

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
OSPEDALE SANTA CHIARA di
TRENTO



**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i
tumori della vescica**

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

GRUPPO DI LAVORO

NOME E COGNOME	FUNZIONE	RUOLO	FIRMA
Dott. Ugolino Alfonsi	UO Radiologia Ospedale di Trento	Componente	
Dott.ssa Mariagrazia Allegretti	Responsabile Coordinamento Programmi di Accreditamento	Componente	
Dott. Orazio Caffo	Direttore UO Oncologia Medica Ospedale di Trento	Componente	
Dott. Tommaso Cai	Direttore ff UOM Urologia	Coordinatore scientifico del PDTA e del GOM	
Dott.ssa Rita Cavalleris	UO Psicologia Ospedale di Trento	Componente	
Dott. Stefano Gherardi	Dirigente Medico Servizio Governance Clinica	Componente	
Dott. Gino Gobber	UO Cure Palliative APSS di Trento	Componente	
Dott.ssa Livia Maccio	UOM Anatomia Patologica Ospedale di Trento	Componente	
Dott. Daniele Mattevi	UOM Urologia Ospedale di Trento	Componente	
Dott.ssa Marina Mastellaro	Servizio Governance Clinica	Componente	
Dott. Salvatore Mussari	UO Radioterapia Oncologica Ospedale di Trento	Componente	
Dott. Antonio Palermo	Servizio Medicina Nucleare Ospedale di Trento	Componente	
Dott.ssa Silvia Pedrolli	Direttore Incarico Speciale Sviluppo organizzativo	Componente	
Dott. Antonello Vecchia	UO Oncologia Medica Ospedale di Trento	Componente	

Il PDTA del tumore alla vescica è stato redatto con il supporto tecnico di IQVIA.

La nomina del gruppo di lavoro, composto dai membri che redigono il presente PDTA, è disponibile in allegato al presente PDTA (Allegato 01 vedi Allegato 1).

VERIFICA CONTENUTI

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dr. Orazio Caffo	Direttore UOC Oncologia Medica	

SUPERVISIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dr. Emanuele Torri	Direttore Servizio Governance Clinica	
Dr.ssa Emanuela Zandonà	Direttrice SOP	

APPROVAZIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dr. Giuliano Mariotti	Direttore Sanitario APSS	

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

COMMITTENTE E PROMOTORE DEL PDTA	
Committente	Dr. Antonio Ferro [Direttore Generale Apss]
Promotore	Dr. Tommaso Cai [Direttore ff UOCM Urologia S. Chiara Trento]

PRESENTAZIONE DEL PDTA - CONTROLLO DELLA DOCUMENTAZIONE DEL PDTA

La costituzione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali è da tempo riconosciuta utile per la corretta gestione delle diverse patologie. In particolare in campo oncologico la conoscenza e condivisione del PDTA di ogni singolo tumore è strumento indispensabile per assicurare ai cittadini efficienza ed equità delle cure, evitare disagi e ritardi che potrebbero ridurne l'efficacia e peggiorare gli esiti attesi, ottimizzare l'allocazione delle risorse disponibili e rendere così sostenibili i costi sanitari.

Il requisito principale dei PDTA oncologici è la gestione multidisciplinare del paziente, con il coinvolgimento di tutte le figure professionali (mediche e non) che devono prendere in carico il singolo paziente, dalla fase della diagnosi e terapia ed assistenza, alle successive fasi del follow-up, sino all'assistenza nelle fasi terminali della malattia.

Il committente del presente PDTA, ovvero colui che commissiona la stesura del presente PDTA e ne autorizza l'approvazione e l'implementazione all'interno dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, è il Dott. Antonio Ferro in qualità di Direttore Generale di APSS.

Il promotore del presente PDTA, designato dal committente con la nota del Direttore Generale n. 13569 del 12/06/2024 (Allegato 03 vedi *Allegato 1*), è il Coordinatore scientifico del PDTA e del gruppo di lavoro. Tale ruolo è ricoperto dal Dott. Tommaso Cai, Direttore facente funzione dell'UOCM di Urologia di APSS, con l'obiettivo di implementare il Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale nelle strutture ospedaliere e territoriali.

Per la stesura del PDTA si è costituito un gruppo di lavoro, che ha sottoposto il documento elaborato a tutti i componenti del Team Multidisciplinare (TMD) per eventuali modifiche e per l'approvazione finale.

La revisione del presente documento viene fatta annualmente, salvo la disponibilità di nuove tecniche diagnostiche, innovazioni terapeutiche o necessità organizzative aziendali che ne richiedano la modifica o la revisione in tempi più brevi.

Le richieste di modifica possono essere effettuate dal Responsabile di ogni Unità Operativa coinvolta nel gruppo di lavoro o dal Coordinatore del gruppo di lavoro.

Alla scadenza del primo anno dalla data di emissione, la revisione del documento viene effettuata dal Coordinatore insieme al gruppo di lavoro.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

AIRTUM	Associazione Italiana Registro Tumori
APSS	Azienda provinciale per i servizi sanitari
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CIS	Carcinoma Uroteliale in situ
COT	Centrale Operativa Territoriale
CM	Case Manager
CMD	Consulto Multidisciplinare
CUP	Centro Unico di Prenotazione
DH	Day Hospital
ECIS	European Cancer Information System
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EAU	European Association of Urology
GOM	Gruppo Oncologico Multidisciplinare
IVU	Urografia ultravenosa
MDC	Mezzo di contrasto
MMG	Medico di Medicina Generale
MIBC	Tumore della vescica muscolo infiltrante
MVAC	Metotrexato, Vinblastina, Doxorubicina e Cisplatino
NMIBC	Tumore della vescica non muscolo infiltrante
OS	Sopravvivenza Globale
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PET	Tomografia a Emissione di Positroni
PFS	Progressione Libera da Malattia
PIC	Percorso Integrato di Cura
RC	Cistectomia Radicale
RFS	Sopravvivenza libera da Malattia
RM	Risonanza magnetica
RSA	Residenza Sanitaria Assistenziale
RTE	Radioterapia a fasci esterni
RTT	Registro Tumori di Trento
SIO	Sistema Informativo Ospedaliero
SCC	Carcinoma delle cellule squamose
TC	Tomografia computerizzata
TMD	Team Multidisciplinare
TURB	Resezione transuretrale della vescica
TURP	Resezione transuretrale della prostata
TVP	Trombosi Venosa Profonda
UU.OO	Unità Operativa
UOM	Unità Operative Mobili
VMAT	Radioterapia con tecnica RapidArc

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

Sommario

1. EPIDEMIOLOGIA NAZIONALE DEL TUMORE ALLA VESCICA E CONTESTO REGIONALE	7
2. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	10
3. OBIETTIVI DEL PDTA	10
4. ANALISI DEL CONTESTO DI RIFERIMENTO	12
5. LETTERATURA DI RIFERIMENTO - BIBLIOGRAFIA.....	15
5.1 Normativa	15
5.2 Linee guida.....	16
5.3 Letteratura essenziale	16
6. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	16
7. CRITERI DI INGRESSO ED USCITA DAL PDTA	17
8. FLUSSO DELLA ATTIVITÀ	17
9. DESCRIZIONE DEL PERCORSO	19
Accesso	19
9.1 Diagnosi e stadiazione	19
Approfondimenti per la fase di diagnosi e stadiazione	23
9.1.1 Accertamenti ematochimici.....	23
9.1.2 Accertamenti radiologici.....	23
9.1.3 Citologia Urinaria.....	25
9.1.4 Diagnostica invasiva	25
9.1.5 Imaging Medico Nucleare.....	27
9.1.6 Istologia	27
9.2 Il TMD Per La Valutazione Multidisciplinare Del Tumore alla Vescica	29
9.3 Terapia per pazienti NMIBC.....	33
9.4 Terapia per pazienti MIBC	34
9.5 Approfondimenti per la fase di terapia	38
9.5.1 Algoritmo terapeutico	38
9.5.2 Resezione transuretrale della vescica - TURB	39
9.5.3 Trattamento adiuvante	39
9.5.4 Cistectomia radicale	40
9.5.5 Approfondimenti pre/post-operatori.....	41
9.5.6 Accertamenti ematochimici pre-terapia sistemica	43
9.5.7 Consulenze pre-terapia sistemica	44

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

9.5.8 Trattamenti sistemici	45
9.5.9 Approfondimenti descrittivi: trattamenti radioterapici	46
9.6 Follow-up delle NMIBC	48
9.7 Follow-up delle MIBC	49
9.8 Approfondimenti per la fase di follow-up	51
9.8.1 Follow-up per i pazienti con neoplasia NMIBC	51
9.8.2 Accertamenti radiologici per follow-up	51
10. CONTROLLO DEI PROCESSI AFFIDATI ALL'ESTERNO (OUTSOURCING)	52
11. DEFINIZIONE E MAPPATURA RISCHI/OPPORTUNITÀ	52
12. SISTEMA DI VALUTAZIONE (MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO)	53
12.1 Indicatori di performance	53
12.2 Audit clinico	53
12.3 Non conformità ed azioni correttive	54
13. PIANO DELLA DIFFUSIONE E DELLA FORMAZIONE	55
14. BIBLIOGRAFIA	55

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

1. EPIDEMIOLOGIA NAZIONALE DEL TUMORE ALLA VESCICA E CONTESTO REGIONALE

Il tumore della vescica è globalmente il 4° tumore per incidenza dopo i 50 anni. In Italia sono attesi circa 30.000 casi/anno (AIRTUM 2019), con una netta prevalenza per il sesso maschile (circa 24.000 casi rispetto ai 5.700 nelle donne). 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. 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 comporta differenze sostanziali per quanto concerne il trattamento e la prognosi della neoplasia della vescica.

In Europa al 2020, per l'European Cancer Information System (ECIS), la stima dei nuovi casi di tumori vescicali (senza distinguere tra tumori infiltranti e non) è di 203.983 (156.658 uomini e 47.325 donne) e i rispettivi dati Italiani, stimati allo stesso anno, evidenziano 28.336 nuovi casi con netta prevalenza per il sesso maschile (22.524 uomini e 5.812 donne) ed esordio prevalente nell'età anziana.

Per il 2022, il rapporto AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori) sui tumori del cancro in Italia ha stimato la diagnosi di circa 29.200 nuovi casi di tumore alla vescica sul territorio nazionale. Nel contesto italiano in cui si è registrato un aumento delle diagnosi di cancro, con una stima di 390.700 nuove diagnosi nel 2022 rispetto al 2020 in cui le diagnosi erano 376.600, si osserva nel caso specifico del tumore della vescica, un'incidenza di +1,7% negli uomini e +1,0% nelle donne, rappresentando quindi la quinta neoplasia più frequente nella popolazione generale Italiana (dopo la mammella, colon-retto, polmone e prostata). Da un punto di vista geografico l'incidenza ha gradienti nord-sud differenziati per sesso: negli uomini troviamo valori più elevati al sud (+10%) rispetto al centro (+2%) mentre nelle donne l'incidenza è più bassa al sud (-10%) anche rispetto al centro (-2%).

"I numeri del cancro in Italia 2021" evidenziano come la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi di tumori della vescica è pari al 80 % nei uomini e al 78% nelle donne e la probabilità di vivere ulteriori 4 anni, condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi, è del 86% negli uomini e del 87% nelle donne. La stima al 2020 dei decessi per tumori vescicali in Europa è di un age-standardised rates (ASR) di mortalità di 17.8 per 100.000 nei maschi e 3.7 per 100.000 nelle donne con un numero di decessi stimati di 67.289 (50.816 uomini e 16.473 donne). In Italia gli equivalenti dati stimati al 2020 indicano un ASR di 18.0 per 100.000 nei maschi e di 3.4 per 100.000 donne con una stima dei decessi nel 2020 di 6.108 (5.571 uomini e 1.537 donne).

Nel 2021, i soggetti viventi in Italia dopo la diagnosi di tumore della vescica sono 313.600 di cui 255.000 uomini e 58.600 donne. Non sono rilevabili significative differenze su base geografica per quanto riguarda la sopravvivenza. Il carcinoma uroteliale non è solitamente considerato una neoplasia a trasmissione familiare, nonostante sia documentato un rischio maggiore di carcinomi uroteliali specialmente per le forme dell'alta via escrettrice (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

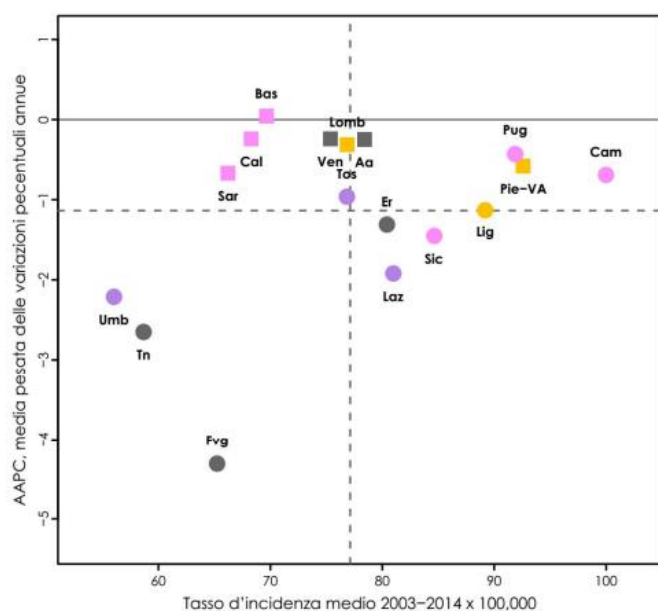
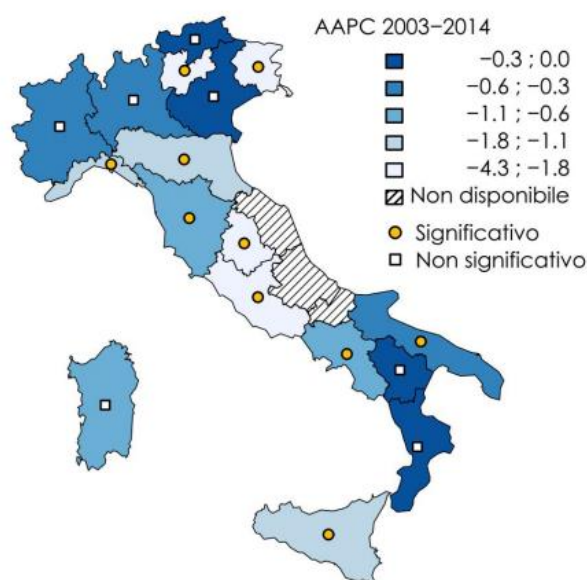
Secondo l'Osservatorio per la Salute della Provincia di Trento, nel 2012, tra i primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati (proporzione sul totale dei tumori, esclusi pelle non melanoma), negli uomini, il tumore della vescica è al quinto posto, con una frequenza del 5% (dopo prostata 20%, polmone 12%, colon 10% e fegato 6%), mentre nelle donne il tumore della vescica non risulta essere tra i 5 tumori con maggiore frequenza.

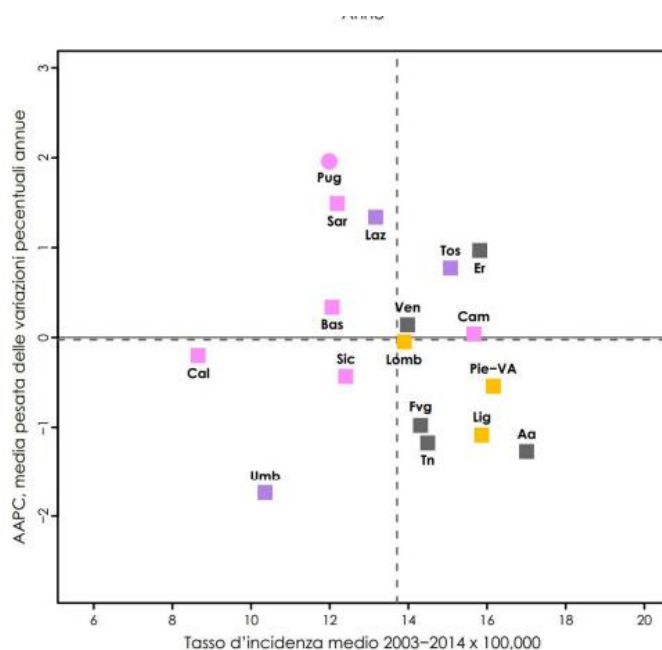
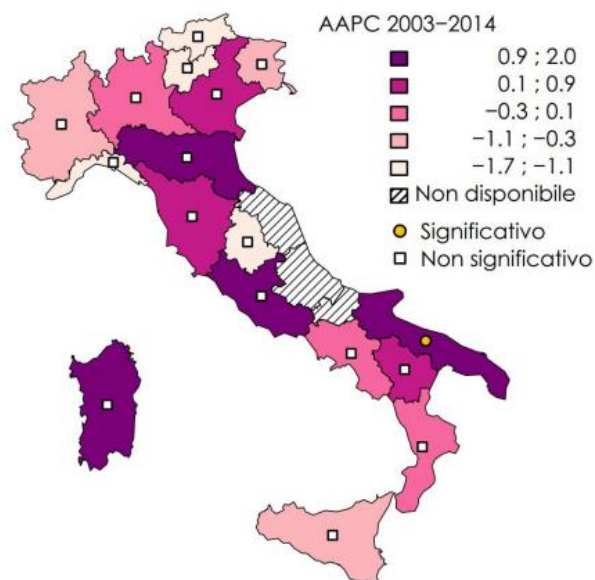
	<h2 style="text-align: center;">Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica</h2>	<p style="text-align: center;">Red. 0 Del 21-06- 2024</p>	<p style="text-align: center;">Rev. 01 Del 08-07- 2024</p>
---	--	---	--

Sempre nel 2012, nella Provincia di Trento, i ricoveri potenzialmente prevenibili sono stati 600 (pari al 10% del totale), corrispondenti a 4.000 giornate di degenza (il 10% delle giornate di degenza), di questi ricoveri i 3/4 sono di uomini (per i quali il 15% dei ricoveri per tumore è potenzialmente prevenibile, a fronte del 5% per le donne) e sono causati in particolare da tumore della vescica. I 600 ricoveri prevenibili hanno causato alla popolazione trentina quasi 4.000 giornate di degenza che si sarebbero potute evitare con adeguate strategie e programmi preventivi.

Secondo i dati Istat, nel 2020 nella Provincia di Trento i decessi causati da tumori maligni sono stati 1409, 747 uomini e 662 donne. Nello specifico, il tumore della vescica ha causato complessivamente 51 morti, suddivisi in 34 uomini e 17 donne. Le morti per tumore alla vescica negli uomini sono il 4,6 % delle morti totali causate da tumori maligni e nelle donne il 2,6%.

A livello nazionale, secondo il Registro dei Tumori del 2016, dal 2003 al 2014, l'incidenza del tumore della vescica negli uomini è diminuita in modo significativo e più consistentemente nel Centro e nel Nord-Est d'Italia, come anche per la Provincia di Trento, che erano anche le aree a minor incidenza del 2003. Per quanto riguarda le donne, a livello nazionale ed anche nella Provincia di Trento, l'incidenza è rimasta stabile. I dati forniti dal Registro Tumori di popolazione della provincia di Trento (RTT) relativi agli anni 2013 al 2016 evidenziano che le neoplasie della vescica rappresentano il 7% dei tumori (Servizio epidemiologia clinica e valutativa di APSS. Rapporto 2020- I tumori nella PAT. I dati del Registro Tumori di popolazione).





FATTORI DI RISCHIO del TUMORE DELLA VESCICA

Fumo di tabacco

Il fumo di tabacco è il fattore di rischio più noto per il cancro alla vescica e causa il 50-65% dei casi negli uomini e il 20-30% nelle donne. Le amine aromatiche e gli idrocarburi policiclici aromatici presenti nel fumo di tabacco, che sono sottoposti a escrezione renale, sono collegati allo sviluppo della neoplasia della vescica. Iniziare a fumare in giovane età aumenta il rischio di morte per neoplasia della vescica e il rischio di tumore alla vescica è correlato alla durata e all'intensità del fumo. In coloro che hanno smesso di fumare è stata osservata un'immediata diminuzione del rischio di cancro alla vescica, in particolare si è osservata una riduzione del 60% dopo 25 anni dalla cessazione del vizio del fumo. Anche l'esposizione al fumo di tabacco passivo è associata a un aumento del rischio di neoplasia della vescica.

Esposizione professionale a sostanze chimiche

Un altro fattore di rischio molto conosciuto è l'esposizione a prodotti chimici. L'esposizione professionale ad ammine aromatiche, idrocarburi policiclici aromatici e idrocarburi clorurati è il secondo fattore di rischio più importante per la neoplasia della vescica, rappresentando circa il 10% di tutti i casi. Questo tipo di esposizione professionale si verifica principalmente negli impianti industriali che trattano vernici, coloranti, metalli e prodotti petroliferi. Il rischio di cancro alla vescica dovuto all'esposizione professionale alle ammine aromatiche cancerogene è significativamente maggiore dopo dieci o più anni di esposizione; il periodo di latenza medio supera solitamente i 30 anni.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

Schistosomiasi vescicale e infezione cronica delle vie urinarie

Esiste una relazione consolidata tra la schistosomiasi e il carcinoma uroteliale della vescica, che può progredire a carcinoma a cellule squamose (SCC). Il SCC invasivo è stato collegato alla presenza di un'infezione cronica del tratto urinario (UTI). I calcoli urinari e l'irritazione o l'infiammazione cronica dell'urotelio sono stati descritti come possibili fattori di rischio per il cancro della vescica.

2. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente PDTA delinea il percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale del paziente con tumore alla vescica che affерisce all'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento e/o alle Strutture sanitarie accreditate.

I destinatari del presente documento sono i pazienti adulti, i loro caregivers e tutti i professionisti sanitari coinvolti nella gestione del paziente con tumore alla vescica.

Le indicazioni presenti sono basate sui contenuti delle pubblicazioni più autorevoli disponibili al momento della stesura. I risultati di studi futuri potrebbero determinare percorsi diversi da quelli attuali e comportare aggiornamenti del PDTA. Potrebbe essere necessario in circostanze particolari e nell'interesse di specifici pazienti deviare dalle raccomandazioni di questo PDTA.

L'ambito di caratterizzazione del suddetto PDTA è quello degli Operative Pathways.

I risultati attesi sono:

- Strutturazione di un efficace percorso di diagnosi, cura e assistenza dei pazienti con tumore alla vescica su tutto il territorio provinciale
- Potenziamiento della multidisciplinarietà attraverso l'integrazione delle diverse competenze specialistiche necessarie alla gestione del paziente con tumore alla vescica e attraverso il dialogo tra specialisti ospedalieri, specialisti territoriali e medici di medicina generale
- Migliore assistenza sanitaria in tutte le fasi della malattia per il paziente e per la famiglia
- Riduzione della degenza media dei pazienti con tumore alla vescica e miglioramento degli indicatori di performance
- Ottimizzazione dei tempi di diagnosi e trattamento
- Riduzione della migrazione extraprovinciale dei pazienti con tumore alla vescica e incentivo alla mobilità attiva

3. OBIETTIVI DEL PDTA

Di seguito sono riportati gli obiettivi che si intende raggiungere attraverso la definizione e l'applicazione del presente PDTA. Il raggiungimento di questi obiettivi, che sono in linea con la mission della struttura ospedaliera, viene verificato mediante la valutazione delle performance della struttura nonché mediante il monitoraggio degli indicatori definiti per il presente PDTA e dettagliati ulteriormente nel paragrafo 12.1.

N.	Elementi <i>di attenzione del percorso</i>	Obiettivo <i>da raggiungere con il PDTA</i>	Indicatore <i>per monitorare l'obiettivo</i>	Metodo
1	Orografia complessa e logistica inadeguata: disagio nel raggiungere i luoghi di	PROSSIMITÀ delle cure e dell'assistenza	Incontri documentati di presentazione del PDTA con la rete	Condivisione delle procedure e delle diverse fasi previste nel PDTA con i MMG, i PLS e tutto il personale sanitario dedicato all'assistenza

	<h2 style="text-align: center;">Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica</h2>	<p style="text-align: center;">Red. 0 Del 21-06- 2024</p>	<p style="text-align: center;">Rev. 01 Del 08-07- 2024</p>
---	--	---	--

	diagnosi e cura		professionale locale Strumenti di analisi dei bisogni e di monitoraggio del PDTA nell'ambito distrettuale/rete professionale locale	territoriale oncologica. Capillare sviluppo della telemedicina , utilizzabile da tutti gli attori menzionati Adozione di strumenti di analisi dei bisogni in oggetto a livello territoriale/locale unitamente al monitoraggio del PDTA
2	Logistica inadeguata: iniquità di accesso alle cure	EQUITÀ di accesso alle cure	Utilizzo del teleconsulto da parte di MMG/PLS	Pieno coinvolgimento dei MMG e PLS nella costruzione dei PDTA oncologici e condivisione dei contenuti di comune gestione. Facilitazione di comunicazione e interazione con i MMG nei vari momenti del processo di cura (prevenzione, diagnosi precoce, terapia orale domiciliare, follow-up), anche mediante strumenti di telemedicina
3	Difficoltà di accesso e orientamento dei pazienti e dei loro familiari/badanti nella complessa rete, di cura e assistenza, oncologica	ACCESSIBILITÀ di cure e percorsi oncologici	Attivazione Punto di Accesso e Orientamento	Disponibilità delle risorse umane (medici oncologi, infermieri e amministrativi esperti della realtà clinica oncologica) per attivare il Punto di Accesso e Orientamento a livello provinciale Disegno organizzativo e informativo richiesto per il funzionamento dal punto di accesso
4	Non tempestività della presa in carico dei pazienti	TEMPESTIVITÀ della presa in carico	Documentazione relativa alle tre azioni previste	Redazione, attuazione e verifica del PDTA per la cura delle persone affette da neoplasia vescicale. Implementazione di strumenti di informazione rivolti ai cittadini (es. social, infografiche) in collaborazione con le organizzazioni dei cittadini di tutela e volontariato Verifica di fattibilità di strumenti digitali di informazione e monitoraggio di esperienza/soddisfazione, umanizzazione e esiti riferiti dal paziente
5	Case management	CONTINUITÀ e UMANIZZAZIONE delle cure	Disponibilità case manager Diffusione del questionario di analisi di esperienza e soddisfazione del paziente	Analisi dei fabbisogni di personale propedeutica all'acquisizione e assegnazione di una figura dedicata con competenze specifiche Adozione di strumenti di analisi di esperienza e soddisfazione del paziente
6	Mancanza di adeguata organizzazione e coordinamento delle agende delle prestazioni sanitarie: discontinuità del processo di diagnosi e cura	TEMPESTIVITÀ e EFFICACIA del processo di diagnosi e cura	Disponibilità di agende CUP "oncologiche" e protocolli operativi di analisi del fabbisogno e pianificazione dell'offerta ambulatoriale	Costruzione di agende specifiche per l'oncologia, basate sui dati epidemiologici storici e sui casi recidivati della medesima patologia ogni anno. Analisi del bisogno di posti per settimana, sia per i nuovi casi sia per i controlli derivanti dai pazienti prevalenti, sia da quelli incidenti, sia da quelli recidivati. Valutazione dell'opportunità di selezionare i centri diagnostici in base alla complessità dei casi clinici e alla difficoltà e modalità di

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

				refertazione.
7	Insufficienti supporti informatici per la gestione dei protocolli (prestazioni) compresi in ogni PDTA oncologico	APPROPRIATEZZA e SOSTENIBILITÀ di gestione del PDTA	Disponibilità applicativo per la conduzione e l'archiviazione dei CMD Programmazione e coordinamento agende CUP "oncologiche".	Sistematico utilizzo della piattaforma HealthMeeting® per i CMD Revisione e adeguamento delle agende CUP dedicate alle patologie oncologiche. Coordinamento e condivisione delle modalità di refertazione delle strutture dedicate allo studio delle immagini e dei valori di laboratorio.
8	Necessità di garantire la sistematica aderenza alle raccomandazioni per la sicurezza del paziente e alle buone pratiche attuate per la diagnosi e la cura delle persone affette da neoplasie della vescica	SICUREZZA dei processi diagnostici, terapeutici e assistenziali	Eventi rilevati mediante incident reporting	Diffusione a tutto il personale ospedaliero, distrettuale e dei MMG e PLS delle procedure approvate e formalizzate nel percorso di cura Promozione del corretto utilizzo dell' incident reporting e adozione di strumenti specifici di analisi e gestione dei rischi clinici specifici per l'ambito oncologico e per il PDTA in esame; Effettuazione di audit clinico a partire da casi clinici da gestire secondo il PDTA
9	Scarsa comunicazione e diffusione delle linee guida più aggiornate e delle buone pratiche messe in atto per la diagnosi e la cura delle persone affette da neoplasie della vescica	EFFICACIA dei processi diagnostici, terapeutici e assistenziali	Aderenza a indicatori e parametri attesi di riferimento esplicitati nel PDTA	Piano di formazione specifico su linee guida e buone pratiche specifiche per il PDTA in oggetto Diffusione del PDTA e aggiornamento tempestivo e partecipato dello stesso sulla base dell'evoluzione delle linee guida/buone pratiche di riferimento Progettualità mirata a acquisizione/mantenimento di competenze specialistiche e all'aderenza a best practice professionali sul PDTA in oggetto, anche in rete con centri di eccellenza extra-provinciali; Adozione di indicatori clinici di monitoraggio della clinical competence dei medici specifici per ambito disciplinare e procedure in esame
10	Non disponibili strumenti per una sistematica attività di monitoraggio e valutazione	APPROPRIATEZZA E SOSTENIBILITÀ di implementazione del PDTA	Disponibilità di dati e report di monitoraggio	Adozione di procedure e strumenti che consentano una sistematica rilevazione di prestazioni/eventi, processi e esiti del PDTA Disponibilità di strumenti per una sistematica attività di monitoraggio e valutazione degli esiti clinici e riferiti dai pazienti Integrazione dei domini oggetto di monitoraggio nel PDTA con indicatori relativi all'ambito economico-organizzativo e all'equità

4. ANALISI DEL CONTESTO DI RIFERIMENTO

La Provincia Autonoma di Trento è dotata di una speciale autonomia legislativa e amministrativa che le garantisce la possibilità di gestire in modo autonomo anche il Servizio Sanitario Provinciale, del quale l'APSS rappresenta la componente principale. In coerenza con i criteri sanciti dalla legge provinciale n° 16 del 23 Luglio 2010, e s.m.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

L'Azienda definisce così la propria missione: "L'APSS gestisce e coordina tutte le attività sanitarie e socio-sanitarie per l'intero territorio della provincia, tutela e promuove la salute dei cittadini sia in forma individuale che collettiva e riconosce le esigenze / aspettative dei cittadini quale elemento determinante di indirizzo".

L'APSS è governata da un Consiglio di Direzione, composto dai Direttori: Generale, Sanitario, Amministrativo e Integrazione socio-sanitaria; questa struttura si avvale delle attività di pianificazione, programmazione ed attuazione delle seguenti Articolazioni organizzative fondamentali¹:

- Servizio Ospedaliero Provinciale.
- Dipartimento di Prevenzione.
- Distretto Nord.
- Distretto Sud.
- Distretto Est.

L'Azienda provvede ad erogare i servizi nel rispetto dei "Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)", stabiliti a livello nazionale, così come segue:

- Assistenza ospedaliera: comprende le prestazioni sanitarie di ricovero per la diagnosi e la cura di malattie che richiedono interventi urgenti e di malattie acute che non possono essere affrontate presso il domicilio o ambulatorio. Tutti i trattamenti possono essere effettuati presso le strutture sanitarie pubbliche o presso case di cura e ospedali privati accreditati.
- Assistenza distrettuale: comprende tutte le prestazioni, sanitarie ed amministrative, erogate sul territorio. Il paziente non ricoverato può usufruire di tutta l'assistenza sanitaria, dall'erogazione di presidi medico-chirurgici all'esenzione ticket, dalla scelta del medico di medicina generale alle visite specialistiche, presso il proprio distretto d'appartenenza.
- Assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e lavoro: quest'area si occupa di tutte le attività che servono a mantenere una migliore qualità della vita. Sono qui incluse le cure contro le malattie infettive e parassitarie, le vaccinazioni, la prevenzione e la diagnosi precoce delle malattie, la tutela dei rischi connessi con gli ambienti di vita, inquinamento ambientale e infortuni sul lavoro, sanità degli animali e degli alimenti ecc..

La Deliberazione della Giunta Provinciale n. 643 del 14 aprile 2023, "Rete oncologica provinciale: linee di indirizzo", approva il documento omonimo che definisce il modello organizzativo della Rete Oncologica Trentina (ROT). Questo documento promuove l'ottimizzazione dei servizi e dei processi di prevenzione, cura, assistenza e riabilitazione delle malattie oncologiche nella provincia di Trento. Per garantire il funzionamento della ROT, il documento prevede, tra le altre cose, l'istituzione di Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) per le neoplasie più rilevanti e l'adozione del Consulto Multidisciplinare (CMD) come metodologia di lavoro integrata, dove tutti i professionisti sanitari contribuiscono, ciascuno secondo la propria expertise, a individuare collegialmente il trattamento terapeutico più appropriato per ciascun paziente. Il medesimo documento prevede la costituzione

¹ DGP n. 857 del 13/05/2022; DGP n. 22 del 13/01/2023; DGP n. 1588 del 01/09/2023.

	<p align="center">Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica</p>	<p align="center">Red. 0 Del 21-06- 2024</p>	<p align="center">Rev. 01 Del 08-07- 2024</p>
---	--	--	---

presso l'APSS della Commissione provinciale della Rete Oncologica Trentina (Commissione Oncologica), presieduta dal Coordinatore della ROT e composta da professionisti con comprovata esperienza nel trattamento delle neoplasie solide ed ematologiche, nonché da rappresentanti di pazienti e cittadini.

La suddetta Deliberazione della Giunta Provinciale incarica l'APSS di adottare gli atti organizzativi e gestionali necessari per assicurare la piena operatività del modello organizzativo, culminando nella Delibera del Direttore Generale dell'APSS n. 368/2023, "Rete Oncologica Trentina. Attuazione e nomina del coordinatore". Tale delibera istituisce formalmente la Rete Oncologica Trentina nominando il dr. Orazio Caffo, Direttore dell'UO di Oncologia Medica dell'APSS, come Coordinatore della rete oncologica provinciale, e approva il documento "Modalità di organizzazione e funzionamento di Gruppi Oncologici Multidisciplinari e Consulti Multidisciplinari" (Allegato_DDG-APSS n. 368/2023), che definisce le competenze e le modalità di funzionamento del GOM e stabilisce le modalità operative dei Consulti Multidisciplinari. Il documento sottolinea anche l'importanza e la responsabilità del GOM nell'implementazione e aggiornamento periodico dei PDTA, che devono essere validati e ufficializzati dalla Commissione Oncologica.

I professionisti che gestiscono le varie fasi del percorso, dal sospetto diagnostico al fine vita, afferiscono alle strutture di seguito riportate:

- SOP Dipartimento medico (Day Hospital Oncologico,...)
 - Dipartimento Medico specialistico (UU.OO. di Oncologia Medica, Radioterapia Oncologica,...)
 - Dipartimento Radiologico (UU.OO. di Medicina Nucleare, Radiologia H di Trento,...)
 - Dipartimento Chirurgico (UOM Urologia,...)
 - Dipartimento Laboratorio (UOM Anatomia patologica, ...)
- Dipartimento Cure primarie (UOM Cure palliative, UU.OO. Cure primarie)
- Dipartimento transmurale Riabilitazione
- Dipartimento transmurale salute mentale (UO Psicologia,...)
- UU.OO. Farmacie Ospedaliere Nord e Sud

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

Si riporta di seguito l'analisi SWOT di contesto (Figura 1). L'analisi FMECA della SWOT dell'APSS di Trento è disponibile in allegato al presente PDTA (Allegato 08 *vedi Allegato 1*).



Figura 1: SWOT di contesto dell'APSS di Trento

5. LETTERATURA DI RIFERIMENTO - BIBLIOGRAFIA

5.1 Normativa

- Ministero della Salute, AGENAS, "Programma Nazionale Esiti – Edizione 2021"
- "Disciplinare di Certificazione dei PDTA – Schema di certificazione dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali" – Bureau Veritas - Rev. 24/03/2023
- Deliberazione Giunta Provinciale PAT (DGP) n. 857 del 13/05/2022;
- DGP n. 22 del 13/01/2023;
- DG n.238 del 30/03/2023, Approvazione Piano Integrato di Attività ed Organizzazione (PIAO) 2023 – 2025;

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

- DGP n. 1588 del 01/09/2023;
- DGP n. 643 del 14 aprile 2023, "Rete oncologica provinciale: linee di indirizzo";
- DDG dell'APSS n. 368/2023, "Rete Oncologica Trentina. Attuazione e nomina del coordinatore" e l'Allegato "Modalità di organizzazione e funzionamento di Gruppi Oncologici Multidisciplinari e Consulti Multidisciplinari"
- Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento; Programma di sviluppo strategico 2023 – 2027;
- Programma per il miglioramento della qualità e sicurezza paziente; Rev.04, Doc N. 094 del 14/09/2021
- Procedura aziendale per l'utilizzo dell'incident reporting; Rev.01, Doc N. 17172 del 14/09/2021

5.2 Linee guida

- Linee Guida Aiom; Tumore dell'Urotelio; Edizione 2021;
- Linee Guida EAU, Non-Muscle-invasive Bladder Cancer; Edizione 2024;
- Linee Guida EAU, Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer; Edizione 2024;

5.3 Letteratura essenziale

- AIOM/AIRTUM, "I numeri del cancro in Italia 2018";
- AIOM/AIRTUM, "I numeri del cancro in Italia 2020";
- AIOM/AIRTUM, "I numeri del cancro in Italia 2021";
- La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016
- Tumori in Italia – Trend 2003/2014 - AIRTUM
- Dati ISTAT 2020
- Servizio epidemiologia clinica e valutativa di APSS. Rapporto 2020- I tumori nella PAT. I dati del Registro Tumori di popolazione
- Profilo Salute 2019; <https://www.trentinosalute.net/Aree-tematiche/Osservatorio-per-la-salute/Profilo-di-salute/Profilo-di-salute-della-provincia-di-Trento-Aggiornamento-2019/12-I-tumori-Principali-problematiche-di-salute> (consultato in data 11/12/23)
- JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013) <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (consultato in data 11/12/23)

6. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Sono inclusi nel percorso definito dal presente PDTA tutti i pazienti adulti di qualsiasi genere, età o etnia con sospetto clinico o diagnosi certa di tumore alla vescica che giungano presso strutture sanitarie della Provincia Autonoma di Trento. L'inclusione va dal momento dell'ingresso nella struttura ospedaliera con sospetto diagnostico fino alla fase di follow-up successiva al trattamento compresi eventuali percorsi di cure palliative o di fine vita.

Il presente percorso esclude i pazienti senza una diagnosi confermata di tumore alla vescica ed i pazienti pediatrici.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

7. CRITERI DI INGRESSO ED USCITA DAL PDTA

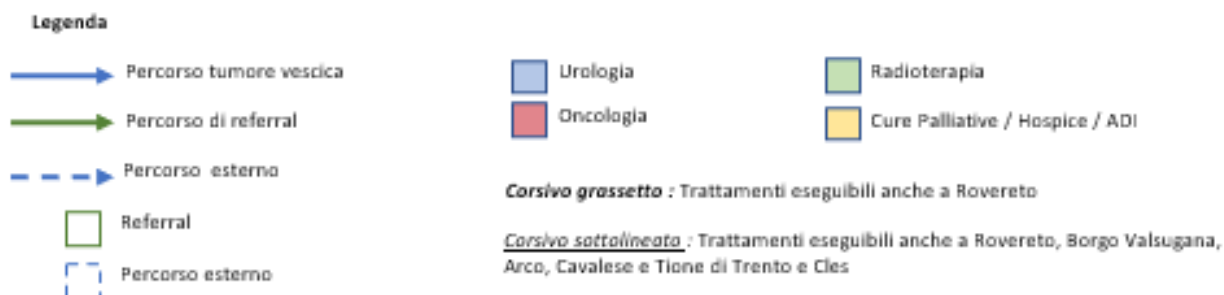
Criteri di ingresso nel PDTA:

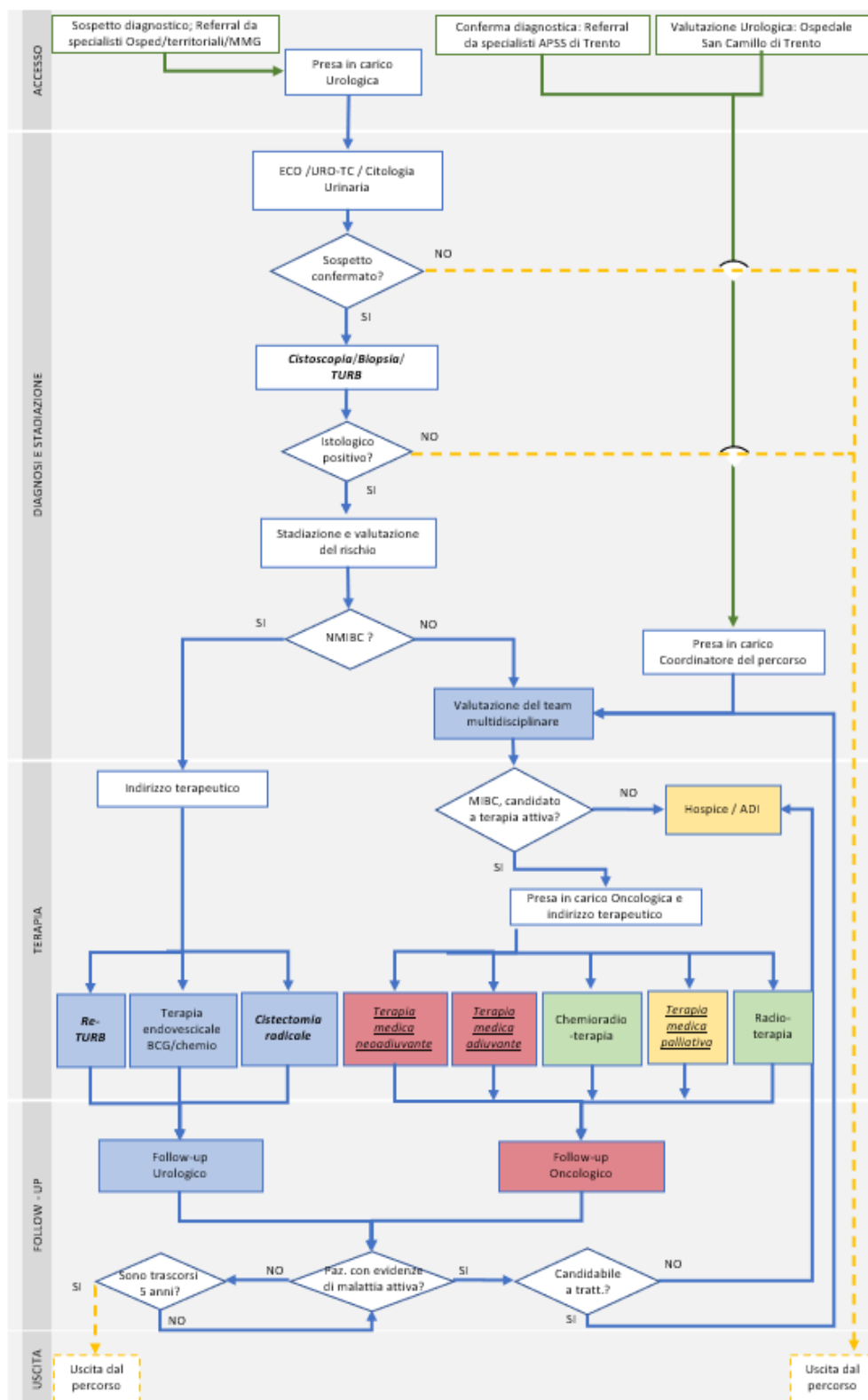
- pazienti (di qualsiasi sesso, condizione patologica e socio-economica) adulti con sospetto clinico o diagnosi certa di tumore alla vescica.

Criteri di uscita dal PDTA:

- pazienti il cui iter diagnostico abbia escluso il sospetto clinico di tumore alla vescica;
- pazienti che esprimono la volontà di essere seguiti in una diversa struttura ospedaliera extraPAT;
- pazienti che abbiano concluso il periodo di 5 anni previsto per la prosecuzione del follow-up presso l'APSS di Trento;
- pazienti deceduti.

8. FLUSSO DELLA ATTIVITÀ





	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

9. DESCRIZIONE DEL PERCORSO

Accesso

I pazienti con sospetto di neoplasia vescicale vengono intercettati sul territorio dai medici di Medicina Generale e vengono inviati per valutazione specialistica Urologica in prima visita presso gli ambulatori divisionali sparsi sul territorio provinciale, appartenenti ad APSS o a strutture convenzionate. Alcuni pazienti possono essere intercettati ed entrare nel percorso dopo valutazione urologica a seguito di accesso al Pronto Soccorso. La prenotazione per la visita urologica avviene tramite servizio CUP con o senza priorità (RAO). I pazienti inviati tramite Pronto Soccorso arrivano direttamente in Urologia al Santa Chiara (Unico Presidio deputato alla gestione delle urgenze territoriali).

In relazione alla valutazione urologica il Paziente può seguire i seguenti percorsi:

- Approfondimenti diagnostici e nuova valutazione specialistica urologica
- Messa in nota operatoria per cistoscopia/TURB
- Ricovero in Reparto se sintomatologia severa (ematuria) tramite accesso in Pronto Soccorso

Il Ricovero in regime di Urgenza avviene nel Reparto di Urologia all'Ospedale Santa Chiara di Trento; i ricoveri programmati per cistoscopia/TURB possono essere effettuati sia nel Reparto di Urologia al Santa Chiara, Villa Igea (solo cistoscopie diagnostiche) e Santa Maria del Carmine di Rovereto.

9.1 Diagnosi e stadiazione

L'ematuria è il sintomo più comune nel NMIBC. È stato dimostrato che la macroematuria è associata ad uno stadio più alto di malattia di primo riscontro rispetto alla microematuria. Il carcinoma in situ potrebbe essere sospettato nei pazienti con sintomi del basso apparato urinario, specialmente della fase di riempimento.

In fase diagnostica, viene raccolta una completa e minuziosa anamnesi del paziente e viene effettuato un esame fisico del paziente anche se non rivela la presenza di NMIBC.

In caso di sospetto di neoplasia vescicale, se non già eseguite, l'Urologo da indicazione ad eseguire una eco addome completo e l'esame citologico urinario su tre campioni e programma una cistoscopia con eventuale mapping vescicale in caso di citologie urinarie positive o TURB (resezione endoscopica di neoformazione vescicale). In caso di diagnosi di neoplasia vescicale viene data indicazione ad eseguire una Uro-Tc per lo studio delle alte vie urinarie.

Una volta eseguita la diagnosi di neoplasia vescicale infiltrante il Paziente deve essere sottoposto a Tc toraco – addominale a scopo stadiante.

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	PREPARAZIONE ALL'ESAME E CONTROINDICAZIONI	SETTING ASSISTENZIALE
<i>Anamnesi ed esame obiettivo</i>	Pazienti con sospetto di neoplasia vescicale e in follow up per neoplasia vescicale	Nessuna	Ambulatorio di Urologia
<i>Citologia urinaria</i>	Pazienti con sospetto di neoplasia vescicale e in follow up per neoplasia vescicale	Nessuna	UO Anatomia Patologica

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	PREPARAZIONE ALL'ESAME E CONTROINDICAZIONI	SETTING ASSISTENZIALE
<i>Ecografia</i>	Pazienti con sospetto di patologia uroteliale vescicale	Preparazione: -Diggiuno -Vescica distesa previa assunzione di acqua	UO di Radiologia
<i>Uro-TC</i>	Qualora l'ecografia sia non dirimente	Preparazione: -Diggiuno Controindicazioni: -Allergie -Insufficienza Renale	UO di Radiologia
<i>Cistoscopia con eventuale mapping vescicale</i>	Pazienti con sospetto di neoplasia vescicale e in follow up per neoplasia vescicale	Valutazione anestesilogica e urologica preoperatoria	UO Urologia
<i>Istologia</i>	Pazienti sottoposti a biopsia vescicale	Nessuna	UO Anatomia Patologica
<i>Resezione endoscopica TURB</i>	Pazienti con sospetto di neoplasia vescicale e in follow up per neoplasia vescicale	Valutazione anestesilogica e urologica preoperatoria	UO Urologia
<i>Scintigrafia Ossea</i>	In presenza di dubbi stadiativi alla TAC torace-addome	Preparazione: -Idratazione Nessuna controindicazione x allergie ed insufficienza renale	UO di Medicina Nucleare
<i>PET/TC 18F-FDG</i>	In presenza di dubbi stadiativi alla TAC torace-addome	Preparazione: Diggiuno Nessuna controindicazione x allergie ed insufficienza renale Valori Glicemia < 180 mg/dl	UO di Medicina Nucleare
<i>Re-TURB stadiante</i>	Nei pazienti sottoposti a TURB che presentino una resezione macroscopicamente non completa, oppure assenza di tonaca muscolare propria, oppure una neoplasia in stadio T1 e/o di alto grado (non CIS), prima di impostare un altro trattamento	Valutazione anestesilogica e urologica preoperatoria	UO Urologia
<i>TAC addome e torace con e senza m.d.c</i>	Pazienti con diagnosi di neoplasia vescicale infiltrante o neoformazioni non resecabili endoscopicamente	Preparazione: -Diggiuno Controindicazioni: -Allergie -Insufficienza Renale	UO di Radiologia
<i>Classificazione TNM</i>	Pazienti sottoposti a TURB	N/A	N/A
<i>Classificazione del grading</i>	Pazienti sottoposti a TURB	N/A	UO Anatomia Patologica
<i>Classificazione del rischio</i>	Pazienti sottoposti a TURB	N/A	Urologia

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

Scheda Tempistica della fase di diagnosi

Dalla data di sospetto di neoplasia registrata dal MMG o dallo specialista ambulatoriale

ATTIVITÀ	UROLOGO	ONCOLOGO	RADIOLOGO	RADIOTERAPISTA ONCOLOGO	MEDICO NUCLEARE	ANATOMO PATOLOGO
<i>Anamnesi ed esame obiettivo</i>	Entro 30 giorni dal primo sospetto di neoplasia o in base alla RAO data in sede di prescrizione					
<i>Citologia urinaria</i>						Entro 30 giorni dalla prescrizione
<i>Ecografia addome completo</i>			Entro 30 giorni dalla prescrizione o in base alla RAO data in sede di prescrizione			
<i>Uro-TC</i>			Entro 30 giorni dalla prescrizione o in base alla RAO data in sede di prescrizione			
<i>Cistoscopia con eventuale mapping vescicale</i>	Entro 30 giorni dall'inserimento in lista operatoria dopo visita urologica					
<i>Istologia</i>						Entro 30 giorni dall'esecuzione della biopsia vescicale
<i>Resezione endoscopica TURB</i>	Entro 30 giorni dall'inserimento in lista operatoria dopo visita urologica					
<i>Scintigrafia Ossea</i>					Entro 15 giorni dalla prescrizione	
<i>PET/TC 18F-FDG</i>					Entro 21 giorni dalla prescrizione	

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

<i>Re-TURB stadiante</i>	Entro 3 mesi dalla diagnosi istologica di neoplasia vescicale di primo riscontro (dove indicato)					
<i>TAC addome e torace con e senza m.d.c</i>			Entro 30 giorni dalla prescrizione o in base alla RAO data in sede di prescrizione			
<i>Classificazione TNM</i>	In occasione di visita di controllo dopo accertamenti anatomopatologici e strumentali (imaging)					
<i>Classificazione del grading</i>						In concomitanza con referto istologico
<i>Classificazione del rischio</i>	In occasione di visita di controllo dopo accertamenti anatomopatologici e strumentali (imaging)					

Matrice delle responsabilità

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato ATTIVITÀ	UROLOGO	ONCOLOGO	RADIOLOGO	RADIOTERAPISTA ONCOLOGO	MEDICINUCLEARE	ANATOMO PATOLOGO	PERSONALE LAB.	CASE MANAGER
<i>Anamnesi ed esame obiettivo</i>	R	I	I	I	I	I		I
<i>Citologia urinaria</i>	C	I	I	I	I	R	R	I
<i>Ecografia</i>	I	I	R	I	I			I
<i>Uro-TC</i>	I	I	R	I	I			I
<i>Cistoscopia con eventuale mapping vescicale</i>	R	I	I	I	I			I
<i>Istologia</i>	C	I	I	I	I	R	R	I

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

<i>R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato</i> ATTIVITÀ	UROLOGO	ONCOLOGO	RADIOLOGO	RADIOTERAPISTA ONCOLOGO	MEDICINUCLEARE	ANATOMO PATOLOGO	PERSONALE LAB.	CASE MANAGER
<i>Resezione endoscopica TURB</i>	R	I	I	I	I			I
<i>Scintigrafia Ossea</i>	C	I	I	I	R			I
<i>PET/TC 18F-FDG</i>	C	I	I	I	R			I
<i>ReTURB stadiante</i>	R	I	I	I	I			I
<i>TAC addome e torace con e senza m.d.c</i>	C	I	R	I	I			I
<i>Classificazione TNM</i>	C	I	C	I	C	C		I
<i>Classificazione del grading</i>	C	I	I	I	I	R		I
<i>Classificazione del rischio</i>	R	I	I	I	I	I		I

Approfondimenti per la fase di diagnosi e stadiazione

9.1.1 Accertamenti ematochimici

	<i>Tutti i pazienti</i>	<i>Casi selezionati</i>
Accertamenti		
Emocromo	X	
Biochimica	X	
Coagulazione	X	
Esame urine	X	

9.1.2 Accertamenti radiologici

Ecografia

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.

L'esame della vescica viene effettuato per via soprapubica, mediante sonde convex da 3,5 MHz (o superiori) che consentono una indagine completa della vescica e degli organi adiacenti e mediante scansioni longitudinali e trasversali ed eventualmente scansioni oblique. L'esame ecografico della vescica viene condotto a vescica distesa

	<p align="center">Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica</p>	<p align="center">Red. 0 Del 21-06- 2024</p>	<p align="center">Rev. 01 Del 08-07- 2024</p>
---	--	--	---

previa assunzione di acqua (circa 2 ore prima dell'esame). In casi particolari si ottiene la distensione vescicale mediante cateterismo vescicale.

Va tenuto presente che l'ecografia non consente di escludere la presenza di un tumore vescicale specie nel caso di forme non muscolo-invasive. E' comunque sempre necessario in presenza di ematuria studiare le vie urinarie superiori per escludere eventuali patologie uretero - pielico - caliceali, masse renali, calcoli e idronefrosi.

La diagnosi di neoplasia vescicale può anche essere incidentale, per il riscontro di alterazione della parete vescicale sotto forma di aggetto endoluminale o ispessimento focale ad un esame tomografico dell'addome (ecografia o TC/RM) eseguito per altri motivi. Un tale riscontro prevede pertanto la valutazione specialistica urologica. Il sospetto ecografico, TC o RM viene approfondito con esame endoscopico. Per ulteriori approfondimenti descrittivi in merito all'ecografia si rimanda all'Allegato 06, *vedi Allegato 1*.

Uro-TC

L'uro-TC è usata per diagnosticare i tumori papillari nel tratto urinario, identificabili come difetti di riempimento e/o per la presenza di idronefrosi. L'urografia intravenosa (IVU) rappresenta un'alternativa alla TC, se questa non fosse disponibile; tuttavia la TC fornisce più informazioni rispetto alla IVU (incluso lo stato dei linfonodi e degli organi vicini), soprattutto per i tumori vescicali muscolo invasivi e per i tumori uroteliali delle alte vie. L'incidenza dei tumori uroteliali delle alte vie è bassa (1,8%) ma aumenta a 7,5% nei tumori collocati nel trigono. Il rischio di tumore uroteliale delle alte vie, durante follow-up di tumore vescicale, aumenta nei pazienti con tumori multipli e ad alto rischio.

La stadiazione prevede la valutazione dell'invasione locale, delle metastasi linfonodali e a distanza. La TC con tecnologia multistrato è la tecnica di riferimento per la stadiazione per la sua panoramicità, maggiore velocità di esecuzione e maggiore disponibilità rispetto alla Risonanza magnetica. Per ulteriori approfondimenti descrittivi, in merito agli accorgimenti da adottare per l'esecuzione dell'Uro-TC, si rimanda all'Allegato 06, *vedi Allegato 1*.

Riguardo all'invasione locale l'imaging TC trova alcune limitazioni nella definizione del grado di penetrazione della parete degli stadi iniziali (T1 e T2), la cui definizione è raggiunta con la sola resezione transuretrale, ma è in grado di valutare sia l'invasione extra-vescicale della neoplasia (T4) che l'interessamento macroscopico del grasso perivescicale (T3b).

Riguardo l'invasione linfonodale l'imaging TC (e RM) si basa fondamentalmente sul parametro dimensionale per cui i linfonodi pelvici con dimensioni > 8 mm e i linfonodi addominali con dimensioni > 10 mm (asse corto) sono considerati sospetti. Pertanto l'imaging presenta moderata sensibilità e specificità nella definizione del coinvolgimento linfonodale.

TC addome e torace

Riguardo alla ricerca di metastasi a distanza la TC torace addome è l'indagine di scelta per le metastasi polmonari per la sua maggiore risoluzione spaziale nei confronti della RM in questo distretto. La TC encefalo su giudizio clinico viene effettuata in pazienti con sintomi neurologici.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica (RM) di norma non è indicata per lo studio delle neoplasie vescicali in quanto i suoi risultati sono simili a quelli della TC per la valutazione locale anche se può offrire una migliore valutazione della parete vescicale e del suo coinvolgimento in caso di neoplasia vescicale ricorrendo alla somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico e allo studio dinamico nelle fasi arteriosa, venosa e tardiva. Il limite maggiore della RM rispetto alla TC consiste nella minore risoluzione nella valutazione dei calici, della pelvi e degli ureteri per la ricerca di neoplasie “sincrone” e nella sua minore panoramicità.

Ulteriori approfondimenti diagnostici saranno indicati secondo giudizio clinico del team multidisciplinare. 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.

9.1.3 Citologia Urinaria

L'esame citologico del sedimento urinario rimane ad oggi l'unico marcatore universalmente utilizzato nella pratica clinica per la diagnosi delle neoplasie uroteliali e il follow-up delle neoplasie vescicali di alto grado. Elementi distintivi sono: basso costo e non invasività, alta sensibilità nei tumori di alto grado (84%) ma bassa sensibilità nei tumori a basso grado (16%) e complessivamente alta specificità (84-100 %) [1].

Il ritrovamento di citologie urinarie spontanee positive può indicare un tumore uroteliale presente ovunque nel tratto urinario; citologie negative, invece, non escludono la presenza di tumore. La lettura delle citologie urinarie è operatore-dipendente. Per ulteriori approfondimenti descrittivi, relativi all'allestimento del sedimento cellulare urinario e della refertazione, si rimanda all'Allegato 06, *vedi Allegato 1*.

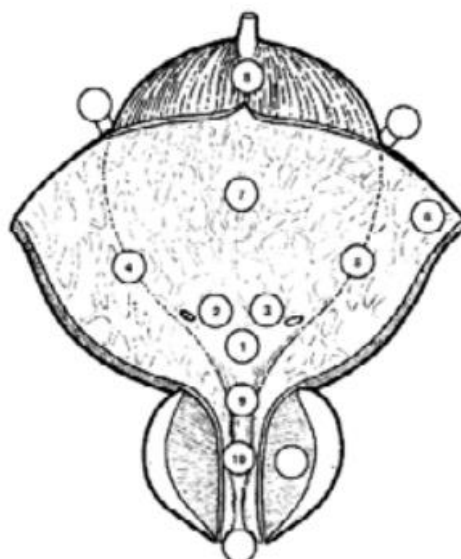
9.1.4 Diagnostica invasiva

La diagnosi definitiva del tumore vescicale papillare dipende dalla valutazione cistoscopica della vescica e dalla valutazione istologica del campione di tessuto prelevato con resezione o con biopsia con pinza a freddo. Il carcinoma in situ è diagnosticato dalla combinazione di cistoscopia, citologie urinarie ed esame istologico di multiple biopsie vescicali. La cistoscopia è inizialmente eseguita come una procedura ambulatoriale. La procedura eseguita con strumento flessibile con applicazione di lubrificante anestetico intra-uretrale esita in una migliore compliance rispetto allo strumento rigido, in particolar modo nel sesso maschile.

L'obiettivo della TURB nei tumori vescicali in stadio TaT1 è quello di fare corretta diagnosi e di resecare completamente tutte le lesioni visibili. Tale procedura è cruciale nella diagnosi e nel trattamento del tumore vescicale e deve essere eseguita sistematicamente seguendo ciascun passaggio. Gli step operativi necessari per ottenere una TURB efficace includono l'identificazione dei fattori richiesti per assegnare il rischio della malattia (numero di tumori, dimensioni, multifocalità, caratteristiche, attenzione alla presenza di CIS, tumore primario o recidiva), lo stadio clinico (palpazione bimanuale sotto anestesia, assegnazione dello stadio clinico del tumore), adeguatezza della resezione (resezione visivamente completa, visualizzazione del muscolo alla base della resezione), e la presenza di complicanze (valutazione di perforazione). Per misurare la grandezza del tumore più grande, si può usare la punta dell'ansa del resettore, che è larga circa 1 cm, come riferimento. Il tumore può essere descritto come sessile, nodulare, papillare o piatto.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

Tali procedure vengono fatte in regime di urgenza o elezione nei Presidi di Trento Santa Chiara, Villa Igea e Santa Maria del Carmine (Rovereto).



1 = Trigono	6 = Parete anteriore
2 = Ostio ureterale destro	7 = Parete posteriore
3 = Ostio ureterale sinistro	8 = Cupola
4 = Parete destra	9 = Collo
5 = Parete sinistra	10 = Uretra posteriore

Figura 2: Diagramma della vescica; Linee Guida EAU 2024, Non-muscle-invasive Bladder Cancer

Valutazione della qualità della resezione

È stato confermato che l'assenza del muscolo detrusore dal campione prelevato è associata ad un rischio significativamente aumentato di malattia residua, di recidiva precoce di malattia e di sotto-stadiazione della stessa. La presenza del muscolo detrusoriale nel campione è da considerarsi come un surrogato per la valutazione della qualità del prelievo. Nei pazienti con storia di tumori piccoli, Ta-LG/G1, la folgorazione di piccole papillarità recidivanti in un paziente ambulatoriale è un'opzione clinica e può ridurre l'onere terapeutico.

Resezione di piccole papillarità di tumore vescicale durante resezione transuretrale della prostata

Non è raro il riscontro di tumori vescicali in uomini con ipertrofia prostatica benigna. A condizione che questi tumori siano di aspetto papillare, preferibilmente piccoli e non estensivamente multifocali, sembra sia possibile resecarli e proseguire con la resezione della prostata. Anche se le evidenze di alto livello sono limitate, una TURB simultanea a una TUR della prostata non sembra condurre a un aumentato rischio di ricorrenza o progressione del tumore.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

Biopsie vescicali

Il carcinoma in situ si può presentare come un'area vellutata, arrossata e indistinguibile dal tessuto infiammatorio o può non essere visibile per nulla. Per questa ragione, si dovrebbero eseguire biopsie di urotelio sospetto. Tuttavia, in pazienti con citologie urinarie positive ('lesione sospetta per alto grado, secondo il sistema di Parigi), o con una storia di NMIBC di alto grado/G3 ed in tumori di aspetto non papillare, eseguire biopsie di mucosa macroscopicamente normale (biopsie random/mapping) è da raccomandare. Per ottenere un mapping rappresentativo della mucosa vescicale, si eseguono biopsie sul trigono, sulla cupola, e sulle pareti vescicali di destra, di sinistra, anteriore e posteriore.

Biopsie dell'uretra prostatica

È stato dimostrato anche il coinvolgimento dell'uretra prostatica e dei dotti, negli uomini affetti da NMIBC. Il rischio di coinvolgimento neoplastico dell'uretra prostatica o dei dotti è maggiore se il tumore è localizzato nel trigono o nel collo vescicale e in presenza di CIS vescicale. In questi casi è necessaria una biopsia dell'uretra prostatica.

Re-TURB

In pazienti con neoplasia ad alto grado o pT1, viene effettuata un Re-TURB

9.1.5 Imaging Medico Nucleare

L'indagine PET/CT con 18F-FDG non è sufficientemente accurata per la stadiazione T del tumore primitivo della vescica urinaria, dovuta alla "fisiologica" escrezione urinaria del radio farmaco 18F/FDG. In questi ultimi anni però diversi studi hanno documentato che la PET/CT con 18F-FDG è sempre più utilizzata nella stadiazione di N ed M, pur non essendo stata accertata nei numeri (lavori scientifici con n° pazienti esiguo) l'evidenza del suo ruolo.

La PET/TC con 18F-FDG viene impiegata in quanto è ad oggi l'unica metodica per immagini in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi tramite la determinazione della concentrazione del radio farmaco al loro interno. Tuttavia, le evidenze disponibili attualmente non sono ancora tali e sufficienti per considerare la metodica un'indagine di routine nella pratica clinica (no clinical utility).

La scintigrafia ossea continua a rivestire un ruolo diagnostico. In merito al riscontro di metastasi scheletriche. Essa rimane un'indagine altamente sensibile ma poco specifica, dal momento che non definisce in maniera univoca la causa della patologia riscontrata. Tuttavia, per la sua capacità di evidenziare anomalie sull'osso già in una fase precoce, quando ancora non si sono manifestati sintomi o evidenziato alterazioni osteostrutturali sulla matrice minerale, la scintigrafia viene richiesta ed effettuata subito dopo la diagnosi di neoplasia vescicale che ha uno spiccato tropismo per l'osso.

Nei pazienti con recidiva dopo la cistectomia radicale, la FDG PET/CT viene usata per il rilevamento di recidive locali e/o di metastasi a distanza.

9.1.6 Istologia

Il carcinoma a cellule uroteliali rappresenta il più comune (>90%) tipo istologico di neoplasia vescicale e si suddivide in primis, in non muscolo-infiltrante (non invasione della tonaca muscolare propria) e muscolo-infiltrante. Al

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

momento della prima diagnosi il 70% circa dei tumori della vescica è rappresentato da neoplasie uroteliali non infiltranti [5, 6].

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

Ta: sono neoplasie dotate di architettura papillare, vengono sottoposte a una gradazione cito-architetturale in base alla quale sono così classificati [5]:

- **Neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale maligno (PUNLMP):** rare lesioni con una delicata istologia papillare, estremamente ordinata e con modeste atipie citologiche. Sono lesioni con un concreto rischio di recidiva (fino al 50%) ma priva di capacità di dedifferenziazione e di acquisizione della capacità di infiltrazione (progressione nel 4% dei casi) [11,12].
- **Carcinoma uroteliale papillare di basso grado:** lesioni papillari con aspetto ramificato, ordinato, e citologia atipica. Sono lesioni altamente recidivanti (50%) e con possibilità di progressione nel 10% dei casi.
- **Carcinoma uroteliale papillare di alto grado:** lesioni papillari con architetture grossolane, disordinate, caratterizzate da alterazione della polarità nucleare e da evidenti atipie. Hanno un rischio di recidiva del 60% e di progressione nel 30% [13]. Questo grading si riferisce alla classificazione WHO 2016 [5], riprende il precedente [8] ed è ampiamente adottato a livello ufficiale interazionale [8-9]. E' tuttavia appropriato che il referto possa essere integrato con la classificazione G1-G3 [10].

CIS: il carcinoma uroteliale in situ (CIS) è per definizione privo di architettura papillare e di alto grado, multifocale, composta da cellule citologicamente maligne e spesso non-coese. In oltre il 90% dei casi il CIS si osserva in associazione, contemporanea o successiva, a neoplasie uroteliali papillari e/o invasive [5], alle quali la compresenza di CIS conferisce maggiori capacità di progressione [14]. In tali casi è opportuno inoltre distinguere se il CIS sia presente nelle aree immediatamente adiacenti alla neoplasia (estensione laterale) o sia a distanza come focus separato. Il nuovo TNM 2017 (VIII edizione) sottolinea con livello di evidenza II l'opportunità di riportare in referto la concomitante presenza di CIS poiché rappresenta un indicatore prognostico negativo.

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

Neoplasie uroteliali muscolo infiltranti (> o uguale a T2)

Si definisce carcinoma uroteliale muscolo infiltrante una neoplasia che infiltra (pT2) o supera (pT3-4) la parete muscolare della vescica (muscolo detrusore). Analizzando il materiale istologico di una TUR il patologo deve sempre riportare in referto la ***presenza/assenza di muscolo detrusore nel materiale inviato***. In sua assenza è opportuno definire il caso come Tx.

Per ulteriori approfondimenti descrittivi in merito all'indagine istologica si rimanda all'Allegato 06, *vedi Allegato 1*.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

Stadiazione

Per la netta differenza in termini sia di trattamento che di prognosi la stadiazione delle neoplasie vescicali distingue fra tumori non muscolo-infiltranti (NMIBC) in cui il tumore è confinato all'epitelio di transizionale (Ta e Tis) o alla sottomucosa (T1) e tumori muscolo infiltranti (MIBC) in cui il tumore ha infiltrato o superato la tonaca muscolare (T2-T4). La classificazione TNM 2002, è stata aggiornata nel 2009 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 Tabella1).

Tabella 1. Classificazione TNM 2017 (VII 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

9.2 Il TMD Per La Valutazione Multidisciplinare Del Tumore alla Vescica

In conformità con quanto stabilito dalle DDG APSS n. 368 del 25/05/2023 e n. 419 del 06/06/2024 (Allegato 02, *vedi Allegato 1*), con la nota del Direttore Generale n. 13569 del 12/06/2024 (Allegato 03, *vedi Allegato 1*), è stato costituito il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per i tumori urologici ed è stato contestualmente nominato il Coordinatore del GOM. Inoltre, con la nota integrativa n. 13681 del 14/06/2024 (Allegato 04, *vedi Allegato 1*), a completamento della nota n. 13569, sono state specificate le discipline che compongono il core team e il no-core team del GOM urologico.

Indicazione alla prima valutazione multidisciplinare:

- Nel caso di sospetto clinico il caso viene indirizzato al Coordinatore del percorso/Case Manager clinico, il quale è responsabile del completamento dell'iter diagnostico, dell'avvio del percorso e della presentazione del caso al CMD
- Tutti i pazienti diagnosticati con tumore della vescica muscolo-infiltrante devono essere inviati alla valutazione della riunione multidisciplinare. Allo stesso modo, i pazienti con tumore della vescica non muscolo-infiltrante che, secondo giudizio clinico, richiedono una discussione multidisciplinare a causa delle caratteristiche cliniche che non

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

permettono di individuare inequivocabilmente il trattamento terapeutico più adatto secondo le linee guida nazionali

- La valutazione multidisciplinare considera tutte le opzioni terapeutiche

-E' prevista la partecipazione del paziente alla riunione del team multidisciplinare. A seguito di un breve allineamento dei clinici del team multidisciplinare, il paziente viene invitato ad entrare e assiste alla discussione, potendo condividere eventuali dubbi ed esprimere il proprio consenso o rifiuto rispetto al trattamento proposto dal team

Composizione del Team multidisciplinare

Il team multidisciplinare urologico dell' APSS di Trento è composto da:

- **membri "core"** (urologo, oncologo medico, medico nucleare, oncologo radioterapista), specialisti che partecipano attivamente al processo decisionale di definizione del piano diagnostico terapeutico e assistenziale dei pazienti con neoplasia vescicale;
- **membri "non core"**, specialisti che vengono coinvolti occasionalmente per consulenze su specifici casi clinici dai membri "core".
- È prevista la possibilità di segnalazione dei casi da discutere collegialmente anche da parte degli specialisti degli altri Presidi Ospedalieri dell'APSS di Trento, i quali possono partecipare alla riunione del team grazie alla modalità di collegamento da remoto

Figure professionali Core	Compiti all'interno del TMD
Urologo	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Coordina il team. Intercetta il paziente con tumore della vescica. Prescrive gli accertamenti diagnostici ed esegue la TURB a intento stadiativo e/o terapeutico. Valuta la possibilità di eseguire una re-TURB e le instillazioni endovesicali. Presenta i casi di neoplasia muscolo infiltrante alla riunione multidisciplinare. Fornisce le indicazioni all'intervento di cistectomia radicale ed è responsabile del percorso chirurgico del paziente.</p> <p><i>Responsabilità di coordinamento:</i> coordina il percorso e gruppo di lavoro del presente PDTA. Controlla la metodologia e l'applicazione del PDTA. Verifica l'approccio multidisciplinare con il pieno coinvolgimento di tutti gli esperti presenti nel gruppo di lavoro. Coordina l'attività del case manager clinico. Interloquisce con il GOM di riferimento per ciò che riguarda l'organizzazione e il corretto funzionamento del PDTA. È garante del PDTA e insieme al case manager è garante della completezza dei casi presentati al consulto.</p>
Oncologo Medico	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Intercetta il paziente con tumore della vescica muscolo infiltrante, presenta il caso alla riunione multidisciplinare e organizza il successivo percorso diagnostico-terapeutico. Fornisce le indicazioni alla terapia sistemica, alla chemioterapia da sola o in combinazione con la radioterapia e alle cure palliative. Propone eventuali trial clinici sperimentali.</p>
Oncologo Radioterapista	<p><i>Responsabilità cliniche:</i> Partecipa alla riunione multidisciplinare e fornisce le indicazioni rispetto al trattamento radioterapico o di radioterapia in combinazione con chemioterapia.</p>
Case Manager Clinico	<p><i>Responsabilità:</i> Si occupa degli aspetti organizzativi e di coordinamento dell'intero percorso assistenziale. Facilita e coordina l'assistenza dell'utente durante la presa in carico, supporta</p>

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

	e agevola il processo di diagnosi. Si occupa di organizzare le riunioni periodiche del team multidisciplinare, organizza le attività pianificate e supporta nella redazione del verbale degli incontri. Identifica e accerta i problemi del paziente e del/dei caregiver, valutando le condizioni fisiche, emotive e psicosociali dell'assistito. Partecipa all'informazione del paziente sulle decisioni prese e sulle modalità degli esami diagnostici prescritti, monitora il percorso diagnostico e terapeutico.
--	--

Il team multidisciplinare si avvale, inoltre, della presenza di altri specialisti definiti “non core” che collaborano con i membri “core” se sono necessarie consulenze per il completamento della valutazione clinica dei singoli casi.

Membri “non core” del TMD	Radiologia, Anatomia patologica, Medicina Nucleare, Psicologia clinica, Servizio di Governance Clinica, Dipartimento di prevenzione, Genetica medica, Servizio di Dietetica, Stomatoterapia e Geriatria
----------------------------------	---

Verifica delle competenze

Presso l'APSS di Trento, relativamente all'assegnazione e verifica delle clinical competence si applica la policy JCI, secondo l'ultimo aggiornamento del 2021.

In particolare secondo tale procedura, l'obiettivo dell'assegnazione delle clinical competence è duplice:

- garantire la sicurezza poiché la prestazione è eseguita dal professionista che ha le competenze per farla
- mappare i livelli di autonomia distribuiti nelle diverse aree dipartimentali
- favorire lo sviluppo del professionista e dell'equipe

Il processo di assegnazione delle clinical competence è un processo standardizzato e consolidato, il cui ambito di applicazione sono tutte le Unità Operative e i Servizi nei quali prestano servizio i Professionisti clinici. Per il dettaglio delle fasi che costituiscono il processo di assegnazione delle clinical competence e quanto previsto per la valutazione del team multidisciplinare urologico si rimanda all'Allegato 05, vedi *Allegato 1*.

Modalità di funzionamento del TMD

Periodicità delle riunioni multidisciplinari del TMD	Le riunioni cliniche multidisciplinari sono calendarizzate con cadenza settimanale e prevedono la discussione di un massimo di 8 casi. Il Team Multidisciplinare, che si riunisce esclusivamente se tutti i membri del core-team presenziano, può anche essere convocato al di fuori della cadenza abituale per l'analisi di situazioni clinicamente urgenti, su proposta del coordinatore del percorso/Case Manager clinico
Sede di svolgimento delle riunioni multidisciplinari del TMD	Le riunioni cliniche multidisciplinari si svolgono in presenza presso l'Ambulatorio dell'Urologia. La riunione si svolge utilizzando il supporto informatico della piattaforma “Health meeting” che consente anche la presenza dei partecipanti da remoto
Ambiti di intervento	L'obiettivo degli incontri multidisciplinari è quello di condividere casi clinici ed individuare il

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

del TMD	<p>percorso terapeutico più appropriato, in modo coordinato e nelle tempistiche definite, per i pazienti con tumore della vescica muscolo-infiltrante e i pazienti con tumore della vescica non muscolo-infiltrante che, secondo giudizio clinico, richiedono una discussione multidisciplinare</p> <p>Negli incontri del Team sono discussi i nuovi casi presentati dai clinici e viene valutata l'evoluzione clinica dei casi già precedentemente presi in carico in caso di recidiva</p> <p>Viene, inoltre, stabilita l'eventuale convocazione per una successiva riunione, ordinaria o straordinaria, di altri specialisti e/o consulenti non afferenti al core team.</p>
Modalità di presentazione del caso	<p>Il coordinatore del percorso/Case Manager clinico fornisce comunicazione alla segreteria dell'Urologia, che provvederà a prenotare lo slot della discussione multidisciplinare sulla piattaforma "Health meeting"</p> <p>Il coordinatore del percorso/Case Manager clinico si accerta che sia presente tutta la documentazione necessaria per la discussione del caso ed è responsabile del caricamento delle informazioni in maniera adeguata sulla piattaforma "Health Meeting".</p> <p>Il coordinatore del percorso/Case Manager clinico che porta il caso in discussione multidisciplinare compilano il format standard di presentazione (<i>Allegato 07, vedi Allegato 1</i>), scheda che fornisce una sintesi strutturata degli elementi clinici. Tale documentazione viene caricata dal coordinatore del percorso/Case Manager clinico sulla piattaforma "Health meeting", entro 24 ore dalla riunione, affinché i membri del team multidisciplinare possano prendere visione del caso clinico in preparazione alla riunione</p>
Risultati attesi	<p>Ogni riunione del team multidisciplinare produce, per ognuno dei casi discussi, un verbale, documento nel quale è riportato l'elenco dei medici che hanno partecipato alla riunione (<i>Allegato 07, vedi Allegato 1</i>) e che viene caricato sulla piattaforma "Health meeting" e fornito al paziente.</p> <p>Il caso deve essere presentato dal coordinatore del TMD o da un suo delegato</p> <p>Il verbale attesta le varie discussioni del gruppo multidisciplinare e l'indicazione finale con una relazione clinica e una proposta terapeutica dettagliatamente strutturati sul singolo caso analizzato. In particolare, nel verbale, compilato dal Coordinatore del percorso/Case Manager clinico, sono riportati l'anagrafica del paziente, le informazioni su patologie concomitanti, le terapie in corso e l'anamnesi oncologica del paziente, gli esiti degli esami diagnostici effettuati, la stadiazione, l'indicazione e la proposta terapeutica e la data stabilita per la rivalutazione del caso.</p> <p>I contenuti del verbale vengono condivisi all'unanimità dai partecipanti alla riunione e tale condivisione viene certificata dall'apposizione di una firma da parte dei componenti del team presenti alla riunione. La mancanza di unanimità deve essere riportata nel referto finale.</p> <p>Nella redazione del piano di cura si stabilisce chi sarà il referente del paziente nelle fasi successive del percorso diagnostico terapeutico.</p>
Organizzazione e convocazione delle	<p>Le riunioni multidisciplinari vengono coordinate e gestite dal Coordinatore del percorso/Case Manager clinico del team multidisciplinare che ha il ruolo di collegamento tra i diversi attori</p>

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

riunioni multidisciplinari del TMD	coinvolti La convocazione delle riunioni del team multidisciplinare viene effettuata, tramite mail dedicata, dalla segreteria Urologica, la quale riporta l'elenco dei nominativi dei pazienti che verranno discussi
Strumenti a disposizione delle riunioni multidisciplinari del TMD	Piattaforma informatica aziendale (SIO) Piattaforma "Health meeting" che permette di condividere le informazioni sanitarie, organizzare e gestire riunioni mono e multidisciplinari, anche da remoto, con il supporto di tecnologie web di ultima generazione. Viene fornito al paziente il contatto telefonico del Coordinatore del percorso/Case Manager clinico, quale intermediario, per favorire la comunicazione paziente-team MD.

Al termine della riunione il Coordinatore del percorso/Case Manager clinico procede al/alla:

- Caricamento del verbale sulla piattaforma "Health meeting";
- Assicurarsi che il paziente, che partecipa al CMD, abbia compreso la diagnosi e la prognosi della malattia, così come le modalità di esecuzione dei trattamenti, gli effetti collaterali possibili e le relative modalità di prevenzione e trattamento.
- Pianificazione di consulti specialistici, qualora non già effettuati, nell'ambito dell'approccio multidisciplinare alla patologia;
- Acquisizione del consenso informato al percorso proposto. Verrà poi presentato e acquisito il consenso informato specifico per ogni procedura prevista dal percorso assistenziale proposto;
- Programmazione degli appuntamenti successivi e pianificazione dei ricoveri eventualmente necessari per il trattamento.

9.3 Terapia per pazienti NMIBC

In base alla stadiazione e alla prognosi, verrà definito dal clinico urologo il piano di trattamento da applicare al singolo paziente.

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO	SETTING ASSISTENZIALE
<i>re-TURB (a intento terapeutico)</i>	Pazienti non candidabili a cistectomia radicale	Controindicazioni anestesologiche	Urologia
<i>Chemioterapia endovesicale post TURB con Mitomicina C o epirubicina o doxorubicina</i>	Pazienti sottoposti a TUR con neoplasia NMIBC di basso grado e a basso rischio di recidiva e progressione	Allergia al farmaco	Urologia
<i>Instillazioni endovesicali di BCG</i>	Pazienti sottoposti a TUR con neoplasia NMIBC di basso grado, ad alto rischio di recidiva e basso rischio di progressione	Allergia al farmaco, immunodepressi, IVU sintomatica	Urologia

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO	SETTING ASSISTENZIALE
<i>Cistectomia radicale</i>	Pazienti con neoplasia NMIBC ad alto grado sottoposti a TUR, trattati con BCG e dichiarati refrattari o non-responsivi al trattamento endovesicale con BCG	Controindicazioni anestesiologiche	Urologia

La matrice delle responsabilità

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

ATTIVITÀ	TIMING PRESTAZIONE	UROLOGO	ONCOLOGO	RADIOLOGO	RADIOTERAPISTA ONCOLOGO	MEDICO NUCLEARE	ANATOMO PATOLOGO	CASE MANAGER
<i>re-TURB a intento terapeutico</i>	Entro 90 giorni dalla diagnosi istologica	R	I	I	I	I	C	I
<i>chemioterapia post TURB con Mitomicina C o epirubicina o doxorubicina</i>	Dai 30 ai 60 giorni dopo la diagnosi istologica	R	I	I	I	I	I	I
<i>Instillazioni endovesicali di BCG</i>	Dai 30 ai 60 giorni dopo la diagnosi istologica	R	I	I	I	I	I	I

9.4 Terapia per pazienti MIBC

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO	SETTING ASSISTENZIALE
<i>re-TURB (a intento terapeutico)</i>	Pazienti non candidabili a cistectomia radicale	Comorbidità che controindichino un trattamento endoscopico	Reparto Urologia
<i>Cistectomia radicale e linfadenectomia</i>	Pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato, cT2-4N0M0, che risultano unfit per il cisplatino	Comorbidità che controindichino un trattamento chirurgico	Reparto Urologia
<i>Chemioterapia neoadiuvante (con schemi comprendenti cisplatino)</i>	Pazienti con neoplasia MIBC (cT2-T4, N0, M0), ECOG PS 0-1 e clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min.	Comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico	Regime ambulatoriale o, nei pazienti fragili, in regime di ricovero (UO Oncologia)
<i>Chemioterapia adiuvante a base di cisplatino</i>	Pazienti con neoplasia MIBC sottoposto a cistectomia, in stadio patologico pT3-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+) e ECOG PS 0-1, clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min	Comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico a base di cisplatino	Regime ambulatoriale o, nei pazienti fragili, in regime di ricovero (UO Oncologia)

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO	SETTING ASSISTENZIALE
<i>Terapia trimodale (TURB + radio + chemio)</i>	Pazienti con neoplasia uroteliale della vescica in stadio cT2-T3 cN0 cM0, in assenza di idronefrosi e/o CIS concomitante	<ul style="list-style-type: none"> - presenza di comorbidità che non consentono l'esecuzione della chemioterapia - presenza di idronefrosi mono- o bilaterale - presenza di neoplasia in situ nel preparato istologico - neoplasia non trattabile endoscopicamente in modo radicale 	Ambulatorio presso DH Oncologico e Sala Terapia UO Radioterapia
<i>Chemioterapia con schemi a base di gemcitabina e Carboplatino</i>	Pazienti con carcinoma uroteliale in stadio localmente avanzato o metastatico e considerati unfit per cisplatino	Comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico	Regime ambulatoriale o, nei pazienti fragili, in regime di ricovero (UO Oncologia)
<i>Avelumab (mantenimento dopo trattamento chemioterapico di prima linea)</i>	Pazienti senza progressione dopo chemioterapia a base di platino.	Controindicazioni all'uso dell'immunoterapia (es. patologie autoimmuni o terapia cortisonica ad alte dosi o con altro immunosoppressore, che escludono la fattibilità del trattamento immunoterapico)	Regime ambulatoriale presso UO Oncologia
<i>Pembrolizumab</i>	Pazienti con malattia metastatica in progressione durante o dopo una polichemioterapia di prima linea contenente platino	Controindicazioni all'uso dell'immunoterapia (es. patologie autoimmuni o terapia cortisonica ad alte dosi o con altro immunosoppressore, che escludono la fattibilità del trattamento immunoterapico)	Regime ambulatoriale presso UOC Oncologia
<i>Enfortumab</i>	Pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica che hanno precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente platino e una immunoterapia.	Condizioni cliniche scadute che non consentono di considerare un'ulteriore linea di terapia attiva	Regime ambulatoriale presso UOC Oncologia
<i>Vinflunina</i>	Pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, dopo fallimento di una precedente terapia contenente platino	Condizioni cliniche scadute che non consentono di considerare un'ulteriore linea di terapia attiva	Regime ambulatoriale presso UOC Oncologia
<i>Paclitaxel</i>	Pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, dopo fallimento di una precedente terapia contenente platino	Condizioni cliniche scadute che non consentono di considerare un'ulteriore linea di terapia attiva	Regime ambulatoriale presso UOC Oncologia
<i>Gemcitabina</i>	Pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, dopo fallimento	Condizioni cliniche scadute che non consentono di considerare un	Regime ambulatoriale presso UOC Oncologia

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

ATTIVITÀ	TIPOLOGIA DI PAZIENTI COINVOLTI	CONTROINDICAZIONI AL TRATTAMENTO	SETTING ASSISTENZIALE
	di una precedente terapia contenente platino	ulteriore linea di terapia attiva	
<i>Terapia di supporto</i>	Pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, in terapia attiva, che presentano scadimento delle condizioni cliniche (es. calo ponderale) o sviluppano tossicità legate al trattamento oncologico sistemico	Nessuna	Regime ambulatoriale o, nei pazienti fragili, in regime di ricovero (UOC Oncologia)
<i>Terapia Palliativa</i>	Pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, unfit per un trattamento attivo	Nessuna	Cure palliative a domicilio del paziente o c/o struttura dedicata (lungodegenza, hospice)
<i>Arruolamento in studi clinici</i>	Tutti i pazienti che rispettano i criteri di inclusione di studi eventualmente aperti c/o il centro	Criteri di esclusione dello studio	Regime ambulatoriale o, nei pazienti fragili, in regime di ricovero (UOC Oncologia)

La matrice delle responsabilità

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

ATTIVITÀ	TIMING PRESTAZIONE	UROLOGO	ONCOLOGO	RADIOLOGO	RADIOTERAPISTA ONCOLOGO	MEDICO NUCLEARE	ANATOMO PATOLOGO	CASE MANAGER
<i>Cistectomia radicale e linfadenectomia</i>	Entro 30 giorni dalla fine della stadiazione oppure per i pazienti trattati in neoadiuvante in relazione allo schema chemioterapico adottato	R	I	I	I	I	C	I
<i>Chemioterapia neoadiuvante (Cisplatino 70 mg/mq g 1 Gemcitabina 1000 mg/mq gg 1,8)</i>	Ogni 21 giorni. 3 – 4 cicli di trattamento	I	R	I	I	I	I	I
<i>Chemioterapia adiuvante (Cisplatino 70 mg/mq g 1 Gemcitabina 1000 mg/mq gg 1,8)</i>	Ogni 21 giorni. 4 cicli di trattamento	I	R	I	I	I	I	I
<i>Terapia trimodale (TURB + Cisplatino 100 mg/mq + Radioterapia)</i>	TAC simulazione 10-15 giorni da prima visita; Inizio RTE 10 giorni da TAC simulazione	I	R	I	R	I	I	I

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

ATTIVITÀ	TIMING PRESTAZIONE	UROLOGO	ONCOLOGO	RADIOLOGO	RADIOTERAPISTA ONCOLOGO	MEDICO NUCLEARE	ANATOMO PATOLOGO	CASE MANAGER
	Ogni 21 giorni. 3 cicli di trattamento							
<i>Terapia trimodale (TURB + Gemcitabina 300 mg/mq o 5-Fluorouracile 250 mg/mq/die ic + Radioterapia)</i>	TAC simulazione 10-15 giorni da prima visita; Inizio RTE 10 giorni da TAC simulazione Ogni 7 giorni. 6 cicli di trattamento	I	R	I	R	I	I	I
<i>Avelumab (10 mg/kg g 1)</i>	Ogni 14 giorni, fino a progressione di malattia	I	R	I	I	I	I	I
<i>Pembrolizumab (200 mg G1)</i>	Ogni 21 giorni, fino a progressione di malattia	I	R	I	I	I	I	I
<i>Pembrolizumab (400 mg G1)</i>	Ogni 42 giorni, fino a progressione di malattia	I	R	I	I	I	I	I
<i>Enfortumab (1,25 mg/kg g 1; max 125 mg se peso ≥ 100 kg)</i>	Ogni 28 giorni, fino a progressione di malattia	I	R	I	I	I	I	I
<i>Vinflunina (320 mg/mq g 1 se PS 0; 280 mg/mq g 1 (se PS 1 o PS 0 e precedente irradiazione pelvica)</i>	Ogni 21 giorni, 6 cicli di trattamento	I	R	I	I	I	I	I
<i>Paclitaxel (80 mg/mq gg 1,8,15)</i>	Ogni 28 giorni, fino a progressione di malattia	I	R	I	I	I	I	I
<i>Gemcitabina (1200 mg/mq gg 1,8)</i>	Ogni 21 giorni, fino a progressione di malattia	I	R	I	I	I	I	I
<i>Terapia di supporto</i>	Al bisogno	I	R	I	R	I	I	I
<i>Terapia Palliativa</i>	Quando indicata	I	C	I	R	I	I	I
<i>Arruolamento in studi clinici</i>	Se disponibili	I	R	I	C	I	C	I

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

9.5 Approfondimenti per la fase di terapia

9.5.1 Algoritmo terapeutico

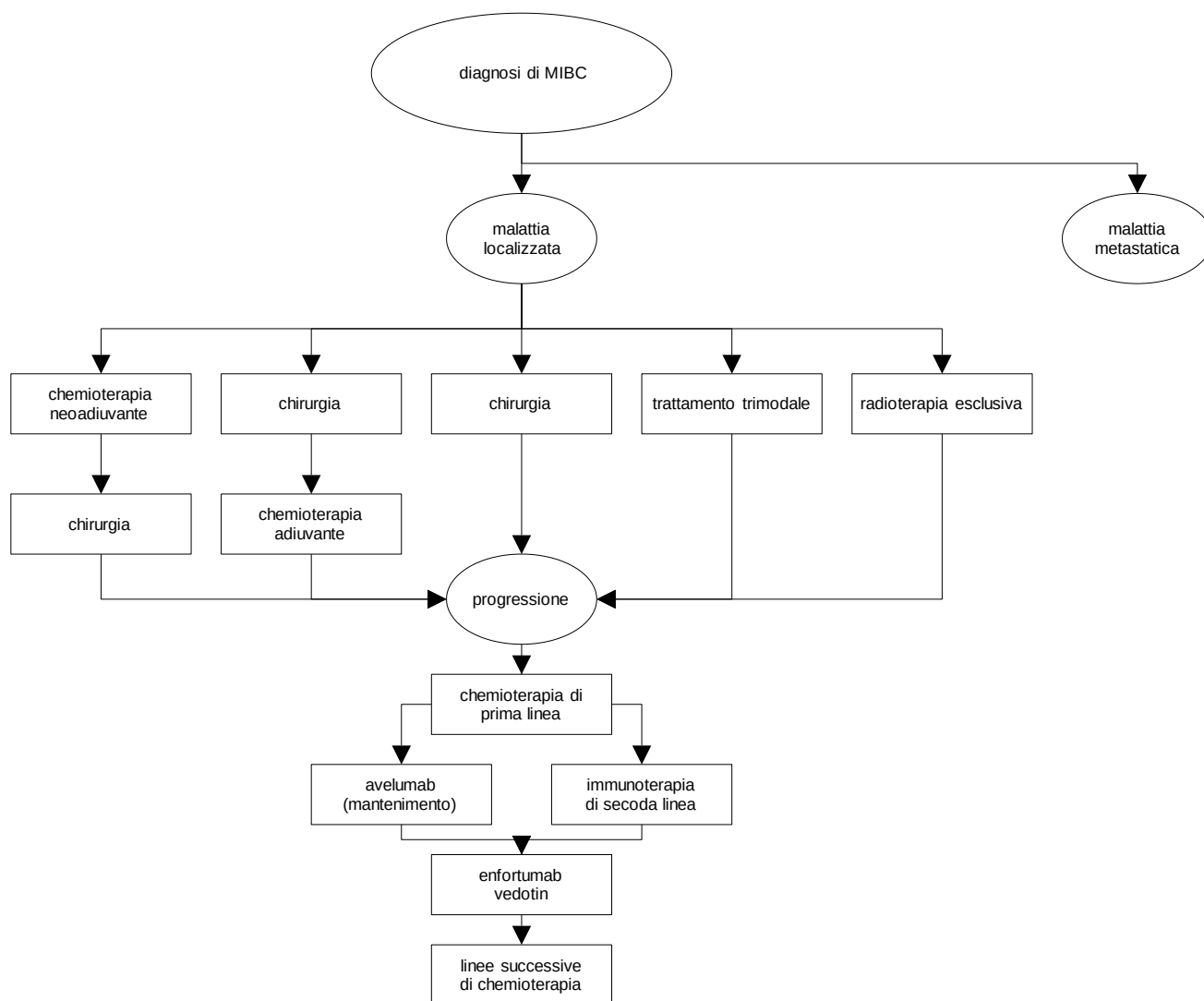


Figura 3: Algoritmo terapeutico tumori della vescica

Malattia localizzata:

- Cistectomia: rappresenta il trattamento di scelta per la malattia localizzata
- Chemioterapia neoadiuvante: essendo in grado di migliorare il controllo di malattia in termini di sopravvivenza deve precedere la cistectomia e deve essere preferita alla terapia adiuvante
- Chemioterapia adiuvante: impatta meno della terapia neoadiuvante sulla sopravvivenza. È indicata in tutti quei casi in cui non è stato possibile effettuare una terapia neoadiuvante

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

- Terapia trimodale: deve essere proposta in casi selezionati come terapia di preservazione d'organo in alternativa alla chirurgia
- Radioterapia esclusiva: va proposta nei pazienti inoperabili per motivi medici
- Malattia metastatica alla diagnosi/ progressione dopo trattamento locale radicale
 - Chemioterapia di prima linea: terapia a base di cisplatino o carboplatino (pazienti unfit per cisplatino)
 - Avelumab di mantenimento: indicata nei pazienti che dopo la chemioterapia di prima linea non sono in progressione
 - Immunoterapia di seconda linea: indicata nei pazienti che in corso di chemioterapia di prima linea sono andati in progressione o nei casi che non hanno ricevuto avelumab di mantenimento
 - Enfortumab vedotin: indicato dopo terapia a base di platino e immunoterapia (di mantenimento o di seconda linea)
 - Linee successive di chemioterapia: dopo enfortumab vedotin in pazienti selezionati

Per approfondimenti descrittivi in merito ai fattori predittivi di recidiva e di progressione si rimanda all'Allegato 06, vedi Allegato 1.

9.5.2 Resezione transuretrale della vescica - TURB

La candidabilità a intervento di TURB viene stabilita dall'urologo al termine della visita specialistica. In tale occasione, dopo il colloquio sull'indicazione stessa, le possibili complicanze ed i risultati ottenibili, l'urologo consegna al paziente l'informativa e il consenso all'intervento endoscopico. Questi documenti vengono consegnati al paziente al momento della messa in lista per permettergli di appuntare eventuali domande da porre in sede di pre-ricovero.

Il paziente viene dunque collocato all'interno di una lista d'attesa, verrà poi contattato telefonicamente dall'infermiere dell'ambulatorio programmazione per la preparazione all'intervento in base alla priorità chirurgica assegnata.

Per la preparazione all'intervento, l'infermiere:

- programma e contatta il paziente per comunicare le date per eseguire:
 - esami ematici (emocromo, biochimica di base, coagulazione)
 - eventuali esami strumentali: RX Torace, ECG, RMN, scintigrafia o TAC stadiazione
- definisce le date per la visita preoperatoria con l'urologo e l'anestesista
- allestisce la cartella clinica, visiona e inserisce gli esami programmati e allerta il medico referente e/o anestesista e/o medico di medicina generale nel caso di importanti alterazioni e lo documenta

9.5.3 Trattamento adiuvante

Sebbene la TURB da sola possa eradicare completamente un tumore TaT1, questi tumori recidivano comunemente e possono progredire in MIBC. L'elevata variabilità del tasso di recidiva a tre mesi indica l'incompletezza della TURB o provoca recidive in un'alta percentuale di pazienti, indi per cui si considerare la terapia adiuvante in tutti i pazienti.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

La necessita di un'ulteriore terapia adiuvante dipende dalla prognosi. Nei pazienti a basso rischio, una SI riduce il rischio di recidiva ed è considerata il trattamento standard e completo. Per gli altri pazienti, tuttavia, una SI rimane un trattamento incompleto a causa della notevole probabilità di recidiva e/o di progressione.

Immunoterapia con bacillo Calmette-Guérin (BCG)

Cinque meta-analisi hanno confermato che BCG dopo TURB è superiore alla sola TURB o alla TURB + chemioterapia per prevenire la recidiva di NMIBC. Negli studi con mantenimento con BCG, c'è stata una riduzione del 32% del rischio di recidiva per BCG rispetto alla Mitomicina C, ma un aumento del 28% del rischio di recidiva per i pazienti trattati con BCG negli studi senza mantenimento con BCG. Due meta-analisi hanno dimostrato che la terapia con BCG ritarda e potenzialmente riduce il rischio di progressione del tumore. La maggior parte degli studi ha mostrato una riduzione del rischio di progressione nei tumori ad alto e intermedio rischio se è stato applicato un programma di mantenimento BCG.

Il trattamento intravesicale con BCG è associato a più effetti collaterali rispetto alla chemioterapia intravesicale. Tuttavia, gravi effetti collaterali si riscontrano in <5% dei pazienti e possono essere trattati efficacemente in quasi tutti i casi. L'incidenza di infezioni da BCG dopo instillazioni di BCG è stata dell'1% in un'analisi di coorte basata sul registro. È stato dimostrato che un programma di mantenimento non è associato a un aumento del rischio di effetti collaterali rispetto a un corso di induzione. Gli effetti collaterali che richiedono l'interruzione del trattamento sono stati osservati più spesso nel primo anno di terapia. I pazienti anziani non sembrano manifestare più effetti collaterali che portano all'interruzione del trattamento. I sintomi possono essere il risultato di effetti collaterali del trattamento con BCG o causati dalla stessa malattia della vescica (CIS diffusa). Di conseguenza, il carico dei sintomi si riduce dopo il completamento del trattamento in un numero significativo di pazienti.

Possono comparire complicazioni maggiori dopo l'assorbimento sistemico del farmaco. Pertanto, le controindicazioni dell'instillazione intravesicale di BCG devono essere rispettate. La presenza di leucocituria, ematuria non visibile o batteriuria asintomatica non è una controindicazione per l'applicazione del BCG e in questi casi non è necessaria la profilassi antibiotica. Il BCG deve essere usato con cautela nei pazienti immunocompromessi; ad esempio, l'immunosoppressione, l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) pongono controindicazioni relative, sebbene alcuni piccoli studi abbiano mostrato un'efficacia simile e nessun aumento delle complicanze rispetto ai pazienti non immunocompromessi. Il ruolo dei farmaci profilattici anti-tubercolosi in questi pazienti rimane poco chiaro.

Le instillazioni di BCG di induzione vengono somministrate secondo un programma di 6 settimane. Per un'efficacia ottimale, BCG deve essere somministrato in un programma di mantenimento.

Per ulteriori approfondimenti descrittivi, in merito agli effetti collaterali del trattamento con BCG e al fallimento della terapia intravesicale, si rimanda all' Allegato 06, *vedi Allegato 1*.

9.5.4 Cistectomy radicale

Per tumori vescicali non muscolo invasivi

Ci sono diversi motivi per considerare la RC immediata per pazienti selezionati con NMIBC:

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

- L'accuratezza della stadiazione per i tumori T1 mediante TURB è bassa con il 27-51% dei pazienti sottoposto a tumore invasivo a RC
- Alcuni pazienti con NMIBC andranno incontro a progressione della malattia in malattia muscolo-invasiva
- I pazienti che sperimentano la progressione della malattia allo stadio muscolo-invasivo hanno una prognosi peggiore rispetto a coloro che presentano una malattia muscolo-invasiva "primaria".

Il potenziale beneficio della RC viene valutato rispetto ai suoi rischi, morbilità e impatto sulla qualità della vita e discusso con i pazienti, in un processo decisionale condiviso. Si propone una RC immediata in quei pazienti con NMIBC che sono ad altissimo rischio di progressione della malattia. La RC precoce è fortemente raccomandata nei pazienti con tumori BCG-unresponsive e dovrebbe essere presa in considerazione nei tumori BCG recidivi di alto grado come menzionato sopra. Un ritardo nella RC può portare a una diminuzione della sopravvivenza specifica per la malattia. Nei pazienti in cui viene eseguita la RC prima della progressione a MIBC, il tasso di DFS a 5 anni supera l'80%.

Per tumori vescicali muscolo invasivi

La candidabilità a intervento di cistectomia radicale e la scelta della tecnica chirurgica da utilizzare vengono stabilite dall'urologo durante la visita urologica ambulatoriale. Durante tale visita, viene illustrata al paziente la tecnica chirurgica, le possibili complicanze ed i risultati ottenibili; l'urologo consegna al paziente l'informativa specifica e il consenso all'intervento. In tale sede il medico esegue inoltre la valutazione dello stato nutrizionale.

Organizzazione

Il paziente viene inserito all'interno di una lista d'attesa e sarà contattato telefonicamente dall'infermiere dell'ambulatorio del pre-ricovero per la preparazione all'intervento. Gli esami di preparazione sono definiti nel documento specifico relativo agli esami pre-operatori.

Per la preparazione all'intervento l'infermiere:

- contatta il paziente per comunicare le date programmate per eseguire:
 - esami ematici con albumina e prealbumina; se paziente diabetico emoglobina glicata e se con problemi alla tiroide TSH e FT3
 - eventuali esami strumentali come RX Torace e ECG
- comunica la data per la visita preoperatoria con l'urologo e l'anestesista
- allestisce la cartella clinica, visiona e inserisce gli esami programmati e allerta il medico referente e/o anestesista e/o medico di medicina generale nel caso di importanti alterazioni e lo documenta

9.5.5 Approfondimenti pre/post-operatori

Visita Urologica

Le visite urologiche pre-operatorie, dopo immissione in nota operatoria, vengono svolte dall'Ambulatorio di Pre-ricovero dell'Ospedale Santa Chiara di Trento o Santa Maria del Carmine di Rovereto. Dopo aver esposto le fasi del trattamento chirurgico, le relative possibili complicanze e le possibili problematiche post-operatorie, l'urologo raccoglie per iscritto il consenso informato all'intervento che era stato consegnato al momento della visita di messa

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

in nota operatoria, compila la cartella clinica con anamnesi patologica e farmacologica del paziente e prescrive la terapia in TECUM.

Durante il colloquio viene data indicazione a correggere le abitudini voluttuarie (fumo, alcool) mediante sospensione del fumo e dell'assunzione di alcool almeno 4 settimane prima dell'intervento chirurgico. Motivare all'esercizio fisico quotidiano con cammino per almeno 1 ora/die.

Visita Anestesiologica

L'anestesista raccoglie il raccordo anamnestico del paziente, definisce e condivide la tipologia di anestesia più adeguata in base al rischio anestesilogico (classe ASA) e valuta se sia necessario approfondire altre condizioni cliniche del paziente alla luce degli esami preoperatori svolti.

Il medico valuta inoltre la terapia domiciliare e comunica al paziente l'eventuale sospensione di farmaci prima dell'intervento (antidiabetici, farmaci anticoagulanti, etc.).

Nel caso in cui il paziente sia fumatore l'anestesista consiglia la sospensione dal fumo.

Carico di carboidrati

Prima dell'intervento di cistectomia radicale viene effettuato il carico di carboidrati con le maltodestrine. Le maltodestrine sono polimeri composti da alcune decine di unità di glucosio che riducono l'insulino resistenza e l'aumento degli zuccheri nel sangue dopo l'intervento (iperglicemia post-operatoria).

Profilassi antibiotica pre-TURB

La profilassi antibiotica prevede la somministrazione preoperatoria di Cefazolina 2gr e/v. Nel caso in cui il paziente sia allergico viene somministrata Ciprofloxacina 400mg e/v oppure, se assunto Fluorochinolone nei 6 mesi precedenti, Fosfomicina 3gr per os 3 ore prima della procedura. Non è prevista, salvo in casi concordati con il cardiologo, la profilassi per l'endocardite batterica.

Profilassi Antibiotica pre-cistectomia radicale

La profilassi antibiotica varia a seconda del tipo di cistectomia. In caso di cistectomia con:

- ureterocutaneostomia: somministrazione preoperatoria di cefazolina 2 gr ev. Nel caso in cui il paziente sia allergico viene somministrata clindamicina 900 mg ev + gentamicina 5mg/kg ev
- ureteroileocutaneostomia o neovesica: somministrazione preoperatoria di amoxicillina/ac. clavulanico 2,2 gr ev. Nel caso in cui il paziente sia allergico vengono somministrati metronidazolo 1 gr ev + gentamicina 5 mg/kg ev

Non è prevista, salvo in casi concordati con il cardiologo, la profilassi per l'endocardite batterica.

Profilassi antitrombotica

La scelta della profilassi antitrombotica si basa sulla scheda di "definizione del rischio tromboembolico individuale in chirurgia urologica". L'urologo e l'anestesista valutano la terapia antitrombotica cronica assunta da paziente e ne definiscono la prosecuzione o la sospensione sulla base del documento specifico "Gestione della terapia anticoagulante e antiaggregante nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico urologico".

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

Dimissione post-operatoria

Alla dimissione il medico valuta lo stato di salute del paziente e redige la lettera di dimissione indicando:

- descrizione sommaria dell'intervento
- eventuali complicanze successive e loro trattamento
- data della rivalutazione urologica e della consegna del risultato dell'esame istologico
- esami ematici di controllo: emocromo + biochimica + profilo epatico + PCR (dopo 10 giorni)
- terapia farmacologica da proseguire
- eventuale terapia antibiotica
- eventuale prosecuzione della profilassi TVP/eventuali indicazioni per la ripresa della terapia antiaggregante/anticoagulante

Si raccomanda al paziente un periodo di riposo di circa 15 giorni durante il quale si consiglia una graduale ripresa delle normali attività.

La dietista programma la rivalutazione a 30-40 giorni e il paziente viene contattato dal Servizio di Dietetica. L'Urologo prescrive gli esami ematici: proteine totali, albumina, prealbumina, transferrina, vitamina D, folati, vitamina B12.

Alla dimissione viene fornita l'indicazione ad eseguire una valutazione uro-oncologica. In tale occasione verrà consegnato l'esame istologico definitivo e verranno stabiliti il successivo iter diagnostico terapeutico e follow-up in accordo con le linee guida di settore e il percorso diagnostico terapeutico assistenziale della patologia oncologica della vescica aziendale.

9.5.6 Accertamenti ematochimici pre-terapia sistemica

Accertamenti	<i>Screening basale prima dell'inizio del trattamento sistemico (chemioterapia, immunoterapia)</i>	<i>Giorno precedente ogni ciclo di terapia sistemica (chemioterapia, immunoterapia)</i>
Emocromo con formula	X	X
Glucosio	X	X
Creatinina	X	X
Sodio	X	X
Potassio	X	X
Calcio	X	X
Magnesio	X	X
Urea	X	X
Alanina Amino Transferasi (ALT)	X	X
Aspartato Amino Transferasi (AST)	X	X
Fosfatasi Alcalina (ALP)	X	X
Gamma Glutamyltranspeptidasi (GGT)	X	X
Lattico Deidrogenasi (LAD)	X	v
Albumina	X	X
Bilirubina totale e frazionata	X	X
Esame urine	X	
Colesterolo totale	X	

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

Accertamenti	<i>Screening basale prima dell'inizio del trattamento sistemico (chemioterapia, immunoterapia)</i>	<i>Giorno precedente ogni ciclo di terapia sistemica (chemioterapia, immunoterapia)</i>
Colesterolo LDL e HDL	X	
Trigliceridi	X	
Tempo di protrombina (PT)	X	
Tempo di Tromboplastina Parziale Attivata (PTT)	X	
Marcatori epatite B	X	
Marcatori epatite C	X	
TSH	X	
FT3	X	
FT4	X	

9.5.7 Consulenze pre-terapia sistemica

Di seguito sono riportati i dettagli dell'esecuzione delle consulenze eseguite, internamente alla struttura ospedaliera, dai pazienti con tumore alla vescica in procinto di iniziare un trattamento terapeutico.

➤ VISITA NEFROLOGICA

PAZIENTI ELEGGIBILI

- Pazienti con malattia localmente avanzata operabile, localizzata operata o avanzata, in particolare: Pazienti con compromissione della funzionalità renale

SCOPO: Valutare la fattibilità di un trattamento con cisplatino in un paziente con funzionalità renale ai limiti

PREPARAZIONE: Nessuna

MODALITÀ DI PRENOTAZIONE:

- Tramite visita ambulatoriale se paziente in regime ambulatoriale o tramite consulenza se paziente ricoverato

RISULTATI ATTESI:

- Indicazione a possibilità di eseguire o meno la terapia a base di cisplatino

➤ VISITA INFETTIVOLOGICA

PAZIENTI ELEGGIBILI

- Pazienti con malattia metastatica, candidati a immunoterapia: in particolare pazienti con marcatori epatitici B o C suggestivi di infezione acuta o recente

SCOPO: Valutare fattibilità di trattamento con immunoterapia

PREPARAZIONE: Nessuna

MODALITÀ DI PRENOTAZIONE

- Tramite visita ambulatoriale se paziente in regime ambulatoriale o tramite consulenza se paziente ricoverato

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

RISULTATI ATTESI

Indicazione a possibilità di eseguire o meno l'immunoterapia, indicazione su monitoraggio clinico e di laboratorio in corso di trattamento

9.5.8 Trattamenti sistemici

Il trattamento delle neoplasie uroteliali muscolo invasive dipende da fattori legati alla malattia (stadio e caratteristiche isto-patologiche) e al paziente (età, comorbidità e condizioni cliniche). In pazienti con malattia muscolo-infiltrante in stadio cT2-T4 N0 M0, ECOG PS 0-1, clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico, il trattamento indicato è una chemioterapia neoadiuvante con cisplatino, che ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola osservazione (riduzione del rischio di morte del 18% ed incremento della OS a 5 anni dell'8%), a fronte di una mortalità legata al trattamento dell'1% e tossicità correlate al trattamento quali granulocitopenia (G2 18%, G3 23%), nausea e vomito (G2 25%), mucosite (G2 8%). Pertanto, tutti i casi che rientrano nei suddetti criteri di selezione vengono condivisi in ambito multidisciplinare. Il regime chemioterapico adottato è la combinazione cisplatino + gemcitabina [37] per 3-4 cicli, seguiti da rivalutazione strumentale con TAC torace e addome senza e con mdc ev e, se risposta o stabilità di malattia, nuova valutazione multidisciplinare per l'intervento chirurgico.

I pazienti che non sono candidati a chemioterapia neoadiuvante e che presentano uno stadio post-operatorio pT3-4 pN(-) o qualsiasi pT ma pN(+), ECOG PS 0-1, clearance della creatinina ≥ 60 mg/ml/min, e assenza di comorbidità che controindichino un trattamento chemioterapico a base di cisplatino, vengono sottoposti a chemioterapia adiuvante. Questo, infatti, ha dimostrato un vantaggio in termini di PFS e OS rispetto alla sola osservazione. Lo schema indicato è cisplatino + gemcitabina [37] per 4 cicli, la cui tossicità è in linea con quella riportata dallo stesso regime nel setting neoadiuvante.

Nei pazienti con neoplasia vescicale muscolo infiltrante in stadio cT2-3 N0 M0, unifocale e senza residuo macroscopico alla TURB, unfit sia per chirurgia che per terapia con cisplatino, si esegue un trattamento radio-chemioterapico radicale [40].

Il 10-15% dei pazienti con neoplasia vescicale si presenta con malattia metastatica al momento della diagnosi mentre il 50% circa di quelli sottoposti a cistectomia radicale per malattia muscolo-infiltrante sviluppa una ripresa di malattia, locale o a distanza. Il trattamento standard adottato in questi pazienti è uno schema di polichemioterapia contenente sali di platino. Poiché il cisplatino si è dimostrato più efficace del carboplatino, nel trattamento di I linea delle neoplasie uroteliali occorre quindi distinguere pazienti "fit" e "unfit" per il cisplatino.

Gli schemi di terapia più studiati negli anni sono due: cisplatino + gemcitabina e MVAC. Lo studio di fase 3 di confronto ha dimostrato la pari efficacia in termini di risposta e sopravvivenza, ma una minore tossicità dello schema cisplatino + gemcitabina, che pertanto è da considerarsi quello standard [37]. Nei pazienti unfit per il cisplatino, il carboplatino può essere utilizzato al suo posto [38].

I pazienti in stabilità di malattia o in risposta dopo una prima linea di chemioterapia con sali di cisplatino/carboplatino + gemcitabina (4-6 cicli), sono candidati, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, ad immunoterapia di mantenimento con avelumab. Lo studio di fase III Javelin bladder 100 ha, infatti, dimostrato che questo immuno checkpoint inhibitor è superiore come terapia di mantenimento rispetto alla sola osservazione,

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

riportando una OS mediana di 21.4 mesi, rispetto ai 14.3 mesi registrati con la sola terapia di supporto (HR 0,69; IC al 95% 0.56-0.86) [41].

I pazienti in progressione di malattia risposta dopo una prima linea di chemioterapia con sali di cisplatino/carboplatino + gemcitabina (4-6 cicli), sono candidati, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, a II linea con l'immunoterapico pembrolizumab. Lo studio KEYNOTE 045 ha dimostrato una superiorità di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia di II linea sia in OS mediana (10,3 vs 7,4 mesi; HR: 0,73; P=0,004) che in tasso di risposte obiettive (21% vs 11%) [45].

Nei pazienti in progressione a immunoterapia o a terapia di I linea non candidabili ad immunoterapia in II linea, il trattamento che viene considerato è una monochemioterapia con vinflunina [44], paclitaxel [39] o gemcitabina [43]. La scelta dipende dalle condizioni cliniche del paziente e dallo spettro di tossicità del trattamento proposto.

Nei pazienti pretrattati con chemioterapia e immunoterapia, viene somministrato enfortumab vedotin, un farmaco composto da un anticorpo monoclonale anti-nectina4 e una citotossina monometil auristatina E (MMAE), un inibitore della polimerizzazione dei microtubuli. Lo studio registrativo di fase 3 che lo ha confrontato con la chemioterapia ne ha dimostrato l'attività ed efficacia in termini di risposte obiettive e sopravvivenza. In particolare, la OS mediana è risultata di 12,8 mesi (IC al 95% 10,58-15,21) con enfortumab vedotin contro 8,97 mesi (IC al 95% 8,05-10,74) con la chemioterapia (HR 0,70; IC al 95% 0,56-0,89). Le più comuni tossicità riportate con enfortumab sono state la neuropatia periferica e la tossicità cutanea [42].

Nei pazienti troppo fragili per ricevere ulteriore terapia attiva, viene considerata la sola terapia di supporto.

9.5.9 Approfondimenti descrittivi: trattamenti radioterapici

La radioterapia a fasci esterni (RTE) non riveste alcun ruolo nel trattamento della neoplasia vescicale non muscolo-infiltrante mentre nella forma muscolo-infiltrante è in grado di garantire un beneficio in termini di sopravvivenza globale e controllo loco-regionale di malattia [21-25].

In accordo con le linee guida dell'European Association of Urology (EAU Guidelines) e le raccomandazioni multi societarie italiane, la RTE utilizzata in modo esclusivo non risulta un trattamento sovrapponibile alla cistectomia [26] mentre può considerarsi un valido trattamento alternativo quando viene associata alla chemioterapia dopo TUR vescicale massimale (approccio tri-modale). La sopravvivenza globale a 5, 10 e 15 anni con preservazione della vescica è risultata pari al 60%, 45% e 36% rispettivamente [25]. Per garantire tali risultati è necessaria un'adeguata selezione dei pazienti che può essere assicurata solo grazie alla collaborazione multidisciplinare fra urologo, oncologo e radioterapista. In particolare rivestono grande importanza la radicalità microscopica della TUR vescicale, l'assenza di idronefrosi concomitante, di metastasi linfonodali e di componente in situ vescicale, l'età del paziente e la dimensione della neoplasia. I migliori risultati in termini di risposta completa al trattamento combinato e preservazione d'organo si ottengono nei pazienti di età inferiore a 70 anni con neoplasia vescicale in stadio T2-T3N0M0 e assenza di idronefrosi e/o neoplasia in situ concomitante.

La moderna radioterapia basata sull'impiego di tecniche ad archi modulati (VMAT) e sull'uso dell'imaging per controllare il corretto posizionamento del paziente prima di ogni frazione di dose (Image Guided Radio Therapy), consente di eseguire trattamenti radianti più precisi che garantiscono una migliore copertura dosimetrica del target

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

vescicale ed una dose ridotta agli organi sani circostanti [27]. Ciò si traduce in una tossicità acuta e tardiva contenuta (<5%) sia a livello gastrointestinale sia a livello del tratto urinario [28].

I principali studi di radio-chemioterapia presentano un' importante variabilità nel disegno e nei metodi adottati dai vari ricercatori. In primo luogo la dose di radioterapia è risultata abbastanza differente sia come frazionamento sia come dose totale. Il frazionamento più adoperato è quello convenzionale (1.8- 2 Gy a seduta) e la dose sulla vescica più comunemente impiegata è di 50-54 Gy con eventuale boost di 10 Gy sulla lesione primaria. La scelta di irradiare a scopo profilattico anche i linfonodi pelvici non è stata univoca per tutti i trials e la dose più frequentemente adoperata è risultata pari a 40-45 Gy. Il farmaco chemioterapico più impiegato ed efficace è il cisplatino (100 mg/mq ogni due/tre settimane [29] o 40 mg/mq settimanale) associato o meno a gemcitabina, mitomicina e paclitaxel. Nei pazienti anziani viene spesso preferita la monochemioterapia con gemcitabina.

La RTE esclusiva nel trattamento del carcinoma vescicale muscolo-infiltrante può essere considerata solo nei pazienti anziani o con comorbidità che controindicano la possibilità di associare la chemioterapia o di eseguire un intervento di cistectomia radicale. Mentre appare ben definito il ruolo della radioterapia radicale, minori evidenze emergono quando la radioterapia viene adoperata in un setting pre-operatorio e post-operatorio.

La radioterapia neoadiuvante, grazie ai miglioramenti tecnologici intervenuti negli ultimi decenni, è stata valutata in 4 studi randomizzati [30-33] dimostrando di poter ottenere risposte patologiche complete senza aumentare la morbidità della cistectomia. Tuttavia una successiva metanalisi non ha evidenziato alcun significativo vantaggio sulla sopravvivenza e sul controllo locale dopo cistectomia [34].

La radioterapia postoperatoria potrebbe ridurre il tasso di recidive locali e di metastasi a distanza nelle neoplasie vescicali muscolo-infiltranti localmente avanzate (pT3-4, pN+) ma il suo ruolo in questo particolare contesto non è stato definito ancora in modo preciso. Un recente studio [35] ha comparato la sola chemioterapia adiuvante con la chemioterapia associata a radioterapia postoperatoria evidenziando nei pazienti a più alto rischio un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva (69% vs 96% a 2 anni) con livelli accettabili (7%) di tossicità gastrointestinale $\geq$ G3 e nessun problema riguardo la tolleranza della neovescica. L'associazione della radioterapia alla chemioterapia adiuvante non ha però apportato alcun vantaggio sulla sopravvivenza globale e sulla sopravvivenza libera da malattia.

In mancanza di dati che confermino in modo più preciso un sicuro vantaggio terapeutico, la RTE in fase preoperatoria e postoperatoria risulta di fatto poco praticata nella pratica clinica corrente.

Infine la RTE può essere adoperata con beneficio nel trattamento di singole metastasi a distanza adoperando la tecnica stereotassica [36] o nella gestione del paziente sintomatico per ridurre il sanguinamento vescicale o il dolore correlato a localizzazioni ossee.

Indicazioni cliniche

- nelle neoplasie T2-3 N0 la radioterapia in associazione a chemioterapia concomitante a base di cisplatino e dopo TUR vescicale massimale può essere impiegata quando non è possibile, per controindicazioni all'intervento chirurgico o scelta del paziente, ricorrere all'approccio considerato standard e basato sull'uso di chemioterapia neoadiuvante e successiva cistectomia.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

- in presenza di metastasi linfonodali la radioterapia si esegue anche sui linfonodi pelvici con boost di dose sui linfonodi positivi.
- in presenza di controindicazioni alla chemioterapia o alla cistectomia il team multidisciplinare valuta l'esecuzione di un trattamento radiante esclusivo a fasci esterni.
- nelle neoplasie in ripresa dopo cistectomia e chemioterapia neoadiuvante il team multidisciplinare valuta l'esecuzione di un trattamento focalizzato con intento radicale e tecnica stereotassica in caso di dimensioni circoscritte della recidiva o di numero limitato delle metastasi
- nelle neoplasie localmente avanzate (cT4, M1) e sintomatiche si esegue un trattamento radiante con finalità palliativa.

Criteri di eleggibilità

- pazienti con diagnosi istologica o radiologica di neoplasia vescicale
- neoplasia singola T2-3 N0
- TUR vescicale massimale (idealmente con margini negativi all'analisi istologica)
- performance status 0-1

Controindicazioni:

- presenza di comorbidità che non consentono l'esecuzione della chemioterapia
- presenza di idronefrosi mono- o bilaterale
- presenza di neoplasia in situ nel preparato istologico
- neoplasia multipla o T4
- performance status >2
- pregressi trattamenti radioterapici sulla pelvi
- presenza di vescica neurologica o di vescica reattiva per ipertrofia prostatica o cistiti recidivanti

Valutazione della tossicità

La tossicità acuta e cronica viene valutata su base clinica con registrazione degli effetti tossici in corso di trattamento e follow-up adoperando la scala CTCAE. I controlli vengono programmati con cadenza trimestrale nel primo anno e semestrale dal secondo anno.

Si rimanda all' Allegato 06 (*vedi Allegato 1*) per gli approfondimenti descrittivi in merito al supporto psiconcologico e all'avvio delle cure palliative per il paziente con tumore della vescica presso l'APSS di Trento.

9.6 Follow-up delle NMIBC

ATTIVITÀ	SPECIFICITÀ	PREPARAZIONE ALL'ESAME E CONTROINDICAZIONI	SETTING ASSISTENZIALE
<i>Cistoscopia</i>	- In pazienti di prima diagnosi dopo TURB con basso rischio di progressione: a 3 mesi dalla diagnosi e se negativa si ripete a 12 mesi, si	Preoperatorio Comorbidità che controindichino un	UO Urologia

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	-------------------------------------	--------------------------------------

	prosegue ogni anno per 5 anni e negli anni successivi secondo indicazione clinica - In pazienti di prima diagnosi dopo TURB con intermedio rischio di progressione: eseguita a 3-6 mesi nel primo anno, ogni 6 mesi nel secondo anno, e se negativa (insieme alla citologia urinaria) dopo 2 anni si prosegue ogni anno per 5 anni e negli anni successivi secondo indicazione clinica. - In pazienti di prima diagnosi dopo TURB con elevato rischio di progressione: valutata ogni 3 mesi e, se negative (insieme alla citologia urinaria), dopo 2 anni si prosegue ogni 6 mesi per altri 3 anni e ogni anno nei 5 anni successivi.	trattamento endoscopico	
<i>Immagini radiologiche dell'alta via escrettrice, dell'addome e della pelvi</i>	In pazienti di prima diagnosi dopo TURB : le immagini vanno acquisite al basale e successivamente secondo indicazione clinica. Ogni 3-6 mesi per due anni basandosi sul rischio di recidiva e successivamente secondo indicazione clinica	Preparazione: -Digiuno Controindicazioni: -Allergie -Insufficienza Renale	Servizio di Radiologia
<i>Citologia urinaria</i>	- In pazienti di prima diagnosi dopo TURB con intermedio rischio di progressione: eseguita a 3-6 mesi nel primo anno, ogni 6 mesi nel secondo anno, e se negativa (come la cistoscopia) dopo 2 anni si prosegue ogni anno per 5 anni e negli anni successivi secondo indicazione clinica - In pazienti di prima diagnosi dopo TURB con elevato rischio di progressione: valutata ogni 3 mesi e, se negativa (insieme alla cistoscopia), dopo 2 anni si prosegue ogni 6 mesi per altri 3 anni e ogni anno nei 5 anni successivi.	Pazienti portatori di catetere vescicale	UO Urologia
<i>Cistoscopia con biopsie random</i>	Pazienti con CIS sottoposti a terapia endocavitaria con BCG al primo controllo dopo induzione o pazienti con citologie positive con cistoscopia negativa	Preoperatorio Comorbidità che controindichino un trattamento endoscopico	UO Urologia
<i>Immagini radiologiche del torace, addome e pelvi</i>	Secondo indicazione clinica	Preparazione: -Digiuno Controindicazioni: -Allergie -Insufficienza Renale	Servizio di Radiologia

9.7 Follow-up delle MIBC

ATTIVITÀ	SPECIFICITÀ E TIMING	PREPARAZIONE ALL'ESAME E CONTROINDICAZIONI	SETTING ASSISTENZIALE
<i>Immagini radiologiche dell'alta via escrettrice, dell'addome e</i>	Per i pazienti con neoplasia MIBC dopo l'esecuzione della cistectomia e per i pazienti dopo terapia trimodale con	Digiuno da 6 ore e preparazione per mdc ev nei pz allergici	Servizio di Radiologia

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	-------------------------------------	--------------------------------------

<i>della pelvi</i>	risparmio della vescica MIBC: TC torace e addome senza e con mdc ev ogni 3-6 mesi per due anni basandosi sul rischio di recidiva, poi almeno annualmente fino al V anno alternata ad ecografia addome completo ed RX torace ogni 6 mesi		
<i>Citologia urinaria</i>	Per i pazienti con neoplasia MIBC dopo l'esecuzione della cistectomia: eseguita ogni 3-6 mesi per 2 anni e successivamente secondo indicazione clinica	Pazienti portatori di catetere vescicale	UO Urologia
<i>Esami ematochimici di funzionalità epatica e renale</i>	Per i pazienti con neoplasia MIBC dopo l'esecuzione della cistectomia: ogni 3-6 mesi per 2 anni, poi ogni 6 mesi fino al V anno	Nessuna	Laboratorio d'analisi
<i>Monitoraggio tossicità a lungo termine del trattamento e il rischio potenziale di insorgenza di un secondo tumore</i>	Per i pazienti dopo terapia trimodale con risparmio della vescica MIBC	Nessuna	UO Urologia
<i>Scintigrafia Ossea</i>	In base alle indicazioni cliniche	Idratazione	Servizio di Medicina Nucleare
<i>PET/TC 18F-FDG</i>	se riscontro di reperti sospetti ossei e viscerali non chiari a TAC e/o RMN	Digiuno	Servizio di Medicina Nucleare

La matrice delle responsabilità

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

ATTIVITÀ	UROLOGO	ONCOLOGO	RADIOLOGO	RADIOTERAPISTA ONCOLOGO	MEDICO NUCLEARE	ANATOMO PATOLOGO	CASE MANAGER
<i>Cistoscopia / Cistoscopia con biopsie random</i>	R	I		I	I	C	I
<i>Immagini radiologiche dell'alta via escrettrice, dell'addome e della pelvi</i>	C	I	R	I	I		I
<i>Citologia urinaria</i>	R	I		I	I		I
<i>Immagini radiologiche dell'alta via escrettrice, dell'addome e della pelvi</i>		I	R	I	I		I
<i>Esami ematochimici di funzionalità epatica e renale</i>		R		I	I		I
<i>Monitoraggio tossicità a lungo termine del trattamento e il rischio</i>	C	R		I	I		I

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

<i>potenziale di insorgenza di un secondo tumore</i>							
<i>Immagini radiologiche del torace, addome e pelvi</i>	C	I	R	I	I		I
<i>PET/TC 18F-FDG</i>				I	R		I

9.8 Approfondimenti per la fase di follow-up

9.8.1 Follow-up per i pazienti con neoplasia NMIBC

A causa del rischio di recidiva e progressione, i pazienti con NMIBC necessitano di sorveglianza dopo la terapia. Tuttavia, la frequenza e la durata delle cistoscopie e del follow-up di imaging dovrebbero riflettere il grado di rischio del singolo paziente. Quando si pianifica il programma e i metodi di follow-up si considerano i seguenti aspetti:

- Il rilevamento tempestivo di recidive muscolo-invasive e HG / G3 non muscolo-invasive è cruciale e la percentuale di tumori persi dovrebbe essere la più bassa possibile, perché un ritardo nella diagnosi e nella terapia può essere pericoloso per la vita. Pertanto, la migliore strategia di sorveglianza per questi pazienti continuerà a includere cistoscopia e citologia frequenti.
- La recidiva del tumore nel gruppo a basso rischio è quasi sempre in stadio basso e LG / G1. Se la recidiva è piccola, papillare TaG1 / LG non rappresenta un pericolo immediato per il paziente e la diagnosi precoce non è essenziale per il successo della terapia. La DTC di piccole recidive papillari in regime ambulatoriale potrebbe essere sicura
- La prima cistoscopia dopo TURB a tre mesi è un importante indicatore prognostico di recidiva e progressione. Pertanto, la prima cistoscopia dovrebbe essere sempre eseguita tre mesi dopo TURB in tutti i pazienti con tumori TaT1 e CIS.
- Nei tumori a basso rischio, il rischio di recidiva dopo cinque anni senza recidive è basso. Pertanto, nei tumori a basso rischio, dopo cinque anni di follow-up, si può prendere in considerazione l'interruzione della cistoscopia o la sua sostituzione con metodi meno invasivi.
- Nei tumori originariamente a rischio intermedio, alto o molto alto trattati in modo conservativo, le recidive dopo dieci anni liberi da tumore non sono insolite. Pertanto, si raccomanda un follow-up per tutta la vita.
- La strategia di follow-up deve riflettere il rischio di recidiva extravesicale (uretra prostatica negli uomini e UUT in entrambi i sessi).
- Il rischio di recidiva degli UUT aumenta nei pazienti con tumori multipli e ad alto rischio. Nei pazienti con diagnosi iniziale di TaG1-2 / LG BC, l'ecografia della vescica o un marker urinario possono essere una modalità di sorveglianza nel caso in cui la cistoscopia non sia possibile o rifiutata dal paziente.
- Secondo le attuali conoscenze, nessun marker urinario può sostituire la cistoscopia durante il follow-up o ridurre la frequenza della cistoscopia in modo abituale.

9.8.2 Accertamenti radiologici per follow-up

Valgono pertanto le considerazioni fatte per la stadiazione primaria, la TC con tecnologia multistrato è la tecnica preferibile oltre che per la stadiazione iniziale anche il successivo follow up, per la sua panoramicità e maggiore velocità di esecuzione rispetto alla Risonanza magnetica. La stadiazione nel follow up deve prevedere oltre alla

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

valutazione della recidiva locale anche la ricerca delle metastasi linfonodali e a distanza. Come per la stadiazione primaria, risulta necessaria la valutazione della funzione renale prima della somministrazione dei mezzi di contrasto iodati per via endovenosa e l'eventuale idratazione preventiva in presenza di insufficienza renale. Nel caso di reperti dubbi si provvederà allo studio di particolare mediante RM.

10. CONTROLLO DEI PROCESSI AFFIDATI ALL'ESTERNO (OUTSOURCING)

Non sono presenti processi interni al perimetro del presente PDTA che vengono affidati a strutture sanitarie esterne all'APSS di Trento.

11. DEFINIZIONE E MAPPATURA RISCHI/OPPORTUNITÀ

Al fine di evitare eventi indesiderati e far sì che il percorso assistenziale si sviluppi nella giusta direzione, è opportuno identificare sia le criticità del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in questione sia i relativi rischi e le relative opportunità.

Rischi ed opportunità di fasi o azioni contenute nel PDTA possono essere valutati mediante due tecniche previsionali:

- Failure Mode and Effect Analysis (FMEA), analisi qualitativa dei singoli eventi di un processo che ne evidenzia i possibili errori (failures modes) e le possibili conseguenze (effects) al fine di implementare azioni di miglioramento volte ad evitare che determinati errori si verifichino;
- Failure Mode and Effect Critical Analysis (FMECA), modalità che integra alla FMEA valutazioni quantitative per ogni failure mode.

Oggigiorno, il riferimento alla FMEA sottintende quello alla FMECA. Questi metodi di analisi nati in contesti industriali, vengono utilizzati in sanità per individuare e trattare i potenziali rischi presenti in un percorso clinico-assistenziale che potrebbero causare danni ai pazienti, ai loro familiari e ai professionisti sanitari. In particolare, nel 2001, la Joint Commission, ente statunitense non-profit che definisce gli standard per l'accreditamento degli ospedali, ha inserito nel proprio manuale di accreditamento gli step dell'analisi FMECA.

I metodi FMEA e FMECA si fondano sul concetto di rischio inteso come "una combinazione tra la probabilità di accadimento di un danno e la severità di quest'ultimo" e sul principio secondo cui il rischio non è correlato solo alla probabilità che si verifichi un errore, ma anche alla gravità delle sue conseguenze e alla sua rilevabilità, ovvero alla possibilità di intercettarlo prima che si verifichi. L'analisi FMECA perciò assegna ad ogni failure mode tre valori numerici relativi a gravità (G), probabilità di accadimento (P) e rilevabilità (R). I valori numerici vanno da 1 a 10 per gravità e probabilità di accadimento e da 10 a 1 per la rilevabilità. L'Indice di Priorità di Rischio (IPR) è il prodotto di questi tre valori e permette di attribuire una priorità alle azioni di miglioramento da realizzare.

Per applicare la FMEA/FMECA ad un processo si procede come segue:

1. Scomposizione del processo da analizzare in fasi
2. Individuazione dei potenziali rischi (failures modes) che si potrebbero verificare svolgendo ogni attività del processo
3. Definizione delle conseguenze (effects) che i potenziali inconvenienti potrebbero creare ai pazienti o ai dipendenti
4. Identificazione delle cause dei failure modes

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

5. Stima della frequenza, della gravità e della rilevabilità degli effects per attribuire a questi tre indicatori un valore numerico. Questa stima è supportata da scale di riferimento presenti in letteratura.
6. Definizione, messa in atto e monitoraggio delle azioni di miglioramento.

È opportuno che l'analisi FMEA/FMECA sia ripetuta annualmente al fine di monitorare al meglio il PDTA e rintracciare potenziali rischi e conseguenze alle quali potrebbero essere esposti il paziente e/o i professionisti sanitari.

In allegato al presente PDTA è disponibile la tabella di analisi FMECA realizzata per il PDTA del tumore alla vescica dell'APSS di Trento (Allegato 08, *vedi Allegato 1*).

12. SISTEMA DI VALUTAZIONE (MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO)

Al fine di monitorare l'andamento del presente PDTA, il gruppo di lavoro ha individuato i seguenti obiettivi ed indicatori. I dettagli sul sistema di monitoraggio dei suddetti indicatori e sulle azioni correttive da implementare in caso di mancato raggiungimento dei target previsti sono disponibili in allegato (Allegato 09, *vedi Allegato 1*).

12.1 Indicatori di performance

INDICATORI DI OUTCOME:

Tempo medio tra fine chemioterapia neoadiuvante e cistectomia

Tasso di mortalità entro 30 gg dall'intervento chirurgico

% di pazienti sopravvissuti a 5 anni da cistectomia ad intento radicale

*% di questionari per pazienti ambulatoriali (presso l'ambulatorio di Urologia) con punteggio di soddisfazione ≥ 6 (Allegato 10, *vedi Allegato 1*).*

INDICATORI DI PROCESSO:

% di Re-TURB in caso di assenza dello strato muscolare nel campione della TURB

% di pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante prima della cistectomia

% di pazienti con sospetto o confermato tumore vescicale presi in carico dal TMD

INDICATORI DI APPROPRIATEZZA:

% di pazienti che hanno ricevuto chemioterapia/immunoterapia nei 30 giorni prima del decesso

% pazienti eligibili a terapia di conservazione d'organo a cui questa opzione è stata proposta

INDICATORI DI EQUILIBRIO ECONOMICO:

% di pazienti affetti da tumore alla vescica afferenti da altre regioni italiane

INDICATORI DI VOLUME:

Numero pazienti di nuove diagnosi di tumore vescicale in carico a urologo

Numero pazienti di nuove diagnosi di tumore vescicale in carico a oncologo

12.2 Audit clinico

Presso l'APSS di Trento viene condotta un'attività di valutazione periodica delle cartelle cliniche aperte e chiuse secondo quanto definito nel "Programma per il miglioramento della qualità e sicurezza paziente" (Rev.04, Doc N. 094 del 14/09/2021). La verifica delle cartelle cliniche si basa sull'estrazione casuale di un campione (5% dei dimessi

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

del 1° trimestre dell'anno per U.O.) rappresentativo dei vari professionisti sanitari che erogano l'assistenza e delle tipologie di cure erogate.

La verifica è incentrata su fattori quali, ad esempio, la tempestività, la completezza e la leggibilità delle cartelle cliniche e delle informazioni cliniche prendendo anche in considerazione quanto previsto dalla legislazione, dalle normative e dagli standard di qualità. Il processo di verifica viene condotto da referenti medici e delle professioni sanitarie individuati per ogni unità operativa utilizzando una griglia di valutazione che riporta sei dimensioni della qualità (qualità e tracciabilità delle annotazioni, valutazione del paziente, cura del paziente, gestione della terapia farmacologica, intervento chirurgico/procedura invasiva, coordinamento e continuità delle cure alla dimissione o trasferimento) per ognuna delle quali sono stati definiti specifici elementi misurabili

I database compilati dai referenti di U.O. vengono inviati all'attenzione dell'Unità Accreditamento che provvede ad analizzare i dati e restituire un report dettagliato, laddove i risultati hanno un conformità inferiore al 50% viene richiesto un piano di miglioramento.

Il riferimento metodologico per la conduzione degli audit clinici legati al presente PDTA è quello dettagliato nelle Linee Guida del Ministero della Salute (2011). In allegato al presente PDTA (Allegato 11, *vedi Allegato 1*) è disponibile il modello utilizzato per la gestione degli audit clinici.

12.3 Non conformità ed azioni correttive

Presso l'APSS di Trento è presente un sistema di incident reporting aziendale dettagliato nella "Procedura aziendale per l'utilizzo dell'incident reporting" (Rev.01, Doc N. 17172 del 14/09/2021).

Tale sistema consente di segnalare, da parte degli operatori su base volontaria ed in forma anonima, qualunque tipologia di near miss / evento avverso, comprese le situazioni di potenziale pericolo e gli eventi senza danno.

Il sistema di segnalazione è informatizzato e diretto (cioè senza necessità abilitazioni o di password) e si accede dalla homepage dell'Intranet aziendale.

La scheda di segnalazione informatizzata, una volta compilata e salvata, attiva un messaggio di posta elettronica, che avvisa in forma anonima il Direttore/Responsabile e il Coordinatore della U.O. di riferimento e l'Unità Accreditamento dell'inserimento nel sistema di incident reporting della segnalazione

L'Unità Accreditamento ha la responsabilità di:

- classificare l'evento e di promuovere l'analisi degli eventi significativi inviando alle Unità Operative una tabella per la ricostruzione della cronologia dell'evento e l'individuazione delle opportune azioni correttive.
- provvede a fare un report trimestrale di analisi dettagliata delle segnalazioni.

In aggiunta alla documentazione aziendale, per la rilevazione delle Non Conformità e delle azioni correttive relative al presente PDTA è stato predisposto un apposito registro (Allegato 12, *vedi Allegato 1*) nel quale per ogni Non Conformità rilevata sono formalizzate: oggetto della Non Conformità, data di rilevazione, funzione/persona che ha rilevato la Non Conformità, causa della Non Conformità, eventuale correzione, Azione Correttiva, data dell'azione, responsabile/i dell'attuazione dell'Azione Correttiva, data-responsabile/i e modalità di verifica dell'efficacia dell'azione attuata.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06-2024	Rev. 01 Del 08-07-2024
---	--	--------------------------	---------------------------

13. PIANO DELLA DIFFUSIONE E DELLA FORMAZIONE

Il Documento viene validato dal Coordinatore del Gruppo di Lavoro, previa approvazione dei membri del Gruppo di Lavoro, e viene poi sottoposto ai Direttori dei Dipartimenti coinvolti nel gruppo di lavoro del PDTA. Una volta approvato dalla Direzione Sanitaria, il PDTA viene trasmesso ai Direttori di tutti i Dipartimenti e Unità Operative, Coordinatori Infermieristici di reparto e Servizi a cui spetterà la diffusione e formazione ai propri collaboratori, con modalità definite dai singoli Responsabili.

La conservazione del PDTA in modalità cartacea viene fatta ad opera del Coordinatore del gruppo di lavoro e del PDTA. Il PDTA approvato e validato sarà disponibile e consultabile on line sull'intranet aziendale.

Presso l'APSS di Trento è presente un piano di formazione aziendale dell'anno corrente, approvato con DDG APSS n.409 del 30/05/2024, che risponde a necessità e aspettative specifiche nei seguenti ambiti: Area delle competenze metodologiche- specialistiche, Area PNRR - Missione 6, Area delle competenze per L'integrazione socio-sanitaria – Area Anziani, Area delle competenze per l'urgenza emergenza sanitaria, Area delle competenze per la salute e sicurezza sul lavoro e Area delle competenze per la prevenzione. In aggiunta, è stato predisposto un piano di formazione e addestramento specifico per il PDTA del tumore alla vescica disponibile in allegato (Allegato 13, *vedi Allegato 1*).

Poiché l'obiettivo principale del PDTA è rappresentare uno strumento utile per i pazienti con tumore alla vescica e per i loro familiari, nonché per i Medici che sul territorio dovessero porre il sospetto o la diagnosi di tumore alla vescica, il PDTA sarà pubblicato nel sito intranet di APSS aziendale e sarà promossa la sua diffusione, in accordo con la Direzione Sanitaria, le Associazioni dei Pazienti, e altre Organizzazioni o altri mezzi di informazione che si riterranno opportuni.

14. BIBLIOGRAFIA

N.	Autori	Titolo Articolo	Anno	Pubblicatore
1	Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, et al.	Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer	2015	Urol Oncol; 33, 66 e25-31
2	Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al	Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers	2005	Urology;66(Suppl 1):35-63
3	VandenBussche CJ, Rosenthal D, Olson M.T.	Adequacy in voided urine cytology specimens: the role of volume and repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma	2016	Cancer Cytopathology;124:174-180.
4	Rosenthal D, Wojcik EM, Kurtycz DFI.	The Paris System for Reporting Urinary Cytology	2016	Spinger
5	Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC	The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs	2016	Lyon
6	Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al	Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis	2005	Urology; 66(6 Suppl 1):4-34.
7	by J.Eble et al	The 2004 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs	2004	Lyon
8		TNM Classification of Malignant Tumours.	2010	VII ed. Cancer Control.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

				Union for International
9		Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures	2004	AFIP Atlas of Tumor Pathology 4th Series; Washington DC
10		Tumours of the Male Genital System	1973	AFIP Atlas of Tumor Pathology 2nd Series; Washington DC
11	Herr HW (1), Donat SM, Reuter VE	Management of low-grade papillary bladder tumors		J Urol.; t;178 (4 Pt 1):1201-5; discussion 1205
12	Lopez-Beltran A, Montironi R	Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification	2004	Eur Urol.;46(2):170-6.
13	Gontero P, Gillo A, Fiorito C, et al.	Prognostic factors of 'high-grade' Ta bladder cancers according to the WHO 2004 classification: are these equivalents to 'high-risk' non-muscle-invasive bladder cancer?	2014	Urol Int.;92(2):136-42.
14	Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, et al.	Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors.	2009	Urology;73(6):1313-7.
15	Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, et al	Improving selection criteria for early cystectomy in highgrade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients.	2015	J Clin Oncol.;33(6):643-50
16	Cho KS, Seo HK, Joung JY, et al.	Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer	2009	J. Urol.;182(6):2625-30
17	Otto W, Denzinger S, Fritsche HM et al.	The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer	2011	BJU Int;107:404.
18	Pellucchi F, Freschi M, Colombo R.	Oncological predictive value of the 2004 World Health Organisation grading classification in primary T1 non-muscle-invasive bladder cancer. A step forward or back?	2015	BJU Int.;115(2):267-73.
19	Wezel F, Vallo S, Roghmann F	Do we have biomarkers to predict response to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and immunotherapy in bladder cancer?	2017	Trans Androl Urol; 6: 1067-1080
20	Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H et al	Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer.	2017	Cell;171(3):540-556.
21	Pollack A, Zagars GZ.	Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder	1996	Semin Urol Oncol May;14(2):86-95.
22	De Neve W, Lybeert ML, Goor C, et al, Ribot JG	Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: the influence of overall treatment time	1995	Radiother Oncol. Sep; 36(3):183-8.
23	Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al	Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder.	1995	Int J Radiat Oncol Biol Phys Jan;31(2):247-54.
24	. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al.	Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus.	1992	N Engl J Med Jun;326(24):1593-8.
25	Tester W, Porter A,	Combined modality program with possible organ	1993	Int J Radiat Oncol Biol

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

	Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J et al.	preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12		Phys; 25: 783-90
26	Shelley, M.D., et al.	Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer.	2002	Cochrane Database Syst Rev: CD002079.
27	Sherry AD et al.	Intensity-Modulated Radiotherapy is Superior to Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in the Trimodality Management of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Daily Cone Beam Computed Tomography Optimization.	2019	J Radiat Oncol. Dec;8(4):395-403
28	Shipley WU., Bae K., Efstathiou A., Kaufman D.S., Hagan M.P., Sandler H.M.:	Late pelvic toxicity following bladder sparing therapy in patients with invasive bladder cancer:Analysis of RTOG 89-03,95- 06,97-06,99-06	2007	J.Radiat. Oncol.Biol.Phys., 69(suppl.3),
29	Ploussard G. et al.	Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review.	2014	Eur Urol; 66:120.
30	Smith JA, Batata M, Grabstald H, et al	Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer.	1982	Cancer Mar;49(5):869-973.
31	Slack NH, Bross ID, Prout GR	Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder	1977	J Surg Oncol;9(4):393-405.
32	Smith JA, Crawford ED, Paradelo JC, et al.	Treatment of advanced bladder cancer with combinedpreoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study.	1997	J Urol Mar;157(3):805-7; discussion 807-8.
33	Anderström C, Johanson S, Nilsson S, et al	A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma	1983	Eur Urol;9(3):142-7.
34	Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF.	Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis.	1998	Anticancer Res May;18(3b):1931-4.
35	Zaghloul, M.S., et al.	Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial.	2018	JAMA Surg. 153: e174591.
36	Aboudaram, A., et al.	Consolidative Radiotherapy for Metastatic Urothelial Bladder Cancer Patients with No Progression and with No More than Five Residual Metastatic Lesions Following First-Line Systemic Therapy: A Retrospective Analysis	2023	Cancers (Basel). 15: 1161.
37	von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, et al.	Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study.	2000	J Clin Oncol. Sep;18(17):3068-77.
38	De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, et al.	Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986	2012	J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):191-9.
39	Joly F, Houédé N, Noal	Do patients with advanced urothelial carcinoma	2009	Clin Genitourin Cancer.

	Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori della vescica	Red. 0 Del 21-06- 2024	Rev. 01 Del 08-07- 2024
---	--	------------------------------	-------------------------------

	S, Chevreau C, Priou F et al	benefit from weekly paclitaxel chemotherapy? A GETUG phase II study.		Aug;7(2): E28-33.
40	Choudhury A, Swindell R, Logue JP, Elliott PA, et al.	Phase II study of conformal hypofractionated radiotherapy with concurrent gemcitabine in muscle-invasive bladder cancer.	2011	J Clin Oncol. Feb 20;29(6):733-8.
41	Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP,	Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma.	2020	N Engl J Med. Sep 24;383(13):1218-1230.
42	Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, et al.	Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma	2021	N Engl J Med. Mar 25;384(12):1125-1135.
43	Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA	Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer	1997	J Clin Oncol. Nov;15(11):3394-8
44	Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B et al.	Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract.	2017	J Clin Oncol. Sep 20;27(27):4454-61
45	Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, et al.	KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma.	2017	N Engl J Med. Mar 16;376(11):1015-1026.
46		PET/CT in Bladder Cancer: An Update		
47		Assessing the Performance of 18F-FDG PET/CT in Bladder Cancer: A Narrative Review of Current Evidence	2023	Cancer,15, 2951
48	Omorphos, N.P.; Ghose, A.; Hayes, J.D.; Kandala, A.; et al.	The increasing indications of FDG-PET/CT in the staging and management of Invasive Bladder Cancer.	2022	Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig., 40, 434–441.
49	Zattoni, F.; Incerti, E.; Moro, F.D.; Moschini et al	18F-FDG PET/CT and Urothelial Carcinoma: Impact on Management and Prognosis—A Multicenter Retrospective Study.	2019	Cancers, 11, 700.
50	Civelek, A.C.; Niglio, S.A.; Malayeri, A.A.; Lin, J.; et al	Clinical value of 18FDG PET/MRI in muscle-invasive, locally advanced, and metastatic bladder cancer.	2021	Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig., 39, 787.
51	Zattoni, F.; Incerti, E.; Colicchia, M.; Castellucci, P.; et al	Comparison between the diagnostic accuracies of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and conventional imaging in recurrent urothelial carcinomas: A retrospective, multicenter study.	2018	Abdom. Radiol., 43, 2391–2399.
52	Bacchiani M, Salamone V, Massaro E et al.	Assessing the performance of 18F-FDG PET/CT in bladder cancer: a narrative review of current evidence.	2023	Cancers (Basel); 15: 2951