mediana 29.1 mesi	44 per 100	**68 per 100** (60 a 76)	**RR 1.53** (1.35 a 1.73)	878 (1 RCT)	⨁⨁⨁◯ Moderata[c]	Un trattamento con Enfortumab Vedotin in combinazione a Pembrolizumab probably results in an increase in objective response rate.
Treatment related adverse events ; grade>=3 (TRAE) follow up: mediana 29.1 mesi	70 per 100	**57 per 100** (51 a 63)	**RR 0.82** (0.74 a 0.91)	873 (1 RCT)	⨁⨁◯◯ Bassa[d]	Un trattamento con Enfortumab Vedotin in combinazione a Pembrolizumab may reduce treatment related adverse events ; grade>=3.

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).
CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group
Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato
Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso
Qualità Bassa: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato
Qualità Molto Bassa : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Spiegazioni
a. Sponsor bias and bias due to censored (higher percentage in EV+P arm)
b. Performance and sponsor bias and bias due to censored (higher percentage in EV+P arm)
c. Performance and sponsor bias
d. Performance, detection and sponsor bias

PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11



Quesito 11

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?	
PROBLEM:	
OPTION:	Avelumab plus BSC
COMPARISON:	BSC
MAIN OUTCOMES:	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 FBlSI-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 ≥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**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT

- ○ Trivial
- ○ Small
- ○ Moderate
- ● Large
- ○ Varies
- ○ Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Outcomes	With BSC	With Avelumab plus BSC	Difference	Relative effect (95% CI)
Overall Survival (ITT Population) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: median 19.2 months	59 per 100	**46 per 100** (39 to 54)	**13 fewer per 100** (20 fewer to 5 fewer)	**HR 0.690** (0.556 to 0.863) [Overall Survival (ITT Population)]
Overall Survival (PD-L1-Positive Tumors) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: median 19.2 months	55 per 100	**36 per 100** (28 to 47)	**19 fewer per 100** (27 fewer to 8 fewer)	**HR 0.560** (0.404 to 0.787) [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	**72 per 100** (65 to 78)	**15 fewer per 100** (22 fewer to 9 fewer)	**HR 0.620** (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	**10 per 100** (4 to 25)	**8 more per 100** (2 more to 23 more)	**RR 6.80** (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

○ Large
○ Moderate
● Small
○ Trivial
○ Varies
○ Don't know

Outcomes	With BSC	With Avelumab plus BSC	Difference	Relative effect (95% CI)
Change from Baseline to End of Treatment in FBlSI-18 Total Score (ITT Population) assessed with: LS mean	The mean change from Baseline to End of Treatment in FBlSI-18 Total Score (ITT Population) was **0** points	The mean change from Baseline to End of Treatment in FBlSI-18 Total Score (ITT Population) in the intervention group was 2,1 LS mean change points lower (3,99 lower to 0,21 lower)	LS mean change **2.1 points lower** (3.99 lower to 0.21 lower)	-[a]
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 **0**	The mean change from Baseline to End of Treatment in EQ-5D-5L Index Score (ITT Population) in the intervention group was 0,068 LS mean change lower (0,116 lower to 0,02 lower)	LS mean change **0.068 lower** (0.1156 lower to 0.0204 lower)	-[a]
Time to Deteriorationin FB1SI-18 DRS-P Scores assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow up: median 19.2 months[b]	50 per 100	**58 per 100** (46 to 71)	**8 more per 100** (4 fewer to 21 more)	**HR 1.260** (0.901 to 1.768)
Treatment-related TEAEs of Grade ≥3 of CTCAE (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	0 per 100	**17 per 100** (13 to 21)	**17 more per 100** (13 more to 21 more)	**RR 115.33** (7.16 to 1858.76)

	Treatment-related TEAEs leading to discontinuation (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	0 per 100	**10 per 100** (6 to 13)	**10 more per 100** (6 more to 13 more)	**RR 67.19** (4.13 to 1092.28)
	Treatment-related TEAEs leading to death (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	0 per 100	**0 per 100** (0 to 0)	**0 more per 100** (0 fewer to 1 more)	**RR 3.009** (0.120 to 73.599)

a. Review Manager 5.03 calculations
b. ≥3 Points Decrease Prior to End of Treatment

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

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE

○ Very low
● Low
○ Moderate
○ High
○ No included studies

Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
Overall Survival (ITT Population) assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 39.6 months	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High[a,b,c,d]
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[a,b,c,d,e]
Treatment-related TEAEs of Grade ≥3 of CTCAE (Safety Population); assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕◯ Moderate[a,b,f,g,h]
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕◯ Moderate[a,b,f,g,h]
Treatment-related TEAEs leading to death (Safety Population) assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕◯ Moderate[a,b,f,h]

	a. a single study b. BSC as standard option after 1st-line, non-progressing patients c. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique recommendation; may not be downgraded d. no evidence of violation of the PH assumption e. BICR protecting from detection bias in open-label study f. 95%CI of absolute effect consistent with a unique recommendation g. serious risk of performance bias in open-label study h. serious risk of detection bias in open-label study

Values

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	

Balance of effects

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	

Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	

Equity What would be the impact on health equity?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	

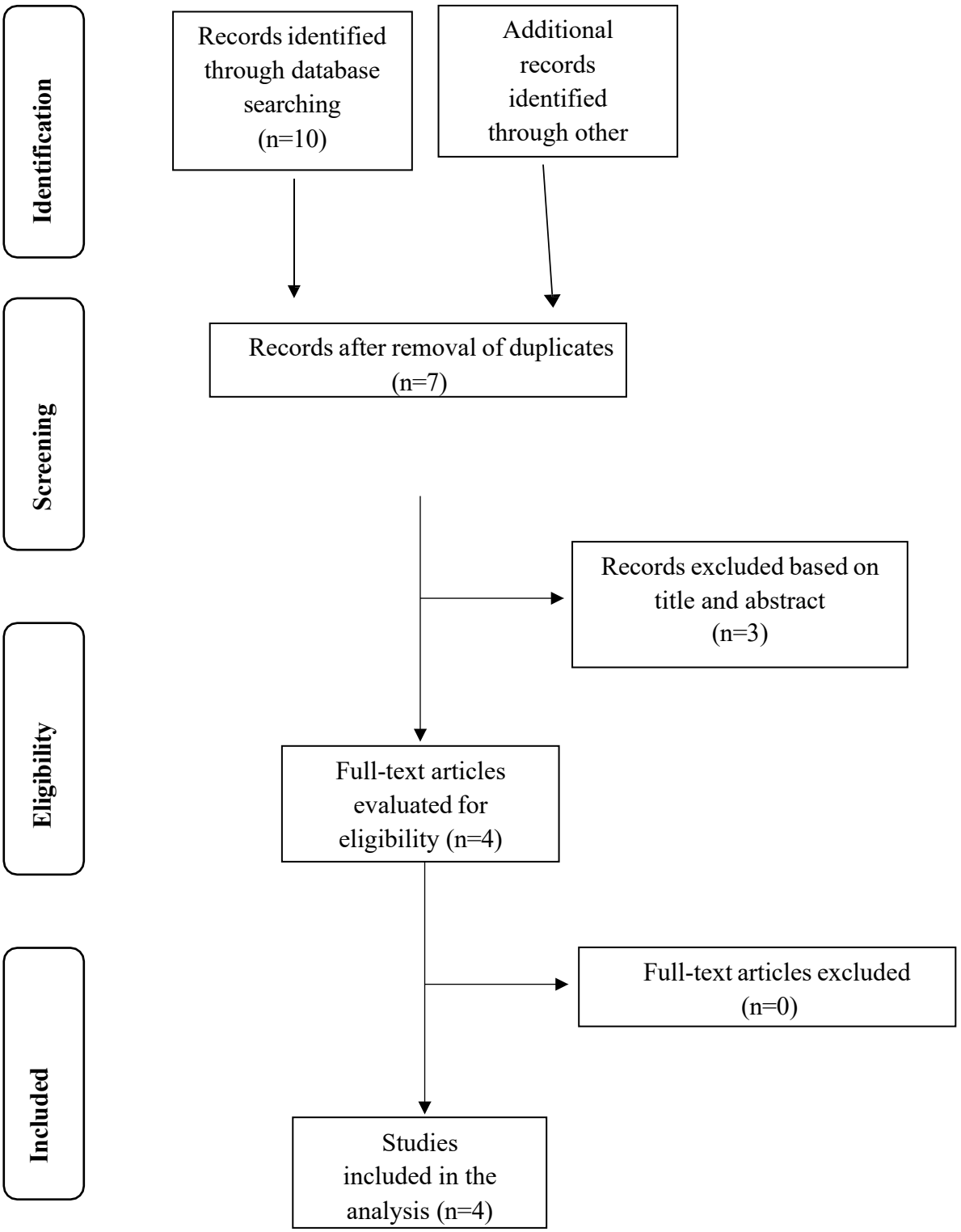
Feasibility Is the intervention feasible to implement?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

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

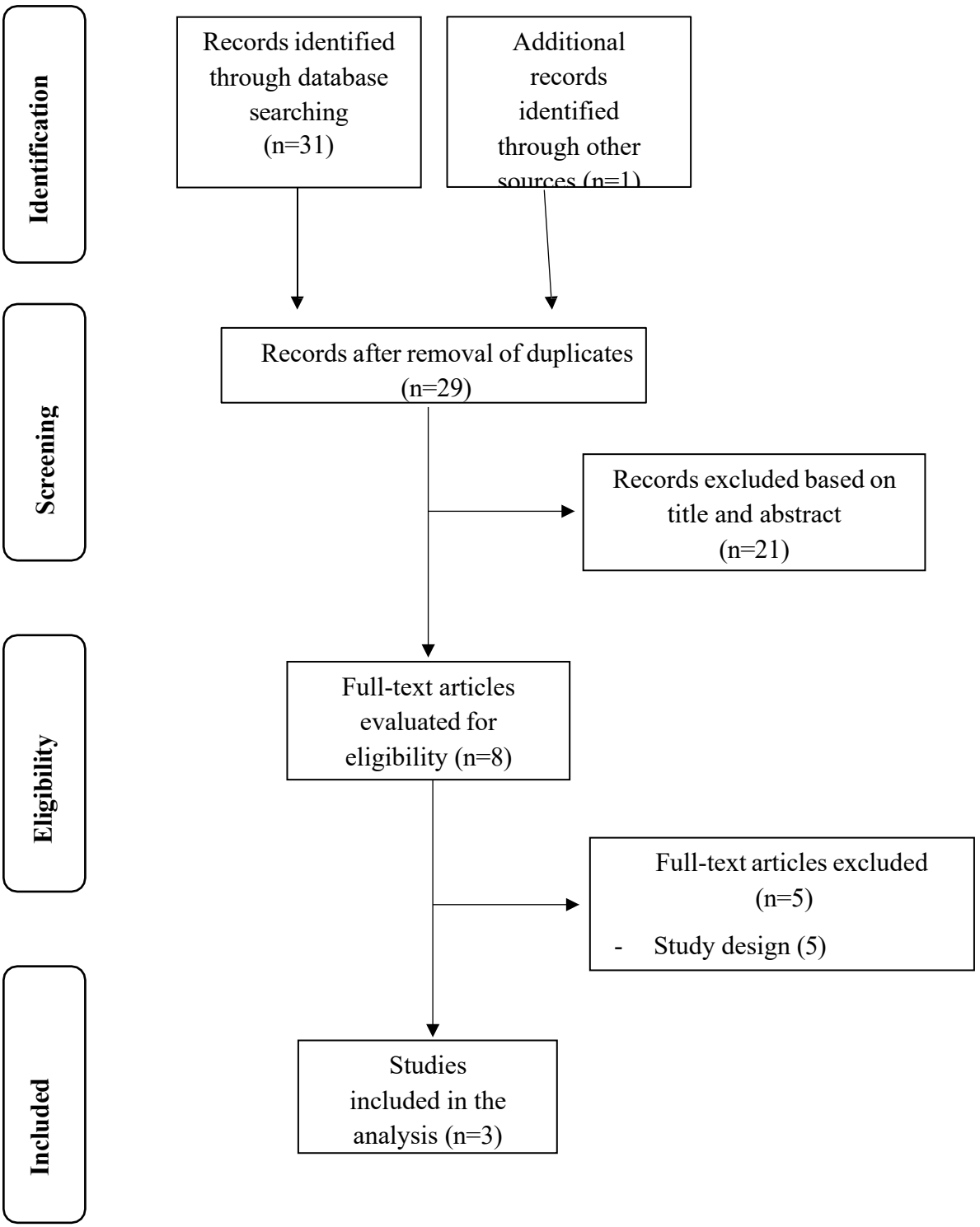
TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	**Strong recommendation for the intervention**
○	○	○	○	●

PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12



PRISMA 2009 Flow Diagram: 13



Quesito 13

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?	
POPULATION:	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
INTERVENTION:	Antibody-drug conjugates
COMPARISON:	Chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression-free Survival; Overall Response Rate; Complete Response Rate; Treatment-related Adverse Events of Grade ≥3; Treatment-related Skin Reactions of Grade ≥3; Treatment-related Peripheral Neuropathy of Grade ≥3; Treatment-related Hyperglycemia of Grade ≥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 ≥3; Treatment-related Neutropenia of Grade ≥3; Treatment-related Adverse Events leading to Death

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Per i pazienti con carcinoma uroteliale metastatico in progressione dopo una linea di terapia a base di platino e una terapia con *immune-checkpoint inhibitor* non esiste uno standard terapeutico con un elevato livello di evidenza scientifica. Questo setting di pazienti rappresenta un importante *unmet medical need*

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	See table below *Rosemberg JE, et al. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 4516-4516.*	**Median OS** EV 12.91 (95%CI: 11.01, 14.92) CT 8.94 (95%CI: 8.25, 10.25) **Median PFS** EV 5.55 (95%CI: 5.32, 6.28) CT 3.71 (95%CI: 3.52, 3.94)

Outcomes	With CT	With Enfortumab vedotin	Difference	Relative effect (95% CI)
Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 24 months	77 per 100	**64 per 100** (58 to 72)	**13 fewer per 100** (20 fewer to 6 fewer)	**HR 0.70** (0.58 to 0.85)
Progression-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate; follow-up: median 24 months	88 per 100	**74 per 100** (67 to 80)	**14 fewer per 100** (21 fewer to 8 fewer)	**HR 0.63** (0.52 to 0.76)
Overall Response Rate assessed with: cumulative incidence	19 per 100	**41 per 100** (31 to 54)	**23 more per 100** (13 more to 36 more)	**RR 2.22** (1.69 to 2.93)
Complete Response Rate assessed with: cumulative incidence	3 per 100	**7 per 100** (3 to 15)	**4 more per 100** (0 fewer to 11 more)	**RR 2.06** (0.98 to 4.31)

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT

- ○ Trivial
- ● Small
- ○ Moderate
- ○ Large
- ○ Varies
- ○ Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Outcomes	With CT	With Enfortumab vedotin	Difference	Relative effect (95% CI)	
Treatment-related Adverse Events of Grade ≥3; assessed with: cumulative incidence	50 per 100	**51 per 100** (44 to 60)	**1 more per 100** (6 fewer to 10 more)	**RR 1.03** (0.88 to 1.21)	**TRAE G≥3** EV 51.4 (95%CI: 45.5, 57.2) CT 49.8 (95%CI: 43.9, 55.7)
Treatment-related Skin Reactions of Grade ≥3 assessed with: cumulative incidence	1 per 100	**14 per 100** (3 to 58)	**13 more per 100** (3 more to 57 more)	**RR 20.64** (5.04 to 84.50)	**Skin Reactions G≥3** EV 14.2 (95%CI: 10.4, 18.7) CT 0.7 (95%CI: 0.0, 2.5)
Treatment-related Peripheral Neuropathy of Grade ≥3 assessed with: cumulative incidence	2 per 100	**5 per 100** (2 to 12)	**3 more per 100** (0 fewer to 10 more)	**RR 2.11** (0.87 to 5.09)	
Treatment-related Hyperglycemia of Grade ≥3 assessed with: cumulative incidence	0 per 100	**0 per 100** (0 to 0)	**0 fewer per 100** (0 fewer to 0 fewer)	**RR 22.61** (1.34 to 381.96)	
Treatment-related Adverse Events leading to Treatment Withdrawal assessed with: cumulative incidence	11 per 100	**13 per 100** (9 to 21)	**2 more per 100** (3 fewer to 9 more)	**RR 1.19** (0.77 to 1.83)	**TRAE leading to withdrawal** EV 13.5 (95%CI: 9.8, 17.9) CT 11.3 (95%CI: 7.9, 15.6)
Treatment-related Adverse Events leading to Death assessed with: cumulative incidence	1 per 100	**2 per 100** (1 to 9)	**1 more per 100** (0 fewer to 8 more)	**RR 2.29** (0.60 to 8.78)	**TRAE leading to death** EV 2.4 (95%CI: 1.0, 4.8) CT 1.0 (95%CI: 0.2, 3.0)

Powles T, et al. N Engl J Med 2021;384:1125-35

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	

Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)
Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 24 months	CRITICAL	⨁⨁⨁⨁ High[a,b,c,d]
Progression-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate follow-up: median 24 months	CRITICAL	⨁⨁⨁◯ Moderate[b,c,d,e]
Treatment-related Adverse Events of Grade ≥3 assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⨁⨁◯◯ Low[b,c,e,f,g]
Treatment-related Adverse Events leading to Treatment Withdrawal assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⨁⨁⨁◯ Moderate[b,c,d,e,g]
Treatment-related Adverse Events leading to Death assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⨁⨁⨁◯ Moderate[b,c,d,e,g]

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
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
o Favors the comparison o Probably favors the comparison o Does not favor either the intervention or the comparison o Probably favors the intervention ● Favors the intervention o Varies o Don't know	

Resources required How large are the resource requirements (costs)?"	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
o Large costs o Moderate costs o Negligible costs and savings o Moderate savings o Large savings o Varies ● Don't know	

Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
o Very low o Low o Moderate o High ● No included studies	

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
o Favors the comparison o Probably favors the comparison o Does not favor either the intervention or the comparison o Probably favors the intervention o Favors the intervention o Varies ● No included studies	

Equity What would be the impact on health equity?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ● Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	

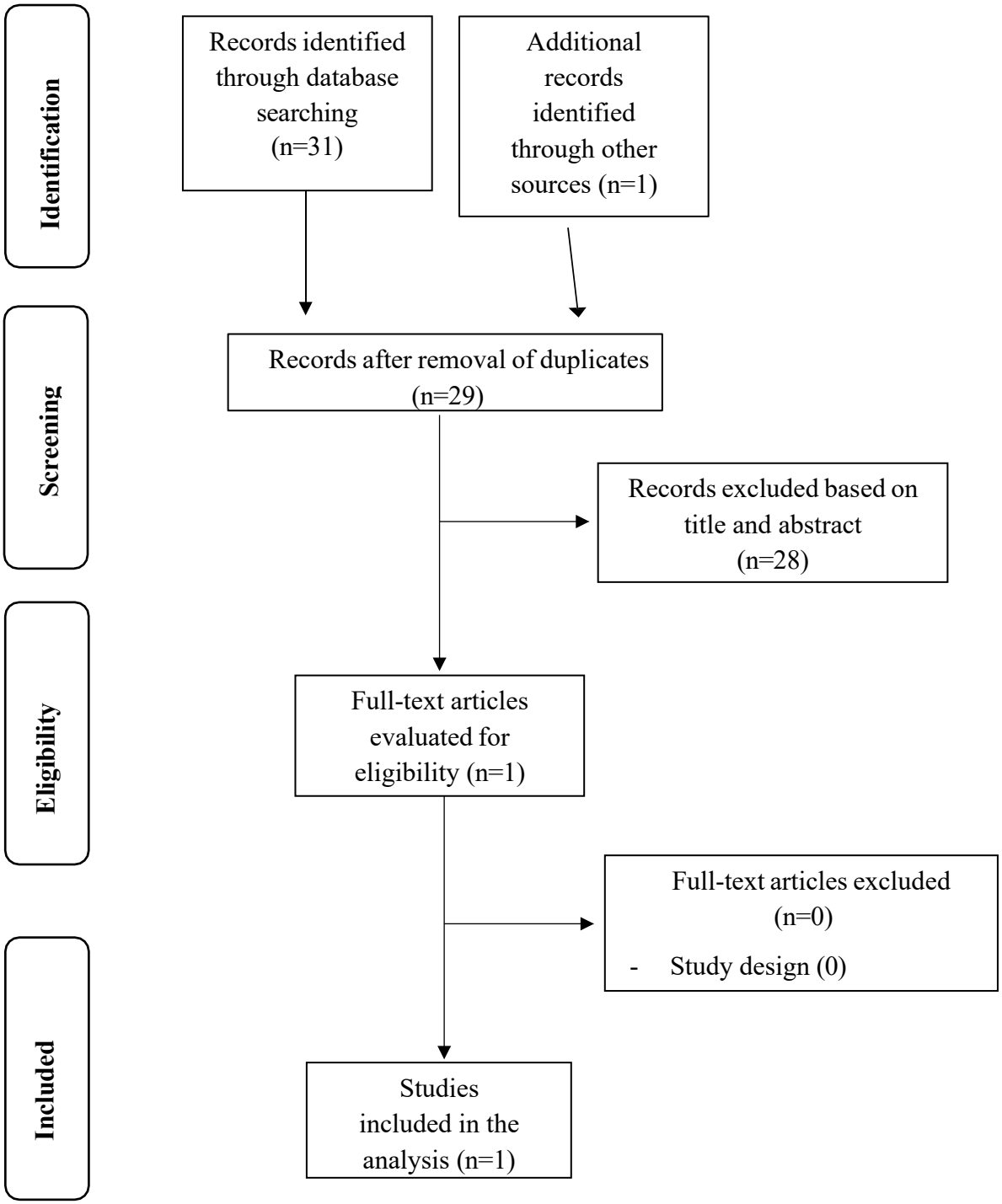
Feasibility Is the intervention feasible to implement?	
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	

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

PRISMA 2009 Flow Diagram: 14



Appendice 2: 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 3: Conflitti di interesse

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

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 e Ente di appartenenza ... Già Direttore Dipartimento Oncologico, 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);

  ……/……

- 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.
  Uncompensated Advisory Board or Steering Committee Member for Merck, J&J, Pfizer, BMS, Roche-Genentech, Ipsen;……

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.

  ...../.....

- Uncompensated Event participation with Astellas;
- Congress Travel Support from Ipsen, MSD, Congress Virtual Meeting Registration from MSD, J&J.

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 settembre 2026.....

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……Dirigente Medico……

Ente di appartenenza……Oncologia Medica 1, IFO, 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);

  ……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 24/07/2026



ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome VALENTINA

Cognome BALDAZZI

Qualifica MEDICO ONCOLOGO

Ente di appartenenza OSPEDALE SANTA MARIA ANNUNZIATA - USL TOSCANA CENTRO

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

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

  NO

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

  NO

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

  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....NO.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....NO.....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....NO.....

  .....

  .....

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

.....

NO

.....

.....

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

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

In fede Boldrini V..... Data....10/2/26.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome……Davide…….

Cognome……Bimbatti……..

Qualifica……Dirigente Medico……

Ente di appartenenza… Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova……

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.
  ……Talks or Advisory/Consultant Role: Ipsen, Astellas, Janssen, MSD, Gentili, Eisai, Bayer, MSD, BMS, Merck……

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

  ……NESSUNO……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……NESSUNO……

  ……

  ……

  …….

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

……NESSUNO……

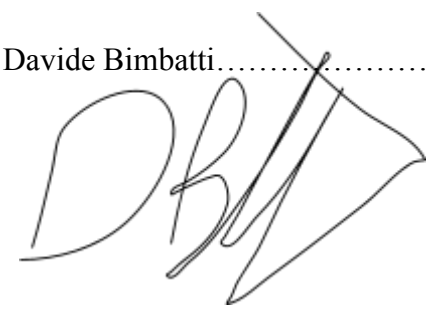
……..

……..

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

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

In fede……Davide Bimbatti…… Data……13/07/2026……..



ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome MATTEO

Cognome BRUNELLI

Qualifica MEDICO – ANATOMO PATOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI VERONA

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

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

  /

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

  /

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

  /

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ...../.....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ...../.....

  .....

  .....

  .....

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

.....

.....

...../.....

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

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

In fede. Matteo Melli.. Data... Verona.....

2/07/26

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 RADIOTERAPISTA ONCOLOGO – MEDICO ……..……

Ente di appartenenza UNIVERSTITA' DEGLI STUDI DI MODENA E 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);

  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:

Nome dell'industria: NA…….

Tipo di azione: NA…….Numero di azioni: NA

……

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.

  Partecipazione a Congressi Nazionali: ASTRA ZENECA, MSD, ROCHE, J&J, IPSEN,

  TECNOLOGIE AVANZATE

  ……

  …….

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

NESSUNO

……

……..

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

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

In fede ALESSIO BRUNI…… Data ……07/07/2026…….



AIOM ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MARIA LETIZIA .....

Cognome..... CAVANDRELLA .....

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

Ente di appartenenza..... ASL ROMA - 2 ONCOLOGIA INTERPRESIDIO 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.

  .....

  .....

  .....

Scansionato con CamScanner

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.....6/7/626

Scansionato con CamScanner

AIOM ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome ANTONIO

Cognome COSTA

Qualifica DIRETTORE UOC UROLOGIA

Ente di appartenenza ULSS 7 PEDEMONTANA VENETO

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. 25/08/16 Data.....

(dr. Antonio Calio')

cod. VI 005437 CH

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 Ferdinando…….…….

Cognome…… Colloca……..

Qualifica……Medico Chiururgo, MD, PhD, MSc……

Ente di appartenenza……Fondazione Policlinico A Gemelli 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…**23-07-2026**..

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome SERGIO

Cognome FERSINO

Qualifica MEDICO SPECIALISTA IN RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

Ente di appartenenza AOUI - VERONA

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

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

  .....

  .....

  .....

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

  .....

  .....

  .....

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

  .....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

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

.....

.....

.....

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

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

In fede..... Data.....8/7/26.....

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 Giannatempo

Qualifica Oncologo Medico

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei 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.
  Pfizer, astrazeneca, JNJ, astellas, msd, merk

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 07/07/2026

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

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……Hurle……

Qualifica…Dirigente medico……

Ente di appartenenza……Humanitas Research Hospital……

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.

  ……Medac……

  ……Fidia……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

No.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: No

- 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:

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…09/07/2026.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: *Emanuele*

Cognome: *Messina*

Qualifica: *Ricercatore a Tempo Determinato di Tipo A (RTDA)*

Ente di appartenenza: *Sapienza Università di 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);

  N.A.

- 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.

  N.A.

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

  N.A.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: *N.A*

Tipo di azione: *N.A.*

Numero di azioni: *N.A.*

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

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

  N.A.

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica:

  N.A.

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:

N.A.

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

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

In fede

Data 01 Luglio 2026

Emanuele Messina



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome FRANCO

Cognome MORELLI

Qualifica DIRETTORE F.F. U.O.C. ONCOLOGIA

Ente di appartenenza FOND. IRCCS "CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA"

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.

  ASTRA ZENECA, BMS, ASTELLAS, JOHNSON & JOHNSON

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 29/06/26

AIOM ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

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...IRCCS 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);

  ...NA.....

- 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.

  ...NA

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

Pfizer, J and J, Photocure, Janssen, Medac , Astrazeneca, Engene

Scansionato con CamScanner

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

  NA.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NA.....

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:

...NA.....

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.....Marco Moschini..... Data...29/06/2026..

Marco Moschini
Medico Chirurgo
Specialista in Urologia
C.F. MSCMRC87R19H612R

Scansionato con CamScanner

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome…ANTONELLA…….

Cognome……PELLEGRINI……..

Qualifica……DIRIGENTE BIOLOGO (già AZ. OSP. S. GIOVANNI-ADDOLORATA, Roma)

Ente di appartenenza.SOCIETÀ ITALIANA DI CITOLOGIA……

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: NO

- 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:

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…23.07.2026……..

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

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 / DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza UCSC - FONDAZIONE POLICLINICO GEMELLI

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

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

  NO

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

  NO

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

  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....NESSUNA.....

  .....

  .....

- 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 Fabrizio M Data 03/07/2016

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Daniele

Cognome Raggi

Qualifica Oncologo Medico

Ente di appartenenza The Royal Marsden Foundation Trust, London, UK

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);

  …N/A……
  ……
  ……

- 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.

  ……N/A……
  ……
  ……

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:……N/A…….

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……

  ……f

  ellowship 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, Daniele Raggi



Data 30/06/2026

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 Oncologa

Ente di appartenenza AOU 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);

  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:

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 Roma Data01/07/2026



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Giovanna

Cognome Tagliabue

Qualifica medico ricercatore

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

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

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

  nessuna

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

  nessuna

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

  nessuna

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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:

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 24 ottobre 2025.

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

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 estensore

Ente di appartenenza C.A.L.C.I.T. Comitato Autonomo Lotta Contro i Tumori Andria

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

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

  NO.....

  .....

  .....

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

  NO.....

  .....

  .....

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

  NO.....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NO.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO.....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NO.....

  .....

  .....

  .....

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

NO.....

.....

.....

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

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

In fede..... Data 23 Luglio 2026

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....FABIO.....

Cognome.....CALABRO'.....

Qualifica...DIRETTORE UOC ONCOLOGIA MEDICA 1.....

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);

  .....
  .....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.....
  ..J&J - PFIZER - ASTELLAS - MERCK.....
  .....

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.24/08/26.....

IFO Istituto Regina Elena

Dr. Fabio Calabrò

Direttore Oncologia Medica 1

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

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..DIRIGENTE MEDICO II LIVELLO - PROFESSORE ORDINARIO ANATOMIA PATOLOGICA

Ente di appartenenza...UNIVERSITÀ DI VERONA - OSPEDALE POLICLINICO DESCHIERA DEL GARDA - VERONA

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

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

  .....

  .....

  .....

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

  .....

  .....

  .....

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

  .....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

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

.....

.....

.....

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

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

In fede:..... Data.....29/06/26.....

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

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI MILANO BICOCCA

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

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

  NO

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

  NO

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

  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:…….

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

……

……

…….

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO

  ……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  SI: SPONSORIZZAZIONI DI EVENTI SCIENTIFICI DI CUI SONO STATO ORGANIZZATORE

  ……

  ……

  …….

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 Arcadi Data…..29-6-2026……..

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...TOMMASO.....

Cognome..BIZZARRO.....

Qualifica...DIRIGENTE BIOLOGO - U.O. ANATOMIA PATOLOGICA.....

Ente di appartenenza...A.U.S.L. DELLA ROMAGNA - OSPEDALE BUFALINI DI CESENA

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...6/7/2026.....

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....PAOLO.....

Cognome... GONTERO.....

Qualifica.....PROFESSORE ORDINARIO.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO.....

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.
  FERRING, PHOTOCURE, ASTRA ZENECA, PFIZER

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....NO.....

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

INTUITIVE (Finanziamento Progetto di Ricerca)

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  …FERRING, MEDAC, PFIZER, ASTRA ZENECA,

  MSD.....

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 26/08/2026

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
UROLOGIA
Prof. Paolo CONTERO

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome ANITA

Cognome ZENELI

Qualifica INFERMIERE PHD IN ONCOLOGIA MEDICA/REVISORE

Ente di appartenenza ISTITUTO ROMAGNOLO PER LO STUDIO DEI TUMORI "DINO AMADORI" IRCCS IRST

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: 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

  NESSUNO

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NESSUNO

  .....

  .....

  .....

  .....

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

NESSUNO

.....

.....

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

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

In fede. Data 23/07/26

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

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.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

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

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

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

- 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...14.01.2025..

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....CAMILLA.....

Cognome...PARRINO.....

Qualifica.....BIOSTATISTICO | METODOLOGO.....

Ente di appartenenza..ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS, MILANO

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

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

  .....

  .....

  .....

- 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 Carlotta Pace Data 29/10/2026

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome ANTONINO CARMELO

Cognome TRALONGO

Qualifica METODOLOGO , DIRIGENTE MEDICO,

Ente di appartenenza ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI, ASP DI SIRACUSA

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 17/01/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome…Veronica Andrea……

Cognome…Fittipaldo……

Qualifica…Information specialist……

Ente di appartenenza…Instituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS……

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

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

  No……

  ……

  ……

  …

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

  No……

  ……

  ……

  …

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

  No……

  ……

  ……

  …

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: 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 … Veronica D'Filippo Data 14/01/2025……..

Io sottoscritto, prof. Massimo Di Maio, 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



Prof. Massimo Di Maio
Presidente AIOM

Associazione Italiana Oncologia Medica
Via Nöe, 23 - 20133 Milano
Tel 02. 70 63 02 79 fax 02. 23 60018
www.aiom.it - segreteria: aiom.segretario@aiom.it