

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
(PDTA)**

per il tumore della Vescica

Edizione 2024



Tabella 1. Figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UO) deputate all'Accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza.

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
	Medico di Medicina Generale	Segnalazione dell'assistito e partecipazione al GOM
		Servizio civile
PRESA IN CARICO (Core Team)		Associazioni volontariato
	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologia	UOC Urologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologia	UOC Urologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Gastroenterologi	UOC Gastroenterologia
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Fisiatri	UO Medicina Riabilitativa
	Personale infermieristico	
	Infermiere stoma terapeuta	
	Farmacisti	UO Farmacia
	Personale Infermieristico e/o	Unità di Manipolazione di
	Tecnici di laboratorio medico	Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)

TUMORE DELLA VESCICA

BREVI NOTE EPIDEMIOLOGICHE

Fattori di rischio

I tumori della vescica vanno preliminarmente distinti in forme superficiali (Carcinomi in situ, Ta, T1) e forme infiltranti la tonaca muscolare ($\geq T2$). Tale distinzione, oltre che implicare diverse gestioni diagnostico-chirurgiche e cliniche, implica anche diverse modalità di registrazione da parte dei Registri Tumori. Il diverso comportamento nella registrazione dei tumori vescicali (assolutamente vincolante per le forme infiltranti, meno stringente per le forme incerte ed i CIS) determina una situazione di difficile confronto tra aree geografiche, tanto che le stime dell'Associazione Italiana Registri Tumori riferite all'insieme di tutti i tumori, sia per l'incidenza che per la sopravvivenza, vengono prodotte in duplice versione: con e senza tumori vescicali.

Più del 90% dei tumori vescicali è costituito da carcinomi uroteliali, che rappresentano il principale tumore di tutta la via escrettrice urinaria, dalla pelvi renale all'uretra.

Le neoplasie vescicali riconoscono diversi fattori di rischio, alcuni certi e altri potenziali. Tra quelli accertati il fumo di sigaretta e l'esposizione ad amine aromatiche ne rappresentano i più importanti: al tabacco sono infatti attribuiti i 2/3 circa del rischio complessivo nei maschi ed 1/3 nelle femmine; il rischio dei fumatori di contrarre questo tumore è da 4 a 5 volte quello dei non fumatori ed aumenta con la durata e l'intensità dell'esposizione al fumo nei due sessi; per contro, il rischio si riduce con la cessazione del fumo, tornando approssimativamente quello dei non fumatori dopo circa 15 anni. Le esposizioni occupazionali costituiscono un altro significativo gruppo di fattori di rischio: fin dalla fine del XIX secolo è noto l'aumento di incidenza di carcinoma uroteliale tra gli occupati nelle industrie dei coloranti derivati dall'anilina; tra i fattori di rischio occupazionali risulta dimostrato anche il ruolo causale delle amine aromatiche (benzidina, 2-naftilamina); complessivamente circa il 25% di questi tumori vescicali è attualmente attribuibile ad esposizioni lavorative. Ulteriori fattori di rischio sono stati identificati nei composti arsenicali, inquinanti l'acqua potabile e classificati tra i cancerogeni di gruppo 1 dalla IARC nel 2004 (cancerogeni certi). Tra le forme meno frequenti di carcinomi vescicali si annoverano gli adenocarcinomi e le forme squamose, queste ultime spesso in rapporto, in aree endemiche, ad infestazione da *Schistosoma haematobium*.

Il carcinoma uroteliale non è generalmente considerato tra le neoplasie a trasmissione familiare, pur in presenza di famiglie con elevata incidenza di un rischio moderatamente più alto nei parenti di primo grado. Esiste invece un documentato aumento del rischio di carcinomi uroteliali, specie a carico del tratto superiore (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale

ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

Incidenza

Il tumore della vescica rappresenta, nei maschi, la quarta neoplasia per frequenza, sia in Italia che in Campania; inoltre il tumore della vescica, è uno dei tre tumori per i quali la Campania, relativamente ai maschi, presenta tassi di incidenza più alti rispetto all'Italia, insieme all'epatocarcinoma ed al tumore del polmone, con il quale condivide il fattore di rischio legato al fumo.

La stima al 2022 in Europa¹ dei nuovi casi di tumori vescicali (tutte le forme, infiltranti, non infiltranti ed incerte) è di un ASR di 60,5 per 100.000 nei maschi e 14,1 per 100.000 nelle donne con un numero di casi atteso di 165.684 (127.640 maschi e 38.044 donne). In Italia² gli equivalenti dati stimati al 2022 indicano un ASR di 84,8 per 100.000 nei maschi e 18,5 per 100.000 donne con una stima dei casi attesi di 34.580 (27.211 maschi e 7.369 donne). In Campania² è stato rilevato, per il periodo 2014/2018, nei maschi un ASR di 88,4 per 100.000, e nelle donne un ASR di 15,6 per 100.000.

Sempre in Campania, nello stesso periodo 2014/2018, è stato rilevato un ASR di 54,3 per 100.000 dei soli tumori infiltranti nei maschi ed un ASR di 9,2 per 100.000 nelle donne. La distinzione delle diverse forme di neoplasie vescicali (infiltranti, non infiltranti ed incerte) assume un ruolo determinante nella definizione dei carichi di lavoro nell'ambito della Rete Oncologica Regionale.

Il trend temporale di incidenza in Campania² evidenzia, nel periodo 2010/2024 per tutti i tumori vescicali (infiltranti, non infiltranti ed incerti):

- un decremento nei maschi con una APC (Annual Percentage Change) di -1,4 (IC95%: -2,4; -0,3), ed un ASR stimato al 2024 di 78,8 per 100.000 con un numero di 2.207 nuovi casi annui attesi;
- un andamento stabile nelle donne, in assenza di APC (Annual Percentage Change) statisticamente significative ed un ASR al 2024 di 16,0 per 100.000 con un numero di 520 nuovi casi annui attesi.

Mortalità

La stima al 2022 dei decessi per tumori vescicali in Europa¹ è di un ASR di mortalità di 19,4 per 100.000 nei maschi e 4,4 per 100.000 nelle donne con un numero totale di decessi stimato di 52.279 (39.318 maschi e 12.961 donne). In Italia¹ gli equivalenti dati stimati al 2022 indicano un ASR di 19,8 per 100.000 nei maschi e di 4,1 per 100.000 donne con una stima totale dei decessi nel 2022 di

¹ JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013)
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

² Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

8.254 (6.373 maschi e 1.881 donne).

In Campania², nel quinquennio 2015/2019 è stato rilevato un ASR di mortalità di 24,6 per 100.000 nei maschi e 4,1 per 100.000 nelle donne.

Sopravvivenza

La sopravvivenza in Italia dei tumori della vescica³ a 5 anni dalla diagnosi è pari al 79%; in Campania si osserva una sopravvivenza più bassa di quella rilevata a livello nazionale, con una percentuale del 76.5% di pazienti sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi.

PERCORSI DIAGNOSTICO CLINICI DEI PAZIENTI RESIDENTI IN REGIONE CAMPANIA

Nel corso del 2022 sono stati trattati chirurgicamente per tumore infiltrante della vescica 460 pazienti residenti in Campania; le procedure chirurgiche cui si è fatto riferimento nelle analisi sono unicamente le procedure maggiori, quali le cistectomie, totali o parziali. Dei pazienti trattati chirurgicamente con tali procedure, 337 (73,3 % della casistica) sono stati trattati in 25 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 123 (26,7 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 40 diverse strutture extraregionali.

La notevole mobilità passiva per chirurgia delle neoplasie vescicali infiltranti, oltre alla marcata frammentazione dei percorsi di diagnosi e cura, sia a livello regionale che extraregionale, ha avuto una drastica riduzione nel 2020 (24,2% nell'anno Covid rispetto al periodo pre-Covid- triennio 2017/2019 in cui era attestata sul 32,1%) per poi però riprendere ad aumentare nel 2021 (26%) ed ancora nel 2022 con un incremento di 2,5 punti percentuali rispetto al 2020.

Tale andamento della mobilità passiva, oltre alla marcata frammentazione dei percorsi di diagnosi e cura, ne suggerisce un attento monitoraggio oltre all'attivazione di possibili meccanismi correttivi nell'ambito della Rete Oncologica regionale per meglio impattare sulla migrazione extraregionale per la chirurgia delle neoplasie vescicali infiltranti, oltre che sulla qualità dei relativi percorsi assistenziali.

La Rete Oncologica Regionale ha identificato, nel dicembre del 2023, 26 strutture regionali abilitate ad entrare in rete, in osservazione triennale 2023/2025, per la chirurgia dei tumori infiltranti della vescica.⁴

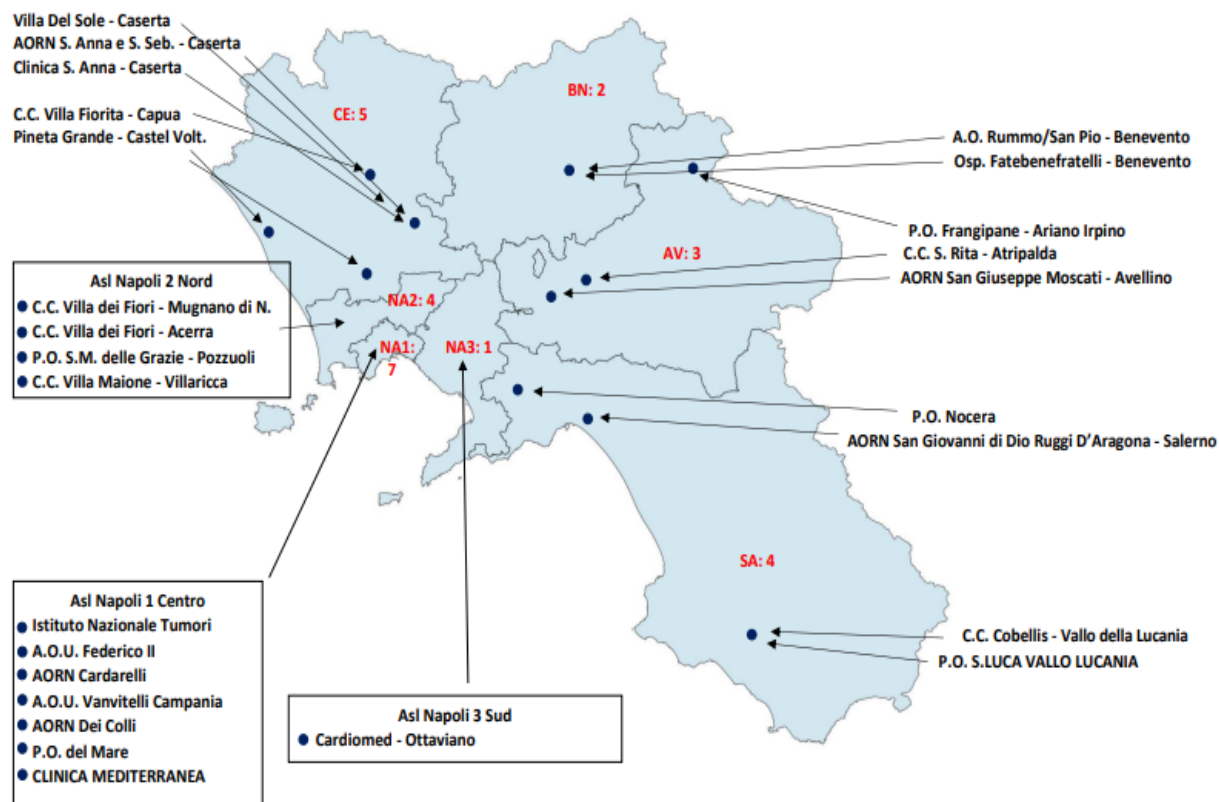
Per la distribuzione delle strutture sul territorio regionale vedi mappa sotto riportata.

³ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

⁴ Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania DGRC 477 del 04/11/2021; DGRC 798 del 29/12/2023

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Vescica

Strutture regionali abilitate ad entrare in rete in osservazione triennale 2023/2025: Nr 26



La mappa è in fase di revisione in base alla valutazione annuale del Decreto n.477 del 4 novembre 2021 attuato con Delibera 272 del 7.6.2022. Gli aggiornamenti della mappa saranno pubblicati sul sito della Rete Oncologica Campania (<https://www.reteoncologicacampana.it/>)

Percorso per segmentazione

- Percorso diagnostico/stadiativo nel caso di sospetta neoplasia vescicale
- Percorso diagnostico/terapeutico in pazienti con neoplasia vescicale non muscolo- invasiva
- Percorso diagnostico /terapeutico in pazienti con neoplasia vescicale muscolo-invasiva
- Percorso diagnostico /terapeutico in pazienti con malattia avanzata
- Follow-up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO IN CASO DI SOSPETTA NEOPLASIA VESCICALE

Nel sospetto clinico di patologia uroteliale vescicale, i pazienti afferiranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o dall'urologo di I livello, presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)]. L'invio al Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale vescicale avverrà solo per i casi accertati istologicamente.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione.

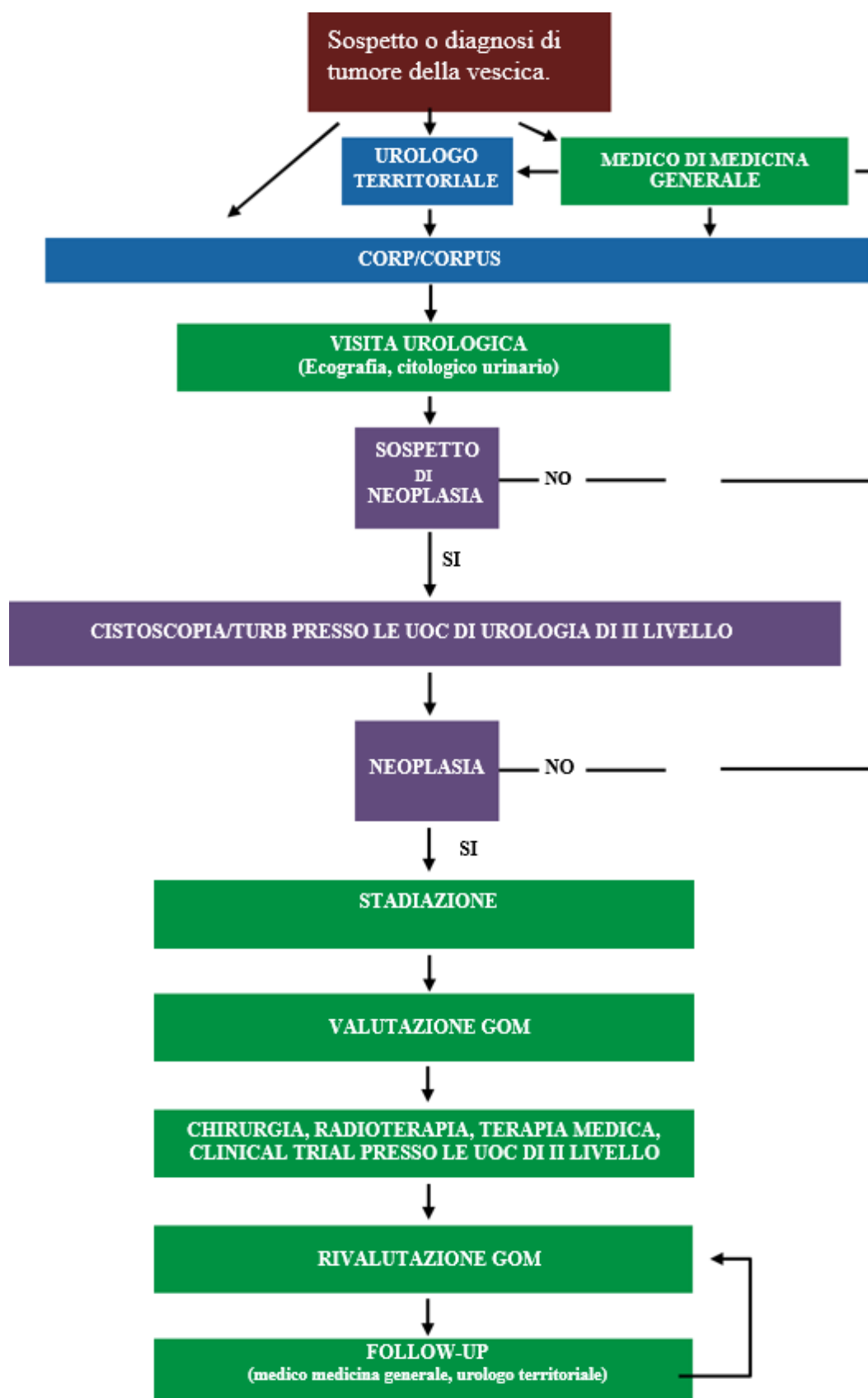
La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psico-oncologo).

L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della cistoscopia e/o della resezione transuretrale vescicale (re-TURB) se necessario (figura 1) e degli eventuali esami strumentali di stadiazione in Rete interna alla struttura oppure di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

La TURB sarà effettuata nei Centri di Urologia di II livello della rete entro 30 giorni (Tabella 1).

La terapia e il follow-up sono dettate dallo stadio di malattia, come specificato di seguito.

Figura 1: Percorso diagnostico-terapeutico globale in caso di sospetto diagnostico o diagnosi di tumore vescicale



STADIAZIONE PATOLOGICA, GRADING E SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE

Per la netta differenza in termini sia di trattamento che di prognosi la stadiazione delle neoplasie vescicali distingue fra:

- NMIBC (tumori non muscolo-infiltranti) (confinati all'epitelio di transizione (Ta e Tis) o alla sottomucosa (T1)
- MIBC (tumori muscolo infiltranti) in cui il tumore ha infiltrato o superato la tonaca muscolare (T2-T4)
- Tumori metastatici definiti dalla presenza di metastasi ai linfonodi non regionali e/o altri siti metastatici.

Classificazione TNM

La classificazione TNM 2002, è stata aggiornata nel 2009 (VIII edizione) con variazioni relative allo status linfonodale mentre nel 2017 la pubblicazione da parte dell'AJCC del TNM VIII edizione non ha comportato sostanziali modifiche (vedi Tabella 2).

La sottoclassificazione T1

In studi retrospettivi la profondità e l'estensione del tumore nella lamina propria è risultata avere valore prognostico. La più recente classificazione WHO 2022 raccomanda la distinzione in base a principi micrometrici (T1e e T1m) o isto-anatomici (T1a e T1b).

Invasione linfovaskolare (ILV)

Nei campioni di TUTB l'invasione linfovaskolare (ILV) è associata ad aumentato rischio di up-grading e a prognosi peggiore. Non è mandatori la conferma immunoistochimica.

Il Carcinoma in situ (CIS)

Il CIS è un carcinoma uroteliale intraepiteliale non invasivo. Può essere misconosciuto o diagnosticato come lesione infiammatoria alla cistoscopia se non biopsiato. Spesso è multifocale e si riscontra non solo in vescia ma nell'uretere, nella pelvi renale, nell'uretra e nei dotti prostatici. Clinicamente è classificato in:

- **Primario:** CIS isolato in assenza di precedenti o concomitanti tumori uroteliali o CIS
- **Secondario:** CIS individuato nel corso di follow-up in paziente con precedente diagnosi di NMIBC non CIS.
- **Concomitante:** CIS in presenza di qualsiasi altro tumore NMIBC.

Tabella 2. Classificazione TNM 2017 (VIII edizione)

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

N - linfonodi	
Nx	Linfonodi non valutabili
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo di una stazione endopelvica (perivescicali, otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali)
N2	Metastasi a due o più linfonodi endopelvici (periviscerali, perivescicali, otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali)
N3	Metastasi ad uno o più 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
M1a	Presenza di metastasi a distanza limitate ai linfonodi oltre l'iliaca comune
M1b	Presenza di metastasi a distanza non linfonodali

Il grading istologico nei tumori uroteliali non muscolo infiltranti (NMIBC)

Nei tumori non muscolo infiltranti, il grading istologico è classificato sia in accordo alla classificazione WHO 2004/2016/2022 che alla classificazione WHO 1975 (Tab.4).

La prima fornisce una riproducibilità leggermente migliore rispetto alla seconda.

In un vasto studio Europeo-Canadese entrambe le classificazioni sono risultate avere un forte valore prognostico per la progressione ma non per la ripresa di malattia. La combinazione di entrambe in 3 (LG/G1-G2, HG/G2, HG/G3) o 4 (LG/G1, LG/G2, HG/G2 and HG/G3) categorie è risultata essere superiore alla singola classificazione da sola; il vasto gruppo dei tumori G2 risulta suddiviso in 2 sottogruppi (LG-G2 e HG-G2) a prognosi differente.

La classificazione WHO del 2004 aggiornata poi nel 2016/2022 classifica i tumori uroteliali in:

- *PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential),*
- *Basso grado (LG low grade)*
- *Alto grado (HG High Grade)*

La classificazione WHO del 1973 classifica i tumori uroteliali in:

- *Grado 1 (G1)*
- *Grado 2 (G2)*
- *Grado 3 (G3)*

Classificazione WHO 2022

Nel 2022 è stato pubblicato l'aggiornamento della WHO per la classificazione dei tumori del sistema urinario. Gli aggiornamenti riguardano prevalentemente il grading, la definizione di neoplasia a crescita invertita, le diverse morfologie del carcinoma uroteliale e la definizione di lesioni precancerose.

L'aggiornamento propone di classificare i tumori papillari di alto grado quando la componente di alto grado è presente in più del 5% del tumore. Le neoplasie con una componente di alto grado < al 5% è definita di basso grado. Questo allo scopo di ridurre ulteriormente la variabilità inter-osservatore e migliorare la correlazione con l'outcome clinico. (vedi Tabella 3).

Per quanto riguarda la classificazione delle neoplasie non invasive, analogamente alla classificazione precedente, l'aggiornamento mantiene la definizione di PUNLMP (Papillary

Urothelial Neoplasia of Low Malignant Potential). Sottolinea invece la necessità di differenziare dalle lesioni invasive quelle a pattern di crescita invertita che includono il carcinoma uroteliale papillare non-invasivo, la neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità ed il papilloma uroteliale.

Il termine “sottotipo” sostituisce il termine “variante” che, analogamente alla terminologia usata per gli altri capitoli, viene adesso utilizzato per connotare alterazioni genomiche. Il sottotipo può presentarsi sia in forma pura che mista al carcinoma uroteliale convenzionale. È introdotto un nuovo sottotipo: il carcinoma uroteliale “tubulare e microcistico” che va distinto dal carcinoma uroteliale “nested-type”; inoltre, è stato ulteriormente caratterizzato il sottotipo carcinoma uroteliale a cellule chiare “glicogen-rich” che va distinto dall’adenocarcinoma a cellule chiare a differenziazione Mulleriana.

Infine, le lesioni precedentemente considerate precursori del carcinoma uroteliale papillare non invasivo di basso grado e denominate come “iperplasia uroteliale papillare”, sono state eliminate e vengono attualmente considerate come carcinoma uroteliale papillare non invasivo di basso grado in fase iniziale.

Tabella 3 Differenze nella definizione del *grading* tra classificazione.WHO 1973 vs 2004/2016 vs WHO 2022

WHO/AFIP 1973	WHO 2004 e WHO 2016	WHO 2022
Papilloma	Papilloma	Papilloma
TCC grado 1	PUNLMP	PUNLMP
TCC grado 1	Carcinoma uroteliale di basso grado	Carcinoma uroteliale papillare non invasivo di basso grado; Carcinoma uroteliale papillare non invasivo di basso grado con componente di alto grado <5%
TCC grado 2	Carcinoma uroteliale di basso o alto grado	
TCC grado 3	Carcinoma uroteliale di alto grado	Carcinoma uroteliale papillare non invasivo di alto grado; Carcinoma uroteliale papillare non invasivo di basso grado con componente di alto grado >5%

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA VESCICALE NON MUSCOLO INVASIVA (NMIBC)

Inquadramento diagnostico

Nel sospetto di patologia uroteliale vescicale l'indagine di prima istanza è l'ecografia che presenta un'accuratezza diagnostica del 80-95% ed una specificità molto elevata. Il sospetto ecografico viene normalmente approfondito con esame endoscopico.

L'uretrocistoscopia si esegue in genere regime ambulatoriale e con strumento flessibile. Un'accurata descrizione della posizione, dimensioni, numero e aspetto della neoplasia/e vescicale/i riscontrate così come eventuali anomalie di aspetto della mucosa vescicale devono essere riportate nel referto endoscopico

La resezione endoscopica (TURBT) ha intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. È una procedura chirurgica che si propone l'asportazione della porzione esofitica del tumore, della sua base d'impianto e dei margini circostanti la base d'impianto. Affinché l'intento stadiativo sia garantito è necessario che nel tessuto asportato in corrispondenza della base d'impianto, sia presente tessuto muscolare. Le neoplasie <1 cm possono essere rimosse "en bloc". Per neoplasie > 1 cm è consigliabile resecare e raccogliere separatamente porzione esofitica e base d'impianto che andranno inviati separatamente all'anatomo-patologo affinché quest'ultimo possa descrivere lo stato della lamina propria e della parete muscolare della vescica nel campione, essenziali per una stadiazione accurata.

Le linee guida europee raccomandano la ripetizione della TURB a 4-6 settimane in caso di TURB iniziale non completa, assenza di campionamento della tonaca muscolare (ad eccezione delle lesioni Ta di basso grado e CIS) e in caso di lesioni T1.

Poiché il carcinoma in situ (CIS) ha dimostrato di essere un fattore prognostico sfavorevole, le biopsie vescicali devono essere prelevate da ogni area sospetta quando presente o random su più punti della parete vescicale. Biopsie dell'uretra prostatica dovrebbero essere eseguite in caso di tumore del collo o del trigono vescicale o in caso citologia positiva in assenza di aree sospette.

Come procedura standard, la cistoscopia e la TURB vengono eseguite utilizzando la luce bianca (WL). Tuttavia, l'uso della sola WL può portare alla mancata identificazione di lesioni che sono presenti ma non visibili, motivo per cui si stanno sviluppando nuove tecnologie.

Diagnosi fotodinamica (PDD, cistoscopia a fluorescenza o cistoscopia a luce blu)

La diagnosi fotodinamica viene eseguita utilizzando la luce blu dopo l'instillazione intravesicale di acido 5-aminolevulinico (ALA) o acido esameminolevulinico (HAL).

Impatto sulla rilevazione del cancro della vescica

È stato confermato che la biopsia e la resezione guidate dalla fluorescenza sono più sensibili delle procedure convenzionali per la rilevazione di tumori maligni, in particolare del CIS (LE: 1a). In una revisione sistematica e in una meta-analisi, la PDD aveva una sensibilità più elevata rispetto all'endoscopia WL (luce bianca) nelle stime aggregate per le analisi sia a livello di paziente (92% vs 71%) che a livello bioptico (93% vs 65%). Un trial clinico randomizzato prospettico non ha confermato un tasso di rilevamento più elevato nei pazienti con citologia positiva nota prima della TURB. La diagnosi fotodinamica aveva una specificità inferiore rispetto all'endoscopia WL (63% vs 81%) e non aiuta a escludere il coinvolgimento prostatico. La falsa positività può essere indotta da infiammazione o TURB recente e durante i primi 3 mesi dopo l'instillazione di BCG.

Impatto sulla recidiva

È stato valutato l'effetto benefico della cistoscopia a fluorescenza ALA o HAL sul tasso di recidiva nei pazienti con TURB. Una revisione sistematica e un'analisi di 14 studi randomizzati comprendenti 2.906 pazienti, 6 dei quali utilizzavano 5-ALA e 9 HAL, ha dimostrato una diminuzione del rischio di recidiva di tumore a breve e lungo termine. Non sono state tuttavia riscontrate differenze nella progressione e nei tassi di mortalità. L'analisi ha dimostrato incoerenza tra gli studi e una potenziale suscettibilità ai bias di performance e di pubblicazione.

Una recente revisione sistematica e una meta-analisi di 12 studi clinici randomizzati (n = 2.288) ha rivelato un minor rischio di recidiva e un miglioramento del tempo alla recidiva (almeno nei primi 2 anni e possibilmente fino a 5 anni) con PDD. La ancora più recente revisione sistematica Cochrane e metaanalisi di 16 RCT (n = 4.325) ha dimostrato che la TURBT assistita da PDD può prolungare non solo la recidiva nel tempo ma anche ridurre il rischio di progressione, sebbene sia supportata solo da evidenze deboli. Questo risultato è stato confermato in una revisione sistematica e meta-analisi di 12 studi randomizzati che hanno coinvolto 2.775 pazienti. Contrariamente alle prove precedenti, uno studio clinico di fase III multicentrico del Regno Unito, ha dimostrato che la TURBT guidata da PDD non ha ridotto i tassi di recidiva, né è stata economicamente vantaggiosa rispetto alla cistoscopia WL a tre anni.

Il programma di trattamento del cancro della vescica si basa sulle caratteristiche anatomo-patologiche della biopsia in relazione all'istotipo riscontrato, al grading e all'entità di invasione delle tonache sottostanti l'urotelio.

È necessario inoltre integrare la stadiazione anatomo-patologica con ulteriori studi di imaging come la tomografia assiale computerizzata (TAC) o la risonanza magnetica nucleare (RMN). Entrambe le indagini sono in grado di valutare sia l'invasione extra-vescicale della neoplasia (T4)

che l'interessamento macroscopico del grasso perivescicale (T3b) ma non l'estensione degli stadi iniziali (T1 e T2) la cui definizione è raggiunta con la sola resezione transuretrale.

Sia l'esame TAC che RMN sono in grado di individuare i linfonodi pelvici fino a 8 millimetri e i linfonodi-addominali ≥ 1 cm nonché le metastasi a distanza.

È importante sottolineare che, a causa di interferenze da post-TURBT per reazioni peri-vescicali, l'imaging è raccomandato prima dell'esecuzione della stessa in caso di sospetto di tumore identificato dall'esame ecografico o cistoscopico.

L'esame PET-FDG è in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi o di lesioni sospette, tramite la captazione del radiofarmaco, se interessati dalla malattia. Le evidenze attuali tuttavia non sono ancora sufficienti per considerare l'esame PET-FDG un'indagine di routine nella pratica clinica.

La tab. 5 e 6 riassumono rispettivamente le tempistiche e l'appropriatezza degli esami di stadiazione per il tumore della vescica non muscolo-infiltrante.

Tabella 4. Tempistiche dell'iter diagnostico

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Ematuria con fattori di rischio per neoplasia vescicale (fumo, età, sesso, esposizione lavorativa)	Citologia urinaria	1-7 giorni
Citologia urinaria positiva per cellule neoplastiche	Ecografia addome completo	1-7 giorni
Lesione vescicale diagnosticata all'esame endoscopico	Ecografia addome completo TURB	1-7 giorni 30 giorni

Tabella 5. Esami per la diagnosi e la stadiazione del tumore della vescica non muscolo infiltrante

Tipologia di esame	Appropriatezza
Es. citologico del sedimento urinario su 3 campioni	Appropriata
Cistoscopia	Appropriata
Ecografia addome e pelvi	Appropriata
URO-TAC	Appropriata
TAC addome con e senza m.d.c	Appropriata in casi selezionati
RMN pelvi con e senza m.d.c	Appropriata in casi selezionati
TAC Torace con e senza m.d.c.	Appropriata in casi selezionati

Classificazione e gruppi prognostici

Per il trattamento dei pazienti affetti da NMIBC, è raccomandata la stratificazione dei pazienti in categorie di rischio basate sulla probabilità di progressione a malattia muscolo invasiva.

Sia l'EAU che l'EORTC hanno sviluppato uno *Scoring System* di progressione basato su fattori prognostici e predittivi, deducibili all'atto della TURB, da cui è derivata la classificazione in categorie.

Per lo Scoring System, l'EAU considera entrambi i sistemi di classificazione di grading istologico (WHO 1975 e WHO 2016/2024); l'EORTC, la classificazione WHO 1975.

Quest'anno l'EAU ha proposto un aggiornamento delle categorie di rischio inserendo entrambi i sistemi di classificazione di grading istologico (WHO 1975 e WHO2004/2016) e aggiungendo fattori di rischio addizionali. (Tab.7).

Per il calcolo delle categorie di rischio è da utilizzare uno solo dei sistemi di classificazione di grading istologico. Se entrambi sono presenti è raccomandato l'utilizzo del sistema WHO 1975 con valore prognostico migliore.

Fattori di rischio addizionali sono: età>70; multipli tumori papillari, diametro del tumore >3 cm.

Tabella 6. Nuova classificazione EAU in categorie di rischio della malattia non muscolo invasiva

Gruppi di rischio	Caratteristiche
Tumori a basso rischio	Primo riscontro, lesione unica, Ta/T1, LG/G1, diametro <3 cm, assenza di carcinoma in situ (CIS) in pazienti ≤70 anni Primo riscontro, lesione unica, Ta, LG/G1, diametro <3, assenza di carcinoma in situ (CIS) con non più di UNO fattore di rischio addizionale.
Tumori a rischio intermedio	Tumori senza CIS non ascrivibili alle altre categorie di rischio
Tumori ad alto rischio	Tutti i T1 HG/G3 senza CIS, ad eccezione di quelli inclusi nel gruppo ad altissimo rischio Tutti i CIS, ad eccezione di quelli inclusi nel gruppo ad altissimo rischio Stadio, grading con fattori di rischio addizionali Ta LG/G2 senza CIS con tutti e 3 i fattori di rischio addizionali Ta HG/G3 o T1 LG senza CIS con almeno 2 fattori di rischio addizionali T1G2 senza CIS con almeno 1 fattore di rischio addizionale
Tumori ad altissimo rischio	Stadio, grading con fattori di rischio addizionali Ta HG/G3 + CIS con tutti e 3 i fattori di rischio addizionali T1G2 + CIS con almeno 2 almeno 2 fattori di rischio addizionali T1HG/G3 + CIS con almeno 1 fattore di rischio addizionale T1 HG/G3 senza CIS con tutti e 3 i fattori di rischio addizionali CIS in uretra prostatica Varianti istologiche poco frequenti LVI (Infiltrazione degli spazi linfovascolari)

Strategia terapeutica

La TURBT è il trattamento di scelta per il tumore della vescica non muscolo invasivo (NMIBC) seguita da instillazioni endovesicali in base alla stratificazione del rischio.

Il trattamento endovesicale ha lo scopo di completare l'eradicazione della neoplasia effettuata mediante TURBT, allungare l'intervallo libero tra TURBT e recidive e prevenire la progressione per stadio e grading.

La scelta della terapia endovesicale a scopo adiuvante alla resezione endoscopica, è correlata alla categoria di rischio di appartenenza (Tab 7)

Il ridotto numero di progressioni in neoplasie a basso grado ha permesso di introdurre forme di terapie personalizzate, supportate da molti esperti nonostante evidenze cliniche di basso livello.

Per esempio, fra le neoplasie appartenenti alla categoria a basso rischio di aspetto papillifero, < 1 cm, a piccola base d'impianto e citologia negativa può essere considerata una sorveglianza con citologia urinaria periodica (3-6 mesi) con cistoscopia periodica (3-6 mesi). Questo tipo di sorveglianza assume particolare significato in caso di pazienti anziani, con comorbidità, in trattamento con anticoagulanti e ad alto rischio di stress chirurgico.

Le tabelle 7 e 8 indicano l'iter terapeutico di una neoplasia non muscolo invasiva alla prima diagnosi (post TURB) e alla recidiva.

Trattamento della malattia a basso rischio

Nel paziente a basso rischio si raccomanda instillazione di chemioterapia endovesicale entro 6 ore con Mitomicina C o Epirubicina o Doxorubicina.

Trattamento della malattia a rischio intermedio

Il paziente a rischio intermedio ha un rischio relativo di progressione basso (7.4 - 8.5%) dopo 10 anni secondo lo scoring model EAU. In questi pazienti è indicata la chemioterapia di induzione con o senza mantenimento per 1 anno.

Un anno di instillazioni con BCG (induzione più mantenimento a 3,6 e 12 mesi) è un'opzione alternativa. La scelta è basata sul rischio individuale di ripresa e di progressione così come sugli effetti collaterali di ciascun trattamento.

Trattamento della malattia ad alto rischio

I pazienti di questo gruppo hanno un alto rischio di progressione (14% dopo 10 anni secondo lo scoring model EAU). In questo gruppo è raccomandato un regime di trattamento con BCG intravesicale della durata di 1-3 anni. Il trattamento prevede un regime di induzione con

instillazioni settimanali per 6 settimane seguite da ulteriori somministrazioni a 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi.

Trattamento della malattia ad altissimo rischio

I pazienti di questo gruppo hanno un rischio di progressioni del 53.1 e 58.6 dopo 10 anni secondo lo scoring model EAU. La chirurgia è raccomandata dopo discussione con il paziente. Se la chirurgia è controindicata o rifiutata, è raccomandata l'instillazione endovesicale di BCG per 3 anni (6 settimane seguite da ulteriori somministrazioni a 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi).

Il fallimento del trattamento con BCG secondo criteri europei identifica 4 sottogruppi di pazienti ad altissimo rischio in cui va considerata la cistectomia radicale:

- BCG-refrattari: persistenza di malattia di alto grado dopo 6 mesi di trattamento o progressione di malattia dopo 3 mesi di induzione
- BCG-recidivanti: recidiva di malattia di alto grado dopo risposta completa a 6 mesi di trattamento
- BCG-intolleranti: persistenza di malattia dopo discontinuazione del trattamento per intolleranza al BCG
- BCG-non responsivi: combinazione di refrattarietà e recidiva entro 6 mesi dall'ultima instillazione di BCG

Tabella 7. Terapia della malattia non muscolo invasiva alla prima diagnosi

Categoria di rischio	Approccio terapeutico	Tempi previsti di accesso
Tumori a basso rischio	Singola instillazione immediata di chemioterapia (entro 6 h dalla TURBT) con MMC o EPI o DOXO	
Tumori a rischio intermedio	Chemioterapia di induzione con o senza mantenimento per 1 anno. Instillazioni con BCG per 1 anno è un'alternativa.	Entro 30 giorni dall'intervento
Tumori ad alto rischio	Instillazioni endovesicali di BCG con schema di induzione e mantenimento per 1-3 anni	Entro 30 giorni dall'intervento
Tumori ad altissimo rischio	considerare cistectomia radicale. Se controindicazioni o rifiuto, instillazioni endovesicali di BCG per 3 anni o	Entro 30 giorni
Fallimento di BCG	E' raccomandata una cistectomia radicale o arruolamento in trials clinici	Entro 30 giorni

Tabella 8. Iter terapeutico post TURB della malattia non muscolo-invasiva recidivata

Condizione	Procedure	Tempi previsti di accesso
Recidiva dopo chemioterapia endovesicale	Chemioterapia endovesicale (se recidiva dopo 1 anno) BCG endovesicale (se recidiva < 1 anno)	Entro 30 giorni
Recidiva entro 1 anno dal BCG endovesicale	Cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Recidiva di basso grado dopo BCG endovesicale	Chemioterapia endovesicale oppure BCG endovesicale	Entro 30 giorni

Tabella 9. Follow-up della malattia non muscolo-invasiva

Procedura	Periodicità
Cistoscopia	1) Malattia non muscolo-invasiva a basso rischio: cistoscopia a 3 mesi dalla TURB. Se negativa cistoscopia dopo 9 mesi, quindi ogni anno per i successivi 5 anni 2) Malattia non muscolo-invasiva ad alto rischio: cistoscopia a 3 mesi dalla TURB. Se negativa, cistoscopia ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi il terzo e poi ogni 6 mesi fino al quinto anno e successivamente a cadenza annuale. 3) Malattia non muscolo-invasiva a rischio intermedio: prima cistoscopia a 3 mesi, poi follow-up da adattare in maniera intermedia tra le due precedenti categorie di rischio sulla base dei fattori di rischio.
Esame citologico urinario + esame	Ogni 3-6 mesi per i primi due anni poi: Basso rischio: ogni 9 mesi fino al 5° anno Alto rischio: ogni 6 mesi fino al 5° anno, ogni 12 mesi fino al 10° anno Rischio intermedio: comportamento intermedio fra le due precedenti sulla base dei fattori di rischio.
TC addome inferiore con mdc o RMN	Sono sconsigliati in assenza di indicazioni cliniche.

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA VESCICALE MUSCOLO INVASIVA

Alla diagnosi circa il 30% dei tumori vescicali è muscolo infiltrante. Tra i pazienti trattati con cistectomia radicale il 57% ha malattia muscolo infiltrante già alla diagnosi mentre il 43% si presenta alla diagnosi con malattia non muscolo infiltrante che successivamente progredisce a malattia muscolo infiltrante nonostante i trattamenti effettuati per preservare la vescica. Il 25% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale presenta malattia metastatica ai linfonodi al momento della chirurgia, mentre si ritiene che 1/3 dei casi con tumore vescicale infiltrante, abbia metastasi non visibili al momento del trattamento del tumore primitivo.

Circa il 50% dei pazienti trattati con cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante, sviluppa ripresa di malattia locale o a distanza mentre il 10-15% dei pazienti si presenta con malattia metastatica all'esordio.

È importante che nella presa in carico del paziente con chirurgia demolitiva il core team del GOM si avvalga del contributo dello psico-oncologo e dell'infermiere stomaterapista.

Inquadramento diagnostico

Alla diagnosi di malattia muscolo-invasiva eseguita mediante TURB, segue la stadiazione della stessa che prevede l'esecuzione di un esame TAC addome e pelvi con e senza mezzo di contrasto. In caso di sospetto di lesioni extraddominali (encefaliche, scheletriche, toraciche), il GOM valuterà la necessità di effettuare ulteriori indagini diagnostiche di approfondimento.

Per i pazienti con malattia metastatica, si rende indispensabile la valutazione con esame TAC torace, addome e pelvi con e senza m.d.c. e scintigrafia ossea. Ulteriori approfondimenti diagnostici saranno indicati a seconda delle necessità. Ad esempio l'esame RMN può ritenersi necessario in caso di approfondimenti diagnostici del distretto encefalico o della pelvi o del fegato od in caso di controindicazione all'esame TAC.

Le evidenze attuali non sono ancora sufficienti per considerare l'esame PET-FDG un'indagine di routine nella stadiazione clinica. Nel sottogruppo di pazienti con stadiazione clinica linfonodale con TC negativa la PET FDG ha dimostrato di predire con efficacia il coinvolgimento patologico linfonodale. Tuttavia, l'esame è meno accurato rispetto alla TC nel predire l'impegno patologico neoplastico linfonodale a livello delle stazioni linfonodali sacrali e nelle varianti istologiche meno comuni rispetto al carcinoma uroteliale puro.

Le tabelle 10 e 11 riassumono rispettivamente gli esami di stadiazione e la loro appropriatezza per il tumore della vescica muscolo-infiltrante.

Tabella 10. Stadiazione della malattia muscolo-invasiva

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Diagnosi istologica di tumore della vescica muscolo infiltrante	TAC torace/addome/pelvi con e senza m.d.c	Entro 15 giorni
	Scintigrafia ossea	Entro 15 giorni
	PET-TC total body con FDG in caso di elementi dubbi all'esame TAC	Entro 15 giorni

Tabella 11. Esami di stadiazione del tumore della vescica muscolo infiltrante e loro appropriatezza

Tipologia di esame	Appropriatezza
URO-TAC	Appropriata
TAC addome con e senza m.d.c	Appropriata
RMN pelvi con e senza m.d.c	Appropriata
TAC Torace con e senza m.d.c.	Appropriata
Scintigrafia ossea	Appropriata in casi selezionati
18 PET-FDG	Appropriata in casi selezionati

Strategia terapeutica

Chirurgia

La cistectomia radicale (RC) con linfadenectomia estesa è generalmente considerato il trattamento standard per la malattia muscolo-invasiva con una sopravvivenza libera da progressione che oscilla tra il 66 al 68% ed una sopravvivenza a 5 anni che oscilla dal 50% al 60%. La linfadenectomia *super extended* (fino alla origine della mesenterica inferiore) dimostrerebbe un beneficio di sopravvivenza rispetto alla linfadenectomia standard (sino alla biforcazione iliaca), sebbene le evidenze non siano solide.

Nei pazienti per i quali non è stata possibile la ricostruzione co neo-vescia, diviene importante la riabilitazione ed in particolare il ruolo dell'infermiere stoma terapeuta, il professionista che segue tutte le fasi del nursing, attraverso specifici interventi di prevenzione, cura, riabilitazione ed educazione.

Chemioterapia neoadiuvante

La sopravvivenza libera da recidiva dopo cistectomia radicale è pari al 68% a 5 anni con una sopravvivenza globale che non supera il 50- 60%; inoltre il 25% dei pazienti con malattia muscolo-infiltrante presenta in realtà una malattia micrometastatica al momento della diagnosi.

Negli ultimi anni sono state condotte diverse metanalisi con risultati non concordanti. Ad esempio, nel 2018 è stata condotta una revisione sistematica e metanalisi da Yu C, che ha analizzato 13 studi per un totale di 2174 pazienti. In termini di efficacia è risultato un trend a favore delle combinazioni GC in termini di risposta patologica completa seppur ai limiti della significatività statistica (OR= 1.37; 95% CI, 1.01–1.87) con nessuna differenza per quanto riguarda gli outcomes a lungo termine. Il dato è da interpretare con attenzione in quanto i risultati si basano prevalentemente su studi retrospettivi osservazionali. Dal punto di vista del profilo di tollerabilità è stata osservata una riduzione del rischio di eventi avversi di grado 3-4 a favore delle combinazioni GC (neutropenia OR 0.66; 95% CI, 0.44–0.99, mucosite OR 0.05; 95% CI, 0.01–0.17 e neutropenia febbrile OR 0.20; 95% CI, 0.06–0.67) con trend inverso nel caso della trombocitopenia.

Un'altra meta-analisi di 11 studi randomizzati con complessivi 3005 pazienti esaminati, ha mostrato un incremento del 5% di OS a 5 anni e del 9% in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 5 anni rispetto alla sola chirurgia.

Di recente, Lo studio VESPER ha confrontato gli schemi chemioterapici MVAC dose-dense e Cisplatino-Gemcitabina nei setting neoadiuvante. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti trattati con 6 cicli di dd-MVAC è risultata incrementata rispetto ai 4 cicli di GC (66% vs 57%) con

riduzione del rischio di circa il 30%.

In base alle evidenze disponibili, le linee guida attuali indicano, nei pazienti con malattia muscolo-infiltrante (cT2-T4, N0/N+, M0) la chemioterapia neoadiuvante a base di Cisplatino, che ha mostrato dai dati delle metanalisi, un beneficio in termini di sopravvivenza globale (riduzione del rischio di morte del 18% ed incremento della OS a 5 anni dell'8%).

Tuttavia circa il 50% dei pazienti affetti da malattia muscolo infiltrante risulta ineleggibile il Cisplatino (cisplatino-unfit) secondo i criteri di Galsky. La maggior parte di tali pazienti infatti ha una clearance della creatinina <60 ml/m². Per i pazienti con clearance tra i 60 e 40 ml/m² è raccomandata il cisplatino in split dose (35 mg/m² in 2 giorni separati). In caso di pazienti platino unfit, la chirurgia è la principale indicazione.

In ogni caso, qualora possibile, andrebbe sempre considerata la possibilità di un trattamento chemioterapico neoadiuvante a base di Cisplatino. Il trattamento con Carboplatino non ha mostrato vantaggio nel setting neoadiuvante (Tab 13).

Di recente importanti risultati sono stati mostrati dal Pembrolizumab in neoadiuvante. Lo studio PURE-1 ha mostrato il 37% di risposte patologiche complete nei pazienti sottoposti a cistectomia dopo terapia neoadiuvante con Pembrolizumab. Il beneficio è stato riscontrato maggiormente nei pazienti con elevata espressione di PDL-1 e negli istotipi squamosi variante linfocitoma-like. L'indicazione ancora non è presente in RCP.

Chemioterapia adiuvante

Il ruolo della chemioterapia adiuvante in pazienti sottoposti a cistectomia radicale per tumore della vescica pT3-pT4 e/o N+ è ancora oggetto di discussione.

Una meta-analisi aggiornata di nove studi randomizzati con 945 pazienti esaminati (livello di evidenza debole), ha provato un beneficio in OS e in DFS tra coloro che hanno ricevuto chemioterapia a base di cisplatino. Il beneficio in DFS è risultato evidente tra i pazienti con T4 G3 e con coinvolgimento linfonodale.

È probabile che i pazienti ad alto rischio, come quelli con la malattia extra-vescicale e / o linfonodi positivi non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, beneficino maggiormente della chemioterapia adiuvante. Tuttavia allo stato attuale la chemioterapia adiuvante a base di Cisplatino può essere presa in considerazione nei pazienti con carcinoma della vescica pT3-pT4 pN+, se non precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante (Tab 13).

Discorso analogo è da fare per il trattamento radioterapico adiuvante, ad oggi tale trattamento è proponibile ai pazienti con un alto rischio di recidiva linfonodale o pelvica ($\geq$ pT3; margini positivi e pN1 o <10 linfonodi asportati), valutando caso per caso le problematiche relative all'

irradiazione della neovescica a livello pelvico.

Di recente importanti risultati sono stati mostrati dallo studio CheckMate 274 che ha valutato il Nivolumab dopo chirurgia nei pazienti ad alto rischio, ineleggibili al cisplatino o che rifiutavano la chemioterapia adiuvante a base di cisplatino. Il Nivolumab ha mostrato una PFS statisticamente significativa nella popolazione in studio ed in particolare nei pazienti con PD-L1 $\geq$ 1%. La Determina AIFA 31 luglio 2023, pubblicata in GU n.186 del 10 agosto 2023, definisce la non rimborsabilità per l'indicazione in RCP: "OPDIVO in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma uroteliale muscolo invasivo (MIUC) con espressione tumorale del PD-L1 $\geq$ 1%, che sono ad alto rischio di recidiva dopo resezione del MIUC".

La terapia trimodale

Nel trattamento conservativo della neoplasia vescicale, il trattamento trimodale (TURBT, radioterapia, chemioterapia) viene generalmente riservato ai pazienti che rifiutano la cistectomia, a quelli unfit alla chirurgia per comorbidità e a quelli che hanno malattia non resecabile. Tale approccio prevede una TURB massimale come fase iniziale seguita da radio e chemioterapia concomitante (Tab 13).

La TURB massimale ha dimostrato un notevole impatto sulla sopravvivenza: 767% di OS e 57.8% di PFS. La completa resezione endoscopica del tumore (confermata da una biopsia negativa sul letto tumorale) è una procedura aggressiva e non priva di complicanze.

L'associazione di TURBT, radioterapia e chemioterapia consente una percentuale di risposte del 65-85% nettamente superiore a ciascuna modalità singola e percentuali di sopravvivenza del 50-82%, Diverse evidenze hanno ulteriormente validato l'approccio trimodale evidenziando la non inferiorità rispetto alla cistectomia radicale.

Tabella 12. Strategia terapeutica della malattia muscolo-invasiva

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Malattia muscolo-infiltrante (cT2-cT4 N0M0, N+M0)	Chemioterapia neoadiuvante (a base di cisplatino) alla cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Stadio yT3-yT4 N0/N+ dopo cistectomia radicale	Prendere in considerazione eventuale chemioterapia adiuvante a base di cisplatino o arruolamento del paziente in studi clinici specie per i pazienti unfit al cisplatino	Entro 45 giorni post-intervento
Controindicazioni alla cistectomia o rifiuto del paziente	Terapia trimodale	30 giorni

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA

Terapia di Prima linea

Pazienti platino “fit”

Circa il 50% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante, sviluppa ripresa di malattia locale o a distanza, il 10-15% circa dei pazienti si presenta invece con malattia metastatica all'esordio.

Lo standard attualmente per il trattamento della malattia uroteliale metastatica è rappresentato da schemi di chemioterapia contenenti cisplatino che risultano in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 13-16 mesi,

Il trattamento di prima linea per pazienti fit al Cisplatino prevede schemi come GC (Cisplatino + Gemcitabina), M-VAC (Metrotexate, Vinblastina, Doxorubicina e Cisplatino) o HD-MVAC. L'associazione GC, a parità di efficacia, è risultata associata ad una minore tossicità con una mediana di sopravvivenza di 14 mesi e ad un tasso di risposte obiettive di 49%.

Pazienti Platino “unfit”

Circa un terzo dei pazienti con malattia metastatica risulta unfit per Cisplatino per patologie cardiovascolari concomitanti, insufficienza renale, età avanzata (over 80 anni) e problemi neurologici.

La maggior parte dei pazienti risultano ineleggibili al Cisplatino per inadeguata funzionalità renale (GFR <60 mL/min) e/o per scaduto PS ECOG (>1) secondo i criteri di Galsky.

Per i pazienti ineleggibili al Cisplatino e con una moderata funzionalità renale (GFR 30–60 mL/min) il Carboplatino è l'opzione migliore, meglio tollerato rispetto ai regimi con il Cisplatino anche se storicamente inferiore (sopravvivenza di 8-12 mesi).

Nei pazienti con funzionalità renale al limite o lievemente inferiore al normale, può essere considerata la somministrazione di Cisplatino in split dose (ad esempio 35 mg/m² giorno 1, 8 ogni 21 giorni).

Sia il Pembrolizumab (anti-PD-1 agent) che l'Atezolizumab, (anti-PD-L1 agent) sono stati approvati sulla base di studi di fase II dalla FDA, per il trattamento di prima linea dei pazienti con malattia metastatica, unfit al cisplatino sulla base degli incoraggianti risultati mostrati, sia in termini di risposte obiettive (23-29% di ORR e 105 di RC) che di migliore tollerabilità. Tuttavia sia un più lungo follow-up degli studi registrativi, sia gli studi di fase III di confronto della immunoterapia versus la combinazione chemio-immunoterapia, hanno mostrato un vantaggio

solo nei casi ad elevata espressione di PD-1/PDL-1.

Pertanto la FDA e l'EMA avevano ristretto l'indicazione del Pembrolizumab e dell'Atezolizumab ai pazienti in prima linea con tumore uroteliale metastatico cis-ineleggibili ma con elevata espressione di PDL-1 (CPS ≥ 10) per il Pembrolizumab e (IC 2/3) per Atezolizumab). In seguito ai risultati negativi dello studio di fase 3 con Atezolizumab vs chemioterapia, l'indicazione per l'Atezolizumab questo ICI è stata ritirata.

In Italia attualmente il Pembrolizumab non è rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale.

Lo studio randomizzato di fase III EV-302/KEYNOTE A-39, i cui dati sono stati presentati all'ESMO 2023, ha dimostrato, nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato in prima linea non precedentemente trattati, la superiorità del trattamento con Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (EV + P) in termini di sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia a base di Platino + Gemcitabina (mOS 31.5m vs 16.1m). Tuttavia, attualmente la combinazione è in attesa di approvazione da parte di EMA ed AIFA.

Terapia di mantenimento

La sopravvivenza dei pazienti con malattia metastatica dopo terapia di prima linea, varia tra i 14-15 mesi per la chemioterapia con Cisplatino e tra i 9-10 mesi per la terapia con il Carbopaltino. Solo il 5% dei pazienti metastatici alla diagnosi, vive più di 5 anni.

Nel gennaio 2021, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) facendo seguita alla FDA, approva l'indicazione di Avelumab in monoterapia nel trattamento di mantenimento in prima linea dei pazienti adulti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, liberi da progressione dopo 4-6 cicli di chemioterapia a base di platino. L'approvazione è basata sui risultati dello studio clinico di Fase III JAVELIN Bladder 100, i cui dati sono stati pubblicati a settembre 2020. Lo studio ha mostrato come l'Avelumab + BSC ottenga un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale (OS) vs la sola BSC, in tutti i pazienti randomizzati (hazard ratio [HR] 0.69; 95% intervalli di confidenza [CI] 0.56, 0.86; $p = 0.0005$). La OS mediana con Avelumab plus BSC vs sola BSC è risultata essere di 21.4 vs 14.3 mesi, rispettivamente. Inoltre, il prolungamento di sopravvivenza è risultato maggiore nei pazienti con tumori PD-L1 positivi (HR 0.56; 95% CI 0.40, 0.79; $p = 0.0003$). Dal 2021 Avelumab è approvato e rimborsato in Italia per questa indicazione.

Terapia di seconda linea e successive

Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab, Avelumab e Durvalumab hanno tutti dimostrato di essere attivi nel carcinoma uroteliale metastatico, dopo terapia a base di Platino, indipendentemente dall'espressione di PDL1.

Tuttavia solo il Pembrolizumab ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa, in

termini di efficacia e di tossicità rispetto alla chemioterapia di seconda linea. Ad un follow up mediano di 2 anni, la OS è stata del 27% dei pazienti con il Pembrolizumab verso il 14.3% per i 3 bracci con chemioterapia e di 10.3 mesi rispetto ai 7.4 mesi del braccio di controllo. Il beneficio in OS rispetto alla chemioterapia, è stato riportato in tutti i sottogruppi esaminati compresi i pazienti con metastasi viscerali e qualunque livello di espressione per PD-L1. L'HR riportato è stato per Pembrolizumab di 0.69 (0.51-0.94) rispetto alla Vinflunina e di 0.76 (0.5-1.05) verso entrambi i Taxani.

Il farmaco è stato approvato anche in Italia ed è rimborsabile come trattamento di seconda linea dopo chemioterapia a base di platino nei pazienti con neoplasia uroteliale metastatica o localmente avanzata.

Enfortumab Vedotin è un anticorpo monoclonale anti-nectina4 coniugato con una citotossina onometil auristatina E (MMAE), inibitore della polimerizzazione dei microtubuli. La sua attività ed efficacia è stata dimostrata in termini di risposte obbiettive (ORR), PFS e OS in uno studio multicentrico randomizzato di fase III (EV-301) in pazienti sottoposti a chemioterapia a base di sali di platino ed immunoterapia. Dopo un follow-up di 23.75 mesi, la mOS è risultata di 12.91 mesi 95% contro .8.94 mesi della chemioterapia (HR 0.704 IC al 95: 0.581-0.852, 1-sidedP= 0.00015). Le tossicità maggiormente riportate con Enfortumab sono state prevalentemente neurologiche periferiche, cutanee e dismetaboliche: iperglicemia. La percentuale di eventi avversi correlati al trattamento (TRAEs; 93.9% vs 91.8%), compresi i TRAEs seri (22.6% vs 23.4%), è risultata simile tra braccio sperimentale e chemioterapia con il 50% di TRAEs di grado ≥ 3 in entrambi i gruppi.

Sulla base di questi dati, nell' aprile 2022 l'EMA approva Enfortumab Vedotin in pazienti adulti con cancro uroteliale (UC) localmente avanzato o metastatico che hanno precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente platino e un inibitore del recettore di morte programmata 1 o un inibitore del ligando di morte programmata 1.

Da settembre 2022 Enfortumab Vedotin è approvato e rimborsato dal SSN in questa indicazione. Inoltre, lo studio randomizzato di fase III EV-302/KEYNOTE A-39, i cui dati sono stati presentati all'ESMO 2023, ha dimostrato, nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato in prima linea non precedentemente trattati, la superiorità del trattamento con Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (EV + P) in termini di sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia a base di Platino + Gemcitabina (mOS 31.5m vs 16.1m). Tuttavia, attualmente la combinazione è in attesa di approvazione da parte di EMA ed AIFA.

In Italia, il trattamento della malattia uroteliale metastatica dopo progressione ad Enfortumab Vedotin, non è chiaramente codificata da precise linee guida.

La Vinflunina, alcaloide della vinca di terza generazione aveva mostrato in seconda linea a confronto con la miglior terapia di supporto, tassi di risposte del 18%, un controllo di malattia nel 67% dei pazienti ed una mediana di sopravvivenza di 6.9 vs 4.3 mesi con percentuali di tossicità accettabili

Altri farmaci (Paclitaxel, Docetaxel, Oxaliplatino, Gemcitabina) avevano dimostrato una modesta efficacia e attività con tassi di risposta obiettiva compresi tra 0% ed il 30% in seconda/terza linea. Circa il 30% dei tumori uroteliali presenta alterazioni dei geni FGFR, in particolare mutazioni somatiche di FGFR3 o amplificazioni di FGFR1. Per tale motivo, lo studio THOR ha valutato il trattamento con l'inibitore pan-FGFR Erdafitinib in pazienti con carcinoma uroteliale pretrattati con chemioterapia ed immunoterapia. Lo studio ha confrontato Erdafitinib vs chemioterapia a base di Docetaxel o Vinflunina, mostrando un vantaggio statisticamente significativo in termini di mPFS del trattamento con Erdafitinib rispetto alla chemioterapia (5.6 mesi vs 2.7 mesi). Per tale motivo, la valutazione di alterazioni genetiche dei geni FGFR va considerata nei pazienti che hanno già ricevuto precedenti linee di terapia.

Tabella 13. Strategia terapeutica per la malattia metastatica

Stadio	Trattamento
Malattia metastatica I linea	Chemioterapia con schemi a base di cisplatino
	(Carboplatino in caso di pazienti "unfit" per cisplatino)
Malattia metastatica I linea mantenimento	Avelumab
Malattia metastatica II linea	Re-trattamento con cisplatino/carboplatino se ben tollerato e se progressione oltre i 12 mesi dal precedente trattamento.
	Pembrolizumab o in caso di controindicazioni
	Vinflunina/Taxani/Arruolamento in studi clinici
Malattia metastatica III linea	Enfortumab Vedotin o in caso di controindicazioni
	Vinflunina/Taxani/Arruolamento in studi clinici

FOLLOW-UP

Il follow-up per pazienti con malattia infiltrante è legato alle probabilità di ripresa della malattia e alle possibilità di trattamento al momento della ripresa di malattia.

Le indicazioni al follow-up sono basate esclusivamente sulla opinione di esperti e su studi retrospettivi. Allo stato attuale non esiste accordo sulla migliore strategia da seguire nel follow-up e sul reale impatto del follow-up in termini di sopravvivenza.

Dopo i primi 5 anni di follow-up specialistico (raccomandato) si può prendere in considerazione l'affidamento del paziente presso il medico di medicina generale per eseguire i controlli. In caso di sospetta o accertata ripresa di malattia il paziente rientrerà nel circuito specialistico

Tabella 14. Esami strumentali per il follow-up della malattia muscolo-invasiva

Procedura	Raccomandazione	Qualità di evidenza	Forza della raccomandazione
Esame clinico e citologia urinaria	Ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi ogni 9 mesi fino al 5° anno	D	Positiva debole
Esami ematochimici	Emocromo, funzionalità renale ed epatica ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi ogni 9 mesi fino al 5° anno	D	Positiva debole
Imaging	TAC torace-addome e pelvi con m.d.c. secondo le seguenti modalità: Stadio pT2N0: ogni 6 mesi nei primi due anni ed annualmente per i successivi 3 anni. Stadio pT3-4e/o pN+: ogni 4 mesi per i primi due anni ed ogni 6 mesi per i successivi 3 anni	D	Positiva debole
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i pazienti non dovrebbero essere sottoposti ai seguenti esami: determinazioni dei marcatori tumorali, TAC-PET-FDG; ecografia addome scintigrafia ossea	D	Positiva debole
Dopo i primi 5 anni	Il paziente può seguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante. In caso di sospetta o accertata ripresa di malattia il paziente rientrerà nel circuito specialistico.	D	Positiva debole

CURE PALLIATIVE

L'attivazione dei percorsi di cure palliative non è riservata esclusivamente ai pazienti in fase terminale. Il sistema della ROC intende seguire il modello della *simultaneous care* con la collaborazione delle 7 ASL. È opportuno che tale attività sia svolta da un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapista del dolore in collaborazione con i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia. Tali percorsi sono attivabili attraverso la piattaforma ROC.

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente. È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapista del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.

Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50 .

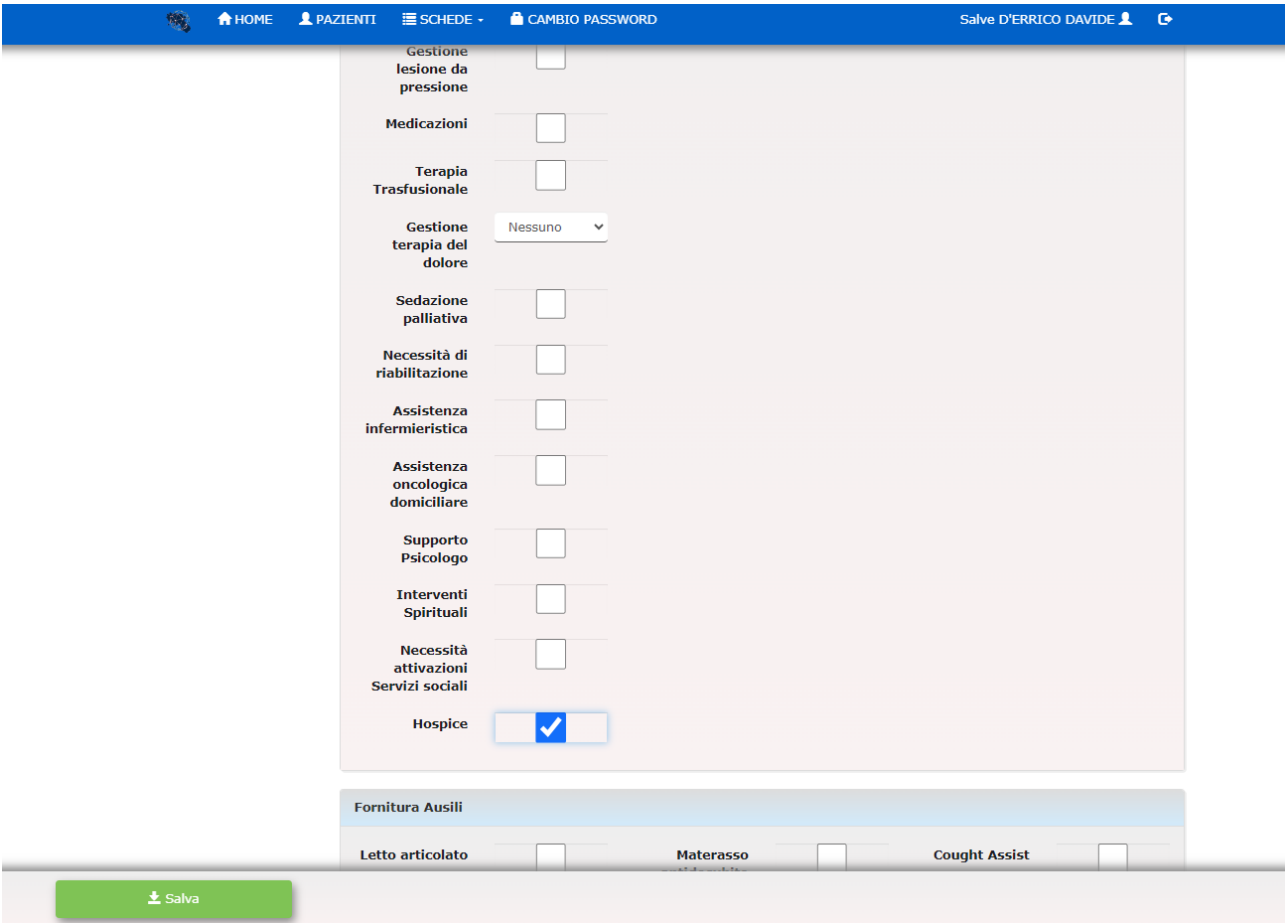
Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale, il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando, attraverso la piattaforma ROC, il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare, disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed Internazionali (ESMO, NCCN).

Attivazione Hospice - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL.



HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Gestione lesione da pressione	☐
Medicazioni	☐
Terapia Trasfusionale	☐
Gestione terapia del dolore	Nessuno
Sedazione palliativa	☐
Necessità di riabilitazione	☐
Assistenza infermieristica	☐
Assistenza oncologica domiciliare	☐
Supporto Psicologo	☐
Interventi Spirituali	☐
Necessità attivazioni Servizi sociali	☐
Hospice	☒

Fornitura Ausili

Letto articolato	☐	Materasso	☐	Cought Assist	☐
------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	---------------	--------------------------

Salva

Procedura generale di funzionamento dei GOM

Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (DD n 626 del 29/09/2023 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

Percorso diagnostico per alcuni GOM

Alcuni GOM hanno organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente.

La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferiranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale

Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

Presa in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

La riunione multidisciplinare

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica

Comunicazione al paziente

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

Verbali

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal

medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campania per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campania di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione degli indicatori richiesti.

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

Fine stadiazione: si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

Intervento chirurgico: è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

Data completamento: è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

Data di inizio terapia: la data in cui i pazienti inizia il trattamento

Data decesso: la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.

Deviazioni rispetto alle Linee Guida: il GOM da indicazione che differisce dalle normali linee guida (es. per età avanzata, comorbilità ecc)

Fuori Rete Regionale: il paziente vuole essere seguito extra-regione

In carico

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

 Paziente
  Organi di rete
  Checklist ingresso
  Allegati
  Servizi territoriali
  Chiusura
  Stampa

* Data visita GOM

* Data completamento

Data inizio terapia

* Allegato Nessun file selezionato

Note

Deviazioni rispetto alle Linee Guida ☐

* Data fine stadiazione

* Tipo completamento

Data decesso

Data intervento chirurgico

 Trasferisci
  Chiudi
  Fuori Rete Regionale

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in trattamento oncologico che per paziente non più in cura

In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, cough assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore). Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.

HOME
PAZIENTI
SCHEDE
CAMBIO PASSWORD
Salve D'ERRICO DAVIDE

Servizi

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente
Organi di rete
Checklist Ingresso
Allegati
Servizi territoriali
Chiusura
Stampa

Indirizzo diverso da residenza ☐
* Data presunta dimissione
* Relazione Servizi Nessun file selezionato
Il paziente è metastatico ☐
Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti? ☐
Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19? ☐
I conviventi sono stati vaccinati? ☐ Altre infezioni in atto? ☐ Se sì, specificare

Precedenti trattamenti attuati
Chirurgia ☐
Terapia oncologica orale ☐
Chemioterapia endovenosa ☐
Ormonoterapia ☐
Radioterapia ☐
Nessuno ☐

HOME
PAZIENTI
SCHEDE
CAMBIO PASSWORD
Salve D'ERRICO DAVIDE

Aspettativa di vita (presunta)
< 10 giorni ☐
< 3 mesi ☐
3- 6 mesi ☐
> 6 mesi ☐

Il paziente è pienamente informato dalla diagnosi ☐
Il paziente è pienamente informato della prognosi ☐
È presente un caregiver attivo ☐

Comorbidità (barrare le comorbidità presenti)

Cardiopatia organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie ☐
Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatia organica ed ischemica ☐
Ipertensione arteriosa ☐
Diabete Mellito ☐
Piaghe da decubito ☐
Malattie osteo-articolari ☐
Parkinsonismi ☐
Deficit sensoriali ☐

Cardiopatia ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia ☐
Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: es cuore polmonare cronico, insufficienza renale ☐
Accidenti vascolari cerebrali ☐
Malattie endocrine ☐
Malattie epato-biliari ☐
Malattie gastrointestinali ☐
Depressione ☐

Vasculopatie periferiche ☐
Malattie respiratorie ☐
Malattie renali ☐
Malnutrizione ☐
Anemia ☐

 HOME
  PAZIENTI
  SCHEDA
  CAMBIO PASSWORD
 Salve D'ERRICO DAVIDE 

Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)

Agitazione	☐	Angoscia	☐	Anoressia	☐
Ansia	☐	Astenia/Fatica	☐	Cefalea	☐
Confusione	☐	Delirium	☐	Depressione	☐
Diarrea	☐	Disfagia	☐	Dispepsia	☐
Dispnea	☐	Edemi	☐	Emorragia	☐
Febbre	☐	Insonnia	☐	Mucosite	☐
Prurito	☐	Xerostomia	☐	Stipsi	☐
Sudorazione	☐	Tosse	☐	Tremori/Mioclonie	☐
Vertigini	☐	Vomito/Nausea	☐		

Altre Problematiche

Alcolismo	☐	Tossicodipendenza	☐	Problemi psichiatrici	☐
-----------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------------

INDICE DI KARNOFSKY

Indice di Karnofsky

 HOME
  PAZIENTI
  SCHEDA
  CAMBIO PASSWORD
 Salve D'ERRICO DAVIDE 

SCALA ECOG

☐ 0 - Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività)

☐ 1 - Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)

☐ 2 - Sintomatico, < 50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)

☐ 3 - Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)

☐ 4 - Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)

☐ 5 - Morte

ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE

Nutrizione artificiale	☐
Ossigenoterapia	☐
Gestione accessi venosi già posizionati	Nessuno
Gestione Stomie	☐
Gestione incontinenza	Nessuno
Gestione	☐


HOME
PAZIENTI
SCHEDE
CAMBIO PASSWORD
Salve D'ERRICO DAVIDE

Gestione catetere vescicale

☐

Gestione drenaggi

☐

Gestione lesione da pressione

☐

Medicazioni

☐

Terapia Trasfusionale

☐

Gestione terapia del dolore

Nessuno

Sedazione palliativa

☐

Necessità di riabilitazione

☐

Assistenza infermieristica

☐

Assistenza oncologica domiciliare

☐

Supporto Psicologo

☐

Interventi Spirituali

☐

Necessità attivazioni Servizi sociali

☐

Fornitura Ausili

Letto articolato

☐

Materasso antidecubito

☐

Cought Assist

☐

Ventilazione meccanica a lungo termine

☐

Deambulatore

☐

Comunicatore

☐

Rete Cardioncologia (CardioROC)

Nella piattaforma ROC è stato attivato il servizio di valutazione cardiologica per i pazienti oncologici a grave rischio cardiologico.

La rete di cardiologi ha ricevuto le credenziali ROC per accedere al nuovo servizio di valutazione. La richiesta di consulenza cardiologica può essere inoltrata dal medico oncologo o case manager del GOM di interesse tramite la compilazione di una scheda (**Figura 2**). Possono essere segnalati solo i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare o precedenti eventi cardiovascolari che possono condizionare la scelta del trattamento oncologico.

Il cardiologo prenderà in carico la scheda del paziente GOM entro sette giorni dalla segnalazione e procederà al consulto cardiologico, compilando la specifica scheda di presa in carico e allegando la propria relazione (**Figura 3**).

Precedenti cardiologici noti Sì ☒ No ☐

Se si specificare:

☐ Insufficienza cardiaca	☒ Ipertensione arteriosa	☐ Infarto miocardico-cardiopatia ischemica
☐ Arteriopatia obliterante periferica	☐ Ipertensione polmonare	☐ Tromboembolismo venoso
☐ Fibrillazione atriale e altre aritmie	☐ Allungamento del tratto QT	
☒ Altro	Insufficienza valvolare mitralica di grado 1	

Il paziente assume terapia cardiologica Sì ☒ No ☐

Terapia oncologica attuale:

☐ Chirurgia	☐ Chemioterapia	☐ Farmaci a bersaglio molecolare
------------------------------------	--	---

Radioterapia su campo cardiaco:

☐ Attuale	☐ Pregressa	☐ Nessuna
----------------------------------	------------------------------------	----------------------------------

Trattamenti antineoplastici precedenti: Sì ☒ No ☐

Comorbidità

☐ CKD	☐ BPCO	☐ Diabete
☐ Epatopatia	☐ Anemia	
☒ Altro	gozzo tiroideo	

Figura 2

Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

* Allegato Referto

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete ☐	Ipertensione Arteriosa ☐	Dislipidemia ☐	Fumo ☐
Obesità ☐	Familiarità ☐		
Pressione Arteriosa: / mm/Hg			

Precedenti eventi cardiovascolari

Insufficienza cardiaca ☐	Ipertensione arteriosa ☐	Infarto miocardico-cardiopatia ischemica ☐	Arteriopatia obliterante periferica ☐
Ipertensione polmonare ☐	Tromboembolismo venoso ☐	Fibrillazione atriale e altre aritmie ☐	Allungamento del tratto QT ☐

Comorbidità

CKD ☐	BPCO ☐	Diabete ☐	Epatopatia ☐
Anemia ☐	Altro ☐		

Anamnesi farmacologica prossima e remota

Terapia oncologica attuale

Antracicline ☐	Fluoropirimidine ☐	Composti del platino ☐	Agenti alchilanti ☐
Taxani ☐	Inibitori HER 2 ☐	Inibitori VEGF ☐	Inibitori BCR-ABL ☐
Inibitori del proteasoma ☐	Inibitori del checkpoint immunitario ☐	Ormonoterapia ☐	Inibitori di BRAF ☐
Inibitori di ALK ☐	Inibitori HDAC ☐	Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton ☐	Immunoterapia CAR-T ☐
TKIs ☐	Altro ☐		

Scrivere i nomi dei farmaci:

Figura 3

Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo che la piattaforma è stato inserito altro servizio: ***Trial Clinico***.

I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è arruolabile per i criteri di inclusione la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM utilizzando il tasto rimetti in rete.

La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione ed allegando il verbale del GOM.

Nella scheda i campi richiesti sono:

- **Il n° linee di trattamento precedenti**
- **Le condizioni cliniche del paziente (performance status ECOG)**
- **Eventuali comorbidità**
- **Candidabile ad una terapia standard. (il case manager che lo prende in carico per l'eventuale trial, nel caso di impossibilità ad arruolarlo, rinvia il paziente al centro di provenienza.**
- **Metastasi cerebrali**
- **Disponibile NGS (se è già noto lo stato di MSI e/o altri "target")**

Il case manager riceverà la segnalazione in piattaforma e con il medico responsabile del protocollo sperimentale prende in carico il paziente ed organizza una prima visita entro 5 giorni per iniziare eventuale screening per il protocollo, o in caso contrario rimetterà in rete la richiesta.

I Centri di Fase I sono: A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

- Paziente
- Organi di rete
- Checklist ingresso
- Allegati
- Servizi territoriali
- Trial clinico
- Chiusura
- Stampa

N° linee di trattamento precedenti

Le condizioni cliniche del paziente

Performance status ECOG

Eventuali comorbidità

Candidabile ad una terapia standard

Metastasi cerebrali

Disponibile NGS

MSI e/o altri Target

Invia

Valutazione nutrizionale e psico-oncologica

La presa in carico dei GOM deve avvenire in maniera olistica includendo anche l'aspetto psico-sociale e nutrizionale. La piattaforma ROC dà la possibilità di inserire nella sezione "allegati" la relazione nutrizionale e psicologica a testimonianza del percorso di screening previsto dai due PDTA specifici.

HOME
 PAZIENTI
 SCHEDE
 CAMBIO PASSWORD
 Salve D'ERRICO DAVIDE

Schede / Chiusura / Schede / Servizi / Test oncogenomici / Iniziativa clinica / Rete cardiologica / Allegati

Allegati

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente
 Organi di rete
 Checklist ingresso
 Allegati
 Servizi territoriali
 Chiusura
 Stampa

Tipo Allegato: NUTRIZIONE
 Descrizione:
 File: Scegli file | Nessun file selezionato
 Invia

HOME
 PAZIENTI
 SCHEDE
 CAMBIO PASSWORD
 Salve D'ERRICO DAVIDE

Schede / Chiusura / Schede / Servizi / Test oncogenomici / Iniziativa clinica / Rete cardiologica / Allegati

Allegati

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente
 Organi di rete
 Checklist ingresso
 Allegati
 Servizi territoriali
 Chiusura
 Stampa

Tipo Allegato: PSICOLOGIA
 Descrizione:
 File: Scegli file | Nessun file selezionato
 Invia

Ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG) nei GOM

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai Medici di Medicina Generale MMG, indispensabili in tutto il percorso del paziente, sia in fase di prevenzione primaria ed adesione a programmi di screening sia nella fase di follow-up, riabilitazione e reinserimento sociale del paziente, al fine di ottenere una reale continuità assistenziale.

Tutti i MMG possono entrare a far parte della Rete Oncologica Campana (ROC) e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma ROC.

Una volta ottenute le credenziali, essi potranno segnalare nuovi casi ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della Rete.

I MMG possono segnalare tutti i cittadini con condizione fortemente suggestiva di patologia oncologica, i cittadini positivi a indagini di screening o i cittadini con diagnosi già accertata di tumore per indagini prescritte sul territorio. In questo modo, si crea un percorso facilitato che contribuisce a limitare decisamente il ritardo diagnostico e a indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento.

La presa in carico del paziente viene eseguita dal case manager entro sette giorni dalla segnalazione, ma il MMG può comunque sempre verificare l'avvenuta presa in carico di un proprio assistito attraverso la piattaforma ROC.

I MMG, se lo richiedono, possono prendere parte a una riunione GOM ove viene discusso il loro paziente. La partecipazione del MMG potrebbe talora rilevarsi fondamentale nel fornire ulteriori informazioni e dati anamnestici e nel determinare un confronto con tutte le figure professionali coinvolte nel GOM.

Qualora, però, il MMG non partecipi alla riunione multidisciplinare, può accedere tramite la piattaforma ROC, al verbale del GOM di un paziente segnalato da loro, venendo, pertanto, a conoscenza del percorso diagnostico-terapeutico che un proprio assistito dovrà intraprendere.

La piattaforma ROC consente al case manager di attivare su indicazione medica l'assistenza domiciliare integrata (ADI). I servizi richiesti vengono presi in carico dall'ASL e dal Distretto di appartenenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuto presa in carico di un loro assistito da parte del territorio.

Il case manager nella Rete Oncologica Campania

Nell'ambito della Rete Oncologica Campania, il ruolo del case manager è cruciale per garantire un'assistenza continua e coordinata ai pazienti oncologici. Il case manager agisce come figura centrale nella gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, assicurando che ogni paziente riceva cure personalizzate e tempestive, riducendo le frammentazioni e migliorando l'efficienza del sistema sanitario. Il case manager è un professionista che coordina uno o più casi clinici a lui affidati. Esistono diversi profili professionali che ricoprono questo ruolo, ma dal 2023 tutti i nuovi case manager devono essere infermieri con specifica formazione e competenza.

I case manager nella Rete Oncologica Campania svolgono una serie di attività fondamentali per il supporto ai pazienti oncologici, facilitando la comunicazione fra i vari specialisti coinvolti nel percorso di cura del paziente e assicurando che tutte le informazioni cliniche siano condivise tempestivamente tra i membri del gruppo oncologico multidisciplinare (GOM).

Sono il portale di accesso per le richieste di presa in carico che vengono inviate, tramite la piattaforma ROC, dal territorio, dai Medici di Medicina Generale (MMG) e da altri specialisti in possesso delle credenziali ROC. Insieme ai medici, i case manager attivano la continuità territoriale o altri servizi offerti dalla piattaforma, garantendo così un percorso di cura integrato e personalizzato per ogni paziente.

Il case manager si occupa della programmazione di esami richiesti dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM), della gestione riunioni multidisciplinare e della verifica della completezza delle schede relative ai pazienti da discutere.

Il case manager rappresenta un punto di riferimento essenziale per i pazienti oncologici e le loro famiglie, garantendo un percorso di cura integrato e personalizzato.

L'implementazione efficace dei case manager nella Rete Oncologica Campania, con un carico di lavoro stimato di un case manager ogni 150 pazienti discussi annualmente, non solo migliora la qualità dell'assistenza, ma contribuisce anche a ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie, riducendo i tempi di attesa e migliorando gli esiti clinici.

Corsi annuali di aggiornamento per i case manager sono tenuti annualmente dalla Rete Oncologica

Tempi di presa in carico

I tempi indicati di seguito per il percorso del paziente sono da intendere come riferimenti teorici, suscettibili di modifiche in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente e alla complessità diagnostica e all'offering delle Aziende della Rete Oncologica e dell'intero sistema regionale. Sono di seguito indicati al fine di monitorare i percorsi e di identificare eventuali azioni di miglioramento

- Il primo accesso al GOM per tumore della vescica avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni** lavorativi.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico e/o TURB sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	R. Tambaro, G Di Lorenzo, M Muto, S Perdonà, S.Scagliarini, L. Formisano, C. Imbimbo, A. D'Alessio, R.Sanseverino
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio M. Grimaldi, A.O.R.N. San Pio Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Roberto Bianco, A.O.U. Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche	M. Fusco: ASL NA 3 SUD, Membro Direttivo AIRTUM
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)
Farmacisti revisori	Gabriella Casillo, Ersilia Spezzaferri, ASL Napoli 2 Nord

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

PDTA Vescica	- Si auspica la piena l'attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del "Molecular Tumor Board" regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l'impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM - Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa)) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati. - Si auspica che tutti i Corp, Corpus e GOM della R.O.C, rendano pubblici i dati di performance sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutici-assistenziali, previsti nei PDTA. - Si auspica una sensibile accelerazione dei setting di formazione sul corretto uso della piattaforma ROC a favore dei MMG - Si auspica di Ridurre e Definire in maniera precisa le tempistiche per la diagnostica
---------------------	--

Il decreto n.477 del 04/11/2021 attuato con Delibera n.272 del 07/06/2022 ha definito i
“Target di intervento” per patologia

RETE ONCOLOGICA REGIONE CAMPANIA					
VOLUMI MINIMI CHIRURGICI SEDI SPECIFICI INDICATI PER LA PARTECIPAZIONE ALLA RETE ONCOLOGICA REGIONE CAMPANIA - FASE DI TRANSIZIONE					
	VOLUMI CHIRURGICI DI RIFERIMENTO - n°pazienti		VOLUMI MINIMI FASE DI TRANSIZIONE *** n.° pazienti		
	CUT OFF RIFERIMENTO *	CUT OFF ridotto (20%) **	1° anno - 2022	2° anno - 2023	3° anno - 2024
SEDE TUMORALE			50% - n°	70% - n°	100% - n°
MAMMELLA	150	120	60	84	120
COLON	50	40	20	28	40
RETTO	30	24	12	17	24
STOMACO	30	24	12	17	24
PANCREAS	15	12	6	8	12
POLMONE	100	80	40	56	80
MELANOMA	50	40	20	28	40
PROSTATA	30	24	12	17	24
RENE	30	24	12	17	24
VESCICA	20	16	8	11	16
CERVICE	15	12	6	8	12
OVAIO	30	24	12	17	24
TESTICOLO	20	16	8	11	16
ENDOMETRIO	15	12	6	8	12
TESTA COLLO	20	16	8	11	16
SNC	30	24	12	17	24
FEGATO CHIRURGIA.	30	24	12	17	24
FEGATO NON CHIRURGIA	20	16	8	11	16
TIROIDE	20	16	8	11	16
*I CUT OFF DI RIFERIMENTO INDICATI PER SINGOLA PATOLOGIA SI RIFERISCONO AL NUMERO OTTIMALE DI PAZIENTI CHE OGNI STRUTTURA DOVREBBE TRATTARE CHIRURGICAMENTE OGNI ANNO PER LA PATOLOGIA ONCOLOGICA INDICATA					
** CUT OFF DI RIFERIMENTO RIDOTTI DEL 20% . COSTITUISCONO IL RIFERIMENTO SU CUI VENGONO CALCOLATI I VOLUMI CHIRURGICI MINIMI INDICATI PER LA FASE DI TRANSIZIONE.					
*** CALCOLATI SUI CUT OFF RIDOTTI					