



Linee guida TUMORE DEL TESTICOLO

Edizione 2024

Aggiornata a gennaio 2024

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 30 settembre 2024**

Coordinatore	Giuseppe Luigi Banna	Candiolo Cancer Institute, FPO-IRCCS
Segretario	Paolo Zucali	Oncologia, Humanitas Cancer Center, Rozzano (MI)
Membri del panel	Umberto Basso	Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto, Padova
	Michele Bertolotto	Radiologia, Università di Trieste, Ospedale Cattinara, Trieste
	Maurizio Colecchia	Patologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Andrea Garolla	Andrologia e Medicina della Riproduzione, Azienda Ospedale-Università, Padova
	Patrizia Giannatempo	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Franco Nolè	Oncologia Medica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
	Margaret Ottaviano	Oncologia Medica, IRCCS Fondazione Pascale, Napoli
	Silvia Palazzi	Radioterapia sede di Ravenna, Istituto Scientifico Romagnolo (IRST) IRCCS, Meldola (FC)
	Roberto Salvioni	Chirurgia Urologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Teodoro Sava	Oncologia, Azienda AULSS6, Cittadella
	Simona Secondino	Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Alchiede Simonato	Urologia, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo	
Revisori	Barbara Avuzzi	SIUrO Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Fabrizio Calliada	SIRM Radiologia, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
	Mario Catanzaro	AURO Chirurgia Urologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Ugo De Giorgi	AIOM Oncologia, Istituto Scientifico Romagnolo (IRST) IRCCS, Meldola (FC)
	Domenico Di Nardo	AITT, FAVO Associazione Italiana Tumore del Testicolo, Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia
	Carlo Foresta	SIAMS Andrologia e Medicina della Riproduzione, Azienda Ospedale-Università – Padova
	Giuseppe Fornarini	AIOM Oncologia Medica, AOU San Martino, Genova

	Giulio Francolini	AIRO	Radioterapia, Istituto Fiorentino di Cura ed Assistenza, Università di Firenze
	Nicola Nicolai	SIU	Chirurgia Urologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Giovannella Palmieri	AIOM	CRCTR (Centro della Regione Campania di Coordinamento per i Tumori Rari) AOU Federico II, Napoli
	Pasquale Rescigno	AIOM	FPO-IRCCS, Candiolo (Torino)
	Giovanni Rosti	AIOM	Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Gruppo metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Ricerca bibliografica
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove

Queste linee guida sarebbero state coordinate da un caro collega e amico a cui desideriamo dedicarle:

Mimmo Sacco



Indice

Come leggere le raccomandazioni	6
Scopo e obiettivi della Linea guida	8
Algoritmi	9
1. Introduzione	16
2. Dati epidemiologici, fattori di rischio e classificazione patologica	17
3. Inquadramento diagnostico	21
3.1 Diagnosi	21
3.2 Fertilità, sessualità e follow-up andrologico	22
3.3 Stadiazione clinica	23
4. Trattamento della malattia iniziale	25
4.1 Germ Cell Neoplasia in situ (GCNIS)	25
4.2 Malattia localizzata (I stadio)	26
4.2.1 Fattori di rischio per recidiva di malattia	26
4.2.2 Processo decisionale (<i>decision making</i>)	27
4.2.3 Seminoma stadio I	27
4.2.4 Non-seminoma stadio I	31
4.2.5 Non-seminoma stadio clinico I con marker positivi o stadio IS	34
5. Stadio clinico IIA/B	35
5.1 Seminoma stadio clinico IIA/B	35
5.2 Non-seminoma stadio clinico IIA/B	38
5.2.1 Non-seminoma stadio clinico IIA con marcatori negativi	38
5.2.2 Non-seminoma stadio clinico IIA con marcatori positivi e stadio clinico IIB	41
5.2.3 Non-seminoma stadio II patologico	43
6. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive	48
6.1 Malattia avanzata - trattamento di prima linea	48
6.2 Malattia residua	59
6.2.1 Seminoma	59
6.2.2 Non-seminoma	65
6.3 Malattia ricaduta/refrattaria	67
6.4 Chirurgia di salvataggio e “desperation surgery”	72
7. Tumori germinali primitivi extragonadici	74
7.1 Mediastinici	74
7.2 Retroperitoneali	76
7.3 Intracranici	76

8. Tumori non germinali del testicolo	78
8.1 Tumori stromali del testicolo	78
8.1.1 Diagnosi e trattamento del tumore primitivo	79
8.1.2 Trattamento dopo chirurgia del tumore primitivo	79
8.2 Tumori secondari del testicolo	80
9. Il follow-up	81
10. La comunicazione nel tumore del testicolo	86
11. Trattamento ai tempi della pandemia da SARS-CoV-2	89
Bibliografia	94
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	105
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	128
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	144
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	171
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	174

Come leggere le raccomandazioni *

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

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

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

(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

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

Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

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

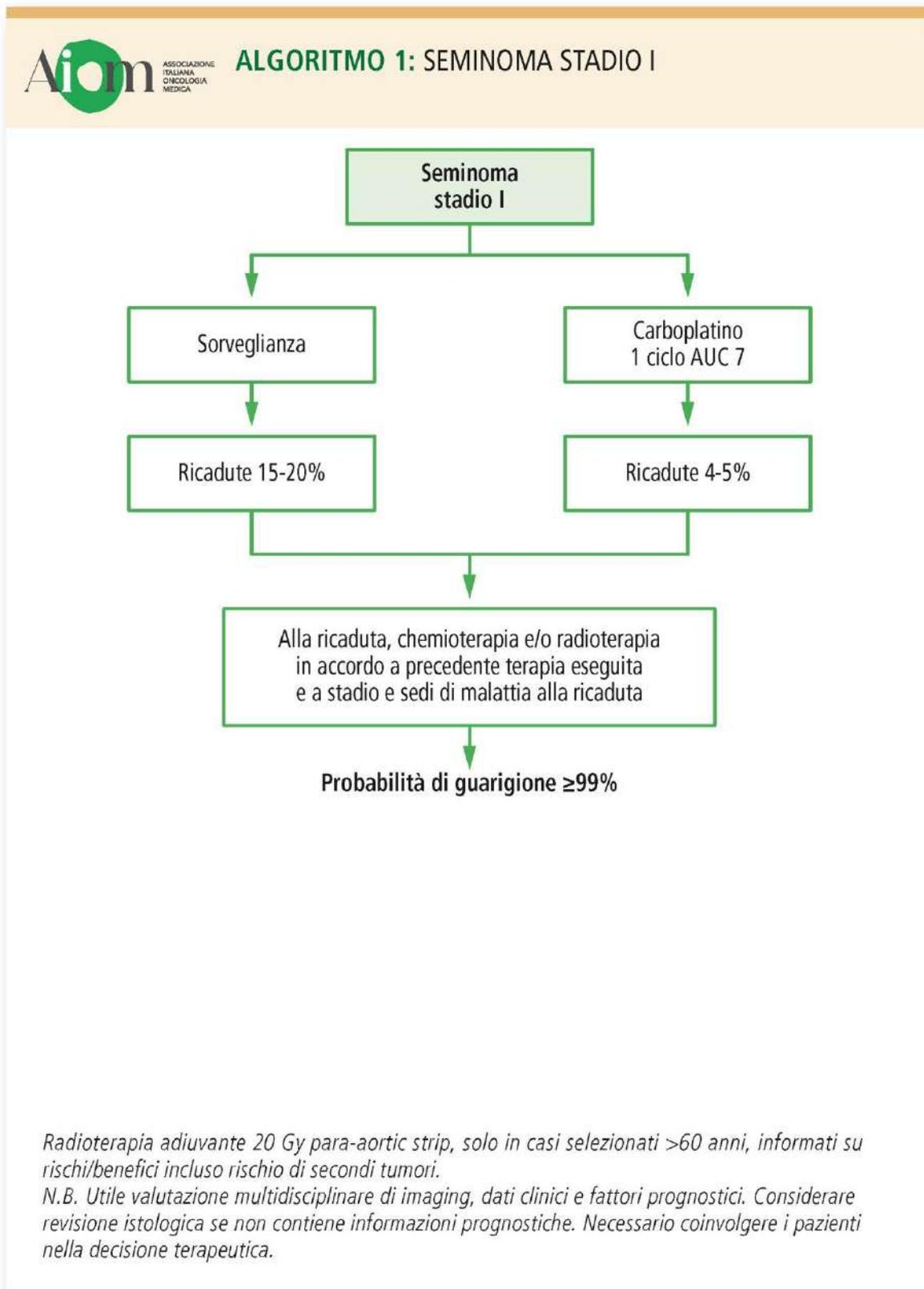
Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee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

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

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

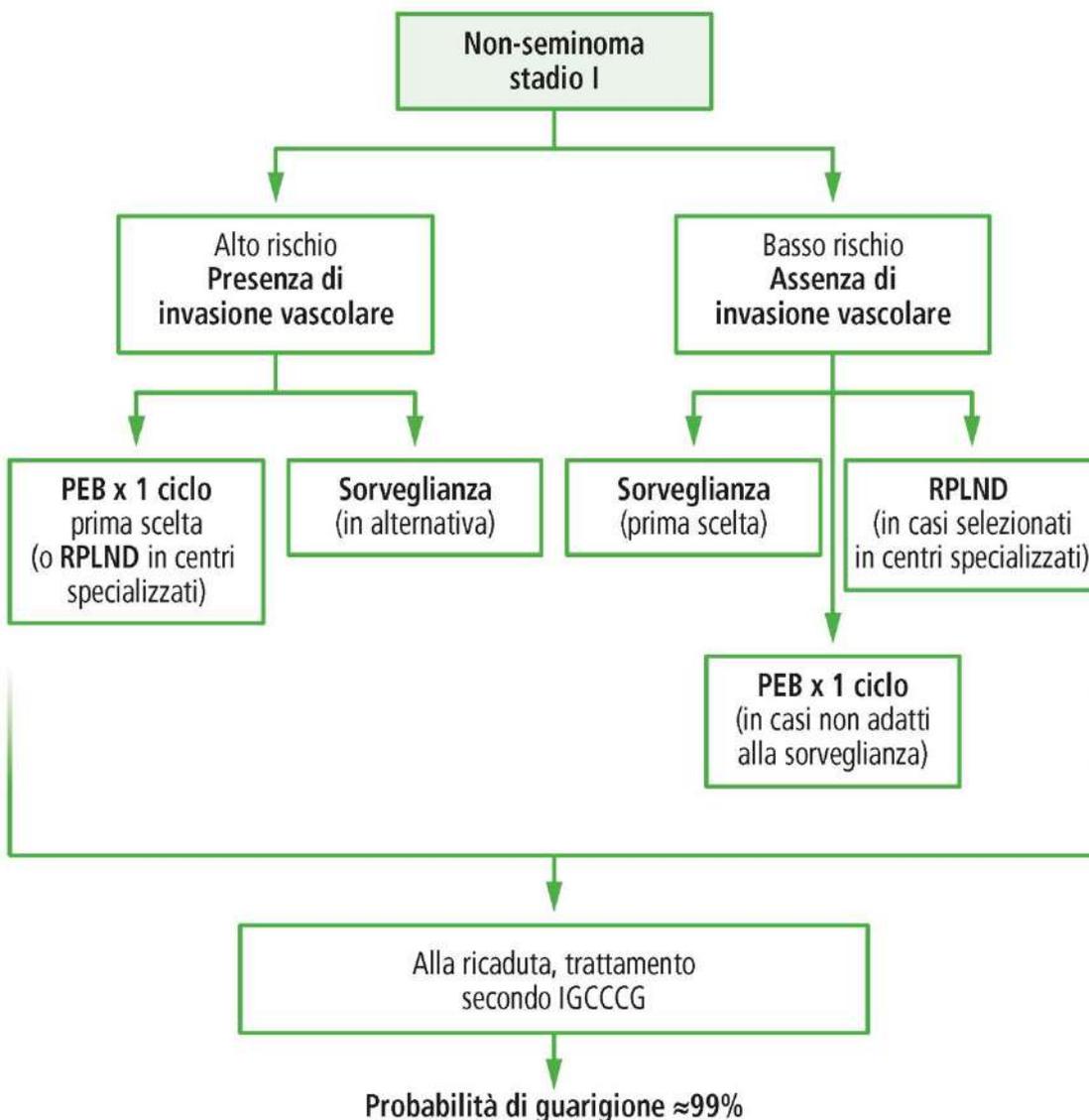
La Linea guida AIOM sul Tumore del testicolo ha lo scopo di formulare alcune raccomandazioni per quanto riguarda il trattamento della malattia in ogni sua fase. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con diagnosi di tumore del testicolo in assenza di rilevanti condizioni cliniche (ad es. età e/o comorbidità), per le quali si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

ALGORITMI

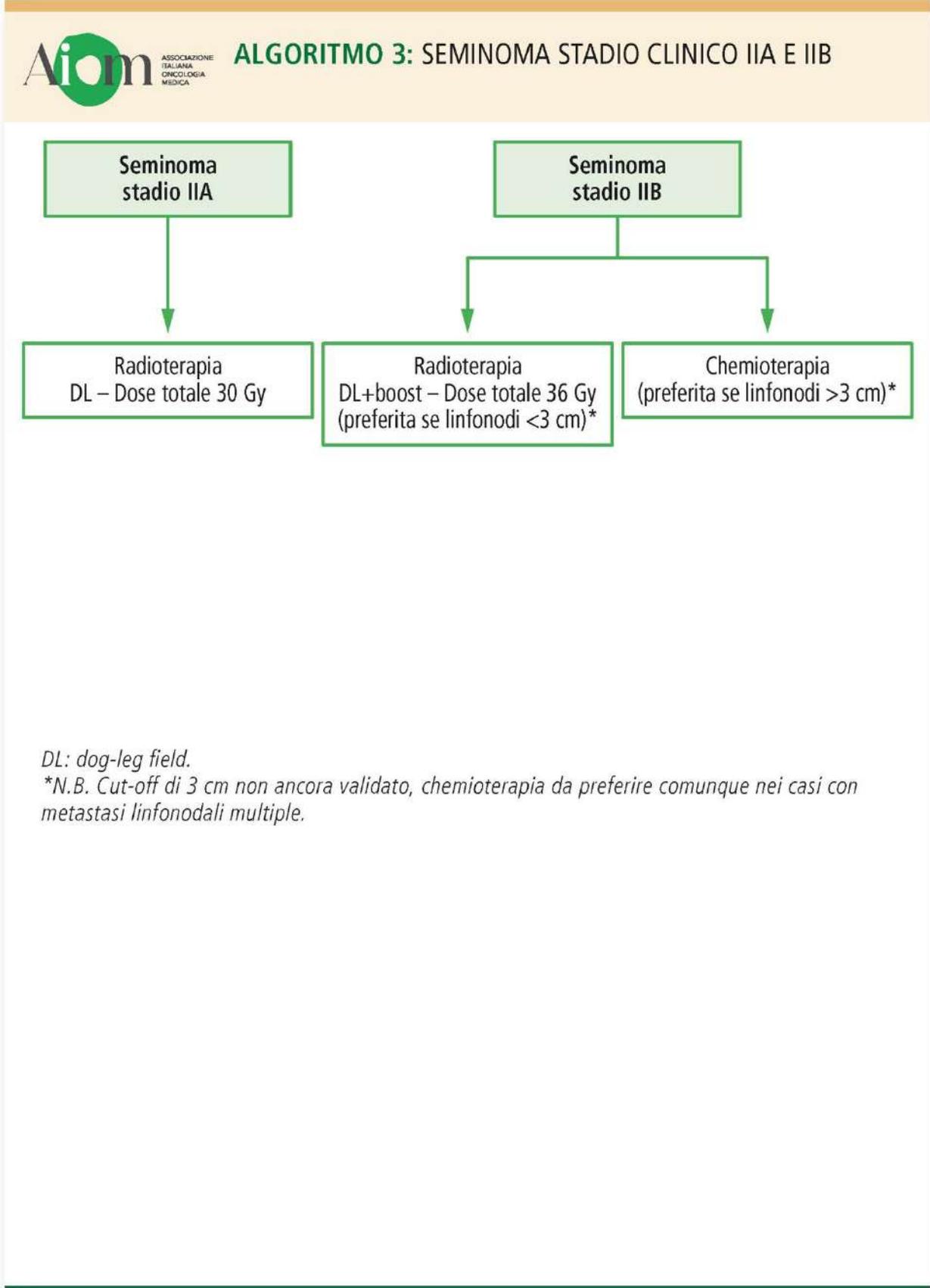




ALGORITMO 2: NON-SEMINOMA STADIO I

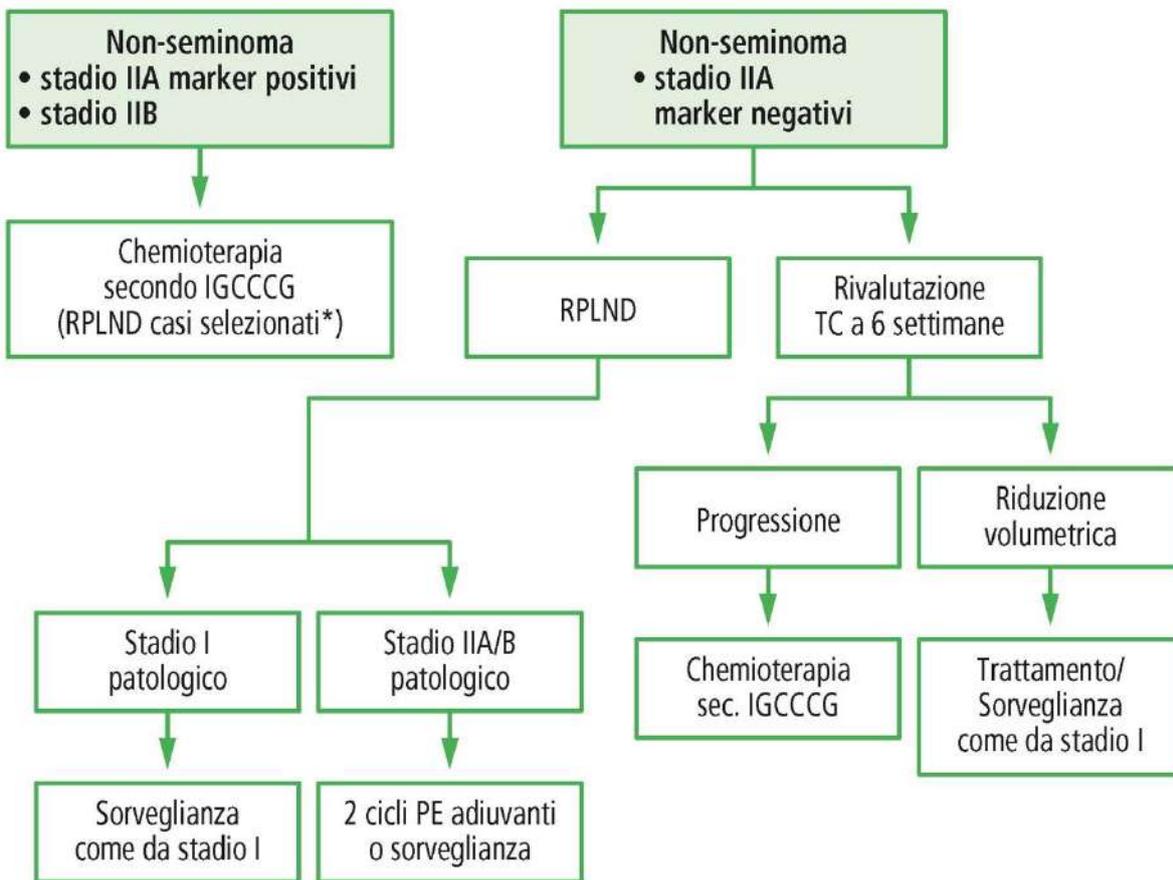


*RPLND: retroperitoneal lymph-node dissection (linfadenectomia retroperitoneale).
N.B. Utile valutazione multidisciplinare di imaging e dati clinici. Considerare revisione istologica se non contiene informazioni prognostiche. Necessario coinvolgere i pazienti nella decisione terapeutica.*



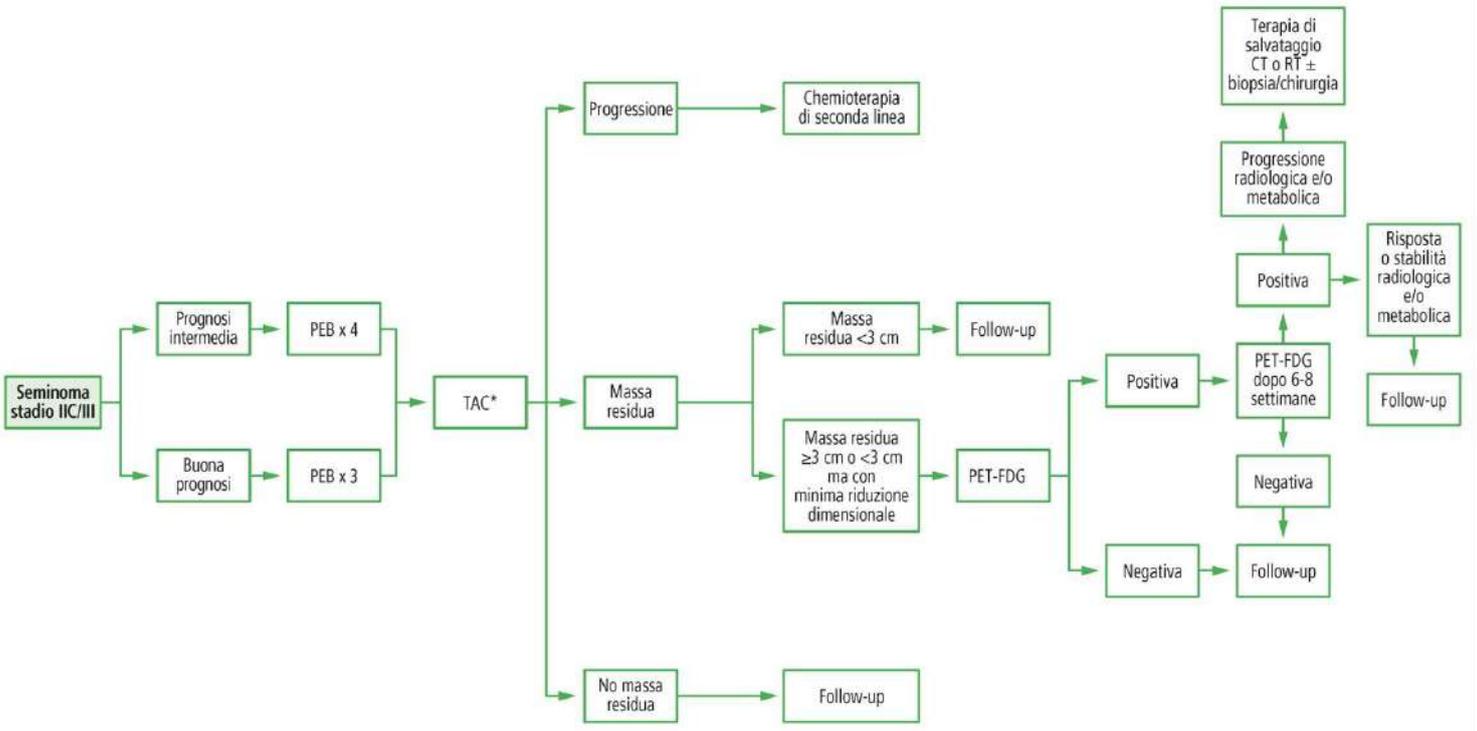


ALGORITMO 4: NON-SEMINOMA STADIO CLINICO IIA/B



IGCCCG: International germ-cell cancer collaborative group; RPLND: retroperitoneal lymph-node dissection (linfadenectomia retroperitoneale); PE: cisplatino + etoposide.
*Basso volume, marker negativi, lenta crescita e/o sospetto teratoma.

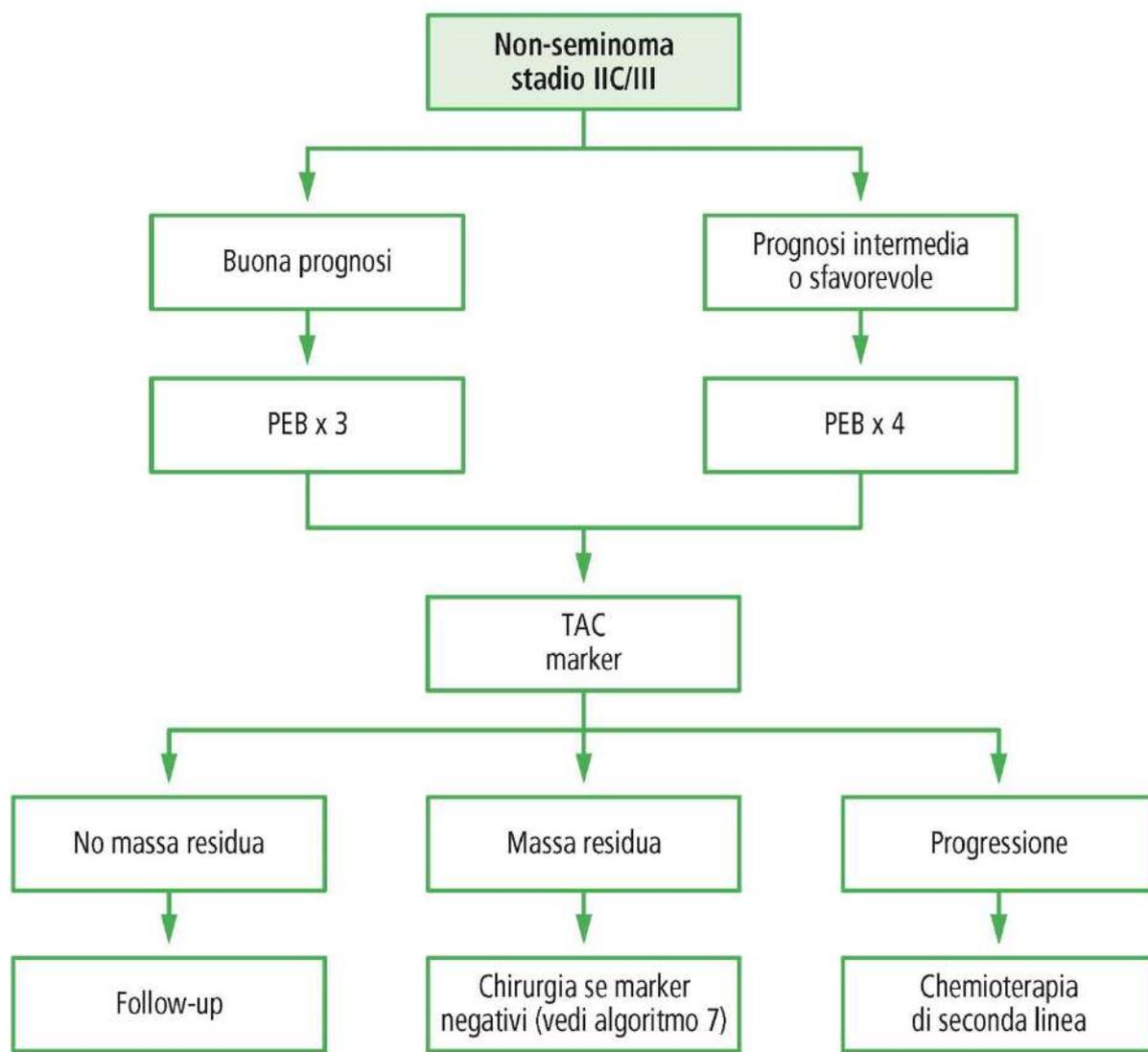
ALGORITMO 5: MALATTIA AVANZATA - SEMINOMA STADIO CLINICO IIC/III



*La PET-FDG può essere utilizzata in alternativa alla TC come esame di ristadiatione dopo chemioterapia.

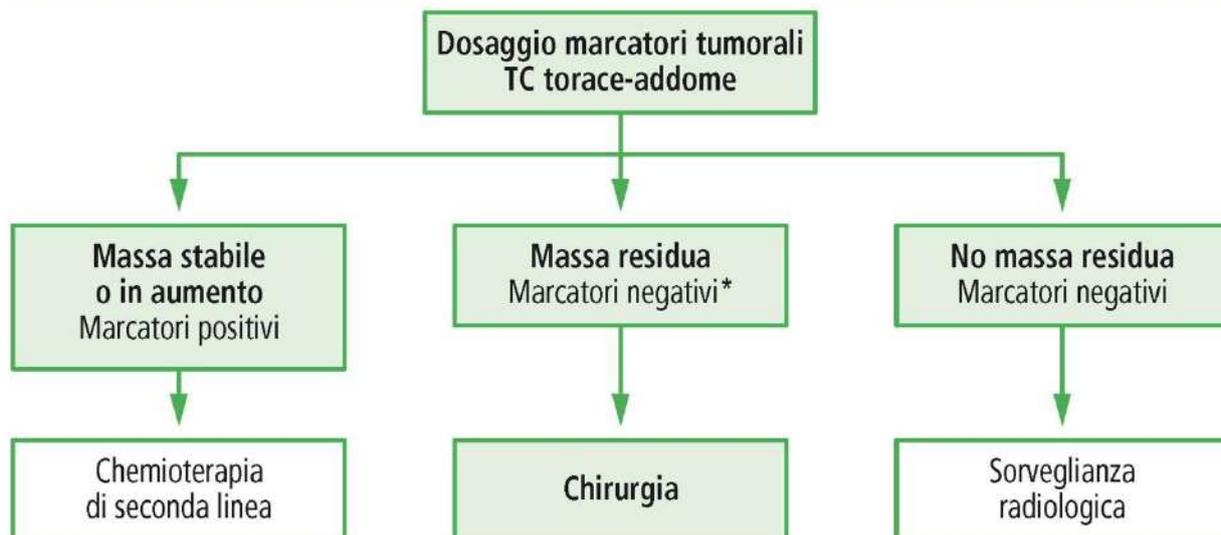


ALGORITMO 6: MALATTIA AVANZATA - NON-SEMINOMA STADIO CLINICO IIC/III





ALGORITMO 7: TRATTAMENTO MALATTIA RESIDUA DA NON-SEMINOMA DOPO CHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA



**In caso di massa in accrescimento volumetrico con marcatori negativi, considerare il quadro di teratoma in crescita e quindi avviare a chirurgia.*

1. Introduzione

I tumori a cellule germinali (GCT) sono neoplasie infrequenti e con un tasso di guarigione molto alto (1-4). La chiave del successo del trattamento dipende sia dal corretto uso dei mezzi diagnostici, soprattutto tomografia assiale computerizzata (TC) e *marker* tumorali, sia dall'integrazione delle diverse armi terapeutiche a disposizione: chemioterapia, chirurgia e radioterapia. Lo standard ottimale associa una precisa stadiazione della malattia a una corretta somministrazione delle diverse terapie, il che comporta nei primi stadi diverse possibilità terapeutiche, mentre nella malattia avanzata trattamenti che devono essere associati in maniera sequenziale con un corretto *timing* (5-6). Questi principi sono in accordo con il fatto che i pazienti in stadio iniziale, nei quali è possibile ottenere la guarigione con un trattamento minimo (7-9), rischiano di essere costantemente sovratrattati, mentre i pazienti con malattia avanzata, con recidiva o malattia refrattaria sono difficili da trattare e talvolta non ricevono la terapia migliore (10-12). L'impiego di nuovi biomarcatori (quali i miRNA) in corso di studio potrà probabilmente permettere l'identificazione di quei pazienti con malattia allo stadio I, seminoma e non-seminoma, guariti con la chirurgia primaria, ai quali sarà pertanto possibile evitare un sovratrattamento (13).

Nei centri di riferimento della patologia, dato il numero di pazienti presi in carico e quindi l'esperienza acquisita, è possibile assicurare il miglior risultato terapeutico, soprattutto nei pazienti a prognosi peggiore, per i quali si rende necessario un approccio multidisciplinare (14-15). Di uguale importanza è la disponibilità di raccomandazioni cliniche aggiornate per la diagnosi e il trattamento di questa patologia. Il Gruppo italiano dei tumori a cellule germinali (IGG) ha sviluppato le seguenti Linee guida conformi agli standard internazionali per la diagnosi e la cura dei pazienti affetti da GCT. Queste raccomandazioni cliniche sono basate su una revisione non strutturata della letteratura mediante l'uso di Medline. Inoltre, sono state riviste anche le Linee guida internazionali più recenti (16-20). Il testo che ne risulta è stato redatto da un *writing committee*, rivisto e discusso da tutti i partecipanti e approvato infine dalla commissione scientifica dell'IGG.

Questo documento è stato redatto per i clinici dedicati e non solo, che necessitano di avere una consultazione rapida sull'argomento. Un'attenzione speciale nella redazione del testo è stata inoltre posta per le frequenti situazioni di deviazione dalle procedure standard, che si possono verificare in questi pazienti.

2. Dati epidemiologici, fattori di rischio e classificazione patologica

I GCT rappresentano circa l'1-1,5% di tutte le neoplasie dell'uomo, e costituiscono la neoplasia maligna più frequente nei maschi di età compresa tra i 15 e 40 anni (21). In Italia i tumori del testicolo rappresentano la neoplasia maligna più frequente (11%) nei maschi con meno di 50 anni; nel 2022 sono state stimate 2470 nuove diagnosi nel nostro Paese (fonte: Registro tumori AIOM/AIRTUM 2022). L'incidenza dei tumori del testicolo è di 3-6 nuovi casi all'anno per 100.000 maschi nei Paesi occidentali, con un aumento di incidenza osservato negli ultimi 30 anni (22). Circa il 95% è rappresentato da neoplasie primitive del testicolo, mentre nel 5% dei casi vi è una sede primitiva extragonadica, più frequentemente nel mediastino o nel retroperitoneo (20-21). Nel 40-50% dei casi si tratta di seminoma puro, mentre circa il 50-60% è rappresentato da tumori non-seminomatosi o tumori misti (16-17).

Fattori di rischio ben definiti sono rappresentati dalla presenza di un tumore nel testicolo controlaterale o di neoplasia a cellule germinali in situ (Germ Cell Neoplasia in situ, GCNIS), una storia di criptorchidismo o di testicolo ritenuto, un testicolo ipotrofico, la sindrome di Klinefelter. La presenza di infertilità o di riduzione della fertilità può avere un ruolo importante nello sviluppo di queste neoplasie ed è comunque argomento di studio. Una storia familiare di tumore testicolare tra i parenti di primo grado è stata riportata in alcuni casi sporadici (22).

La classificazione patologica raccomandata è basata sulla classificazione aggiornata dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) 2016 (vedi tabella 2.1) (23).

Tabella 2.1: Classificazione patologica WHO 2016

Tumori germinali derivati dalla neoplasia a cellule germinali in situ (GCNIS)
<i>Neoplasia a cellule germinali non infiltrante</i>
Germ cell neoplasia in situ
<i>Tumori di un solo tipo istologico (pure tumours)</i>
Seminoma
Seminoma con sinciziotrofoblasti
<i>Neoplasie non-seminomatose</i>
Carcinoma embrionale
Tumore del sacco vitellino (<i>Yolk sac tumour</i>), postpubertal-type
Tumori trofoblastici

Coriocarcinoma
Tumori trofoblastici non-coriocarcinomatosi
Placental site trophoblastic tumour
Tumore trofoblastico epitelioido
Tumore trofoblastico cistico
Teratoma, postpubertal-type
Teratoma con malignità di tipo somatico
Tumori misti
<i>Tumori germinali ad istotipo non noto</i>
Tumori germinali regrediti
Tumori germinali non derivati dalla neoplasia a cellule germinali in situ (GCNIS)
Tumore spermatocitico
Teratoma, prepubertal type
Cisti dermoide
Cisti epidermoide
Tumore neuroendocrino ben differenziato (<i>monodermal teratoma</i>)
Tumore misto teratoma e tumore del sacco vitellino (<i>yolk sac</i>), prepubertal-type
Tumore del sacco vitellino (<i>yolk sac tumour</i>), prepubertal-type
Sex cord-stromal tumours
Tumore a cellule di Leydig
Tumore maligno a cellule di Leydig
Tumore a cellule di Sertoli
Tumore maligno a cellule di Sertoli
Tumore a grandi cellule calcifiche del Sertoli
Tumore di Sertoli intratubulare a grandi cellule ialinizzante
Tumore a cellule della granulosa
Tumore a cellule della granulosa dell'adulto
Tumore a cellule della granulosa giovanile
Tumori del gruppo fibroma-tecoma
Tumore misto dei cordoni sessuali-stromale
Tumore non classificato dei cordoni sessuali-stromale
Tumore contenente entrambi gli elementi a cellule germinali e stromale
Gonadoblastoma
Tumori miscellanei
Tumori ovarici tipo epiteliale
Tumori ematolinfoidi

Tumori dei dotti collettori e della rete testis
Tumori delle strutture paratesticolari
Tumore adenomatoide
Mesotelioma
Mesotelioma papillare ben differenziato
Tumori epididimali
Cistadenoma dell'epididimo
Cistadenoma papillare
Tumori mesenchimali del cordone spermatico e degli annessi testicolari

I referti patologici dovrebbero indicare le dimensioni della/e lesione/i, la presenza di invasione della rete testis, la presenza dell'invasione vascolare, la percentuale dei vari tipi istologici, la presenza di Germ Cell Neoplasia in situ (GCNIS) e l'estensione della malattia (vedi tabella 2.2) (24-26).

Tabella 2.2: Requisiti minimi per il campionamento e la refertazione dei tumori germinali del testicolo

<p>Dopo l'orchietomia, l'esame patologico del testicolo deve comprendere una serie di analisi. Di seguito riportiamo le principali:</p> <ol style="list-style-type: none"> caratteristiche macroscopiche: lateralità e dimensioni del testicolo, dimensioni del tumore (almeno 2 diametri), caratteri macroscopici dell'epididimo, cordone spermatico e tonaca vaginale; campionamento: il numero dei prelievi della neoplasia non è stabilito in modo standard variando in base ai caratteri di eterogeneità tumorale con il minimo di un prelievo per centimetro di diametro tumorale; un prelievo di parenchima non tumorale e prelievi della rete testis, dei tessuti molli ilari, dell'epididimo e della tonaca albuginea; il cordone spermatico necessita di un prelievo da eseguire sul campione a fresco all'inizio del campionamento in corrispondenza del margine chirurgico. Altri prelievi sono praticati al terzo medio ed alla base del cordone.
<p>Una serie di raccomandazioni è stata fornita ai patologi per una corretta refertazione completa dei dati necessari alla stadiazione tumorale secondo i criteri AJCC:</p>
<ol style="list-style-type: none"> La classificazione dei tumori germinali accettata è la classificazione WHO dei tumori del testicolo e degli annessi testicolari pubblicata nel 2016. La percentuale delle diverse componenti presenti nei tumori germinali misti del testicolo deve essere riportata, sebbene solo per l'estensione del carcinoma embrionale siano riportate evidenze di certo significato prognostico. La presenza di neoplasia germinale in situ (GCNIS) deve essere riportata quando sia possibile. L'estensione anatomica del tumore germinale deve essere riportata in accordo alle Linee guida dell'8° AJCC Staging System. L'infiltrazione della rete testis deve sempre essere riportata sia nel caso di estensione pagetoide del tumore all'epitelio, sia nel caso di invasione dello stroma della rete testis. La presenza di infiltrazione del tessuto molle dell'ilo testicolare deve essere refertata se presente (pT2) così come l'infiltrazione dell'epididimo.

7. È da indicare l'estensione diretta della neoplasia nel cordone spermatico (stadio pT3) o la presenza di aggregati neoplastici discontinui nel cordone spermatico (stadio M1).

8. La valutazione dell'invasione angiolinfatica (LVI) è mandatoria essendo di importanza cruciale ai fini prognostici e per le decisioni terapeutiche.

9. Non è considerato necessario il ricorso ad indagini immunoistochimiche per valutare la LVI.

Nella dissezione dei linfonodi retroperitoneali il report patologico deve chiaramente identificare la presenza o assenza di tumore vitale non teratomatoso e la presenza di teratoma, necrosi o fibrosi cicatriziale.

Nessun marcatore immunoistochimico è stato validato ai fini prognostici o come marcatore predittivo.

L'impiego di indagini immunoistochimiche, sebbene di uso limitato nella pratica ad un terzo dei tumori testicolari, è utile nei casi di istotipizzazione dubbia. Gli anticorpi di maggiore ausilio sono: OCT 3/4, CD 30, c-kit (CD 117), glypican 3, alfa-fetoproteina, beta-HCG, SALL 4, inibina. L'analisi FISH dell'isocromosoma 12 (i12p) può essere di supporto in situazioni estremamente complesse.

3. Inquadramento diagnostico

3.1 Diagnosi

Il tumore del testicolo è generalmente sospettato all'esame clinico. Un'ecografia testicolare è necessaria per confermare il sospetto clinico. La diagnosi patologica è basata sull'esame istologico del testicolo rimosso mediante orchietomia condotta per via inguinale. La biopsia intraoperatoria raramente è necessaria. La chirurgia con preservazione d'organo può essere un'alternativa solo in casi molto selezionati: come ad esempio in pazienti con livelli di testosterone preoperatorio normali e piccole neoplasie bilaterali sincrone senza invasione della rete testis, o tumori controlaterali metacroni, o in casi di paziente mono-orchide (27). Nei pazienti che esordiscono con malattia extragonadica primitiva è necessario effettuare la biopsia della lesione extragonadica con la procedura meno invasiva possibile.

Nei pazienti con GCT metastatico a prognosi sfavorevole, in cui la chemioterapia deve essere iniziata il prima possibile, può rendersi necessario posticipare l'intervento di orchietomia dopo la fine del primo ciclo o al termine del programma chemioterapico.

I risultati del dosaggio dei marcatori tumorali dovrebbero essere disponibili al momento dell'orchietomia e questi dovrebbero essere rivalutati dopo l'intervento tenendo conto del tempo di emivita dei marcatori stessi. Nel caso di un'asportazione radicale della neoplasia i valori di alfa-fetoproteina (AFP) e di beta-gonadotropina corionica umana (beta-HCG) dovrebbero ridursi entro 5-7 giorni e 1-2 giorni dopo la chirurgia, rispettivamente (28). La stadiazione deve essere completata con la tomografia computerizzata (TC) di torace, addome e pelvi. Importante è la valutazione radiologica dei linfonodi retroperitoneali. Il criterio convenzionale di non evidenza di aumento dimensionale dei linfonodi può essere troppo generico. La sede e le dimensioni dei linfonodi devono essere valutate da radiologi esperti in modo tale da dare una più accurata definizione di normalità del retroperitoneo (16, 29). Per i testicoli normalmente posizionati nella sacca scrotale, le aree linfonodali di metastatizzazione sono state definite da studi anatomici e chirurgici. L'area di drenaggio del testicolo sinistro è l'area para-aortica sinistra, delimitata medialmente dall'aorta, cranialmente dall'arteria renale, lateralmente dall'uretere sinistro, posteriormente dal muscolo psoas e inferiormente dalla biforcazione iliaca. Per il testicolo destro, invece, l'area di drenaggio è più ampia e interessa l'area para-aortica destra e l'area iliaca comune destra, includendo al suo interno la vena cava inferiore; tale area è delimitata medialmente dall'aorta,

cranialmente dall'arteria renale destra, lateralmente dall'uretere destro, posteriormente dal muscolo psoas e inferiormente da una linea che passa attraverso la biforcazione iliaca comune. Non esiste una definizione di normalità per le dimensioni di un linfonodo. La probabilità di interessamento del linfonodo aumenta con l'aumentare del diametro trasverso del linfonodo stesso. Accettando come dimensioni massime un diametro di 3 mm nelle aree di drenaggio, i falsi negativi sono pari al 9,8% ed i falsi positivi sono 46,7% (29). Nella pratica clinica possiamo considerare normale una TC addomino-pelvica in cui non sia identificabile chiaramente nessun linfonodo nelle aree di drenaggio e nessuna adenopatia, di dimensioni superiori a 1 cm, nell'intero retroperitoneo.

3.2 Fertilità, sessualità e follow-up andrologico

In questi pazienti è frequente il riscontro di alterazioni seminali già al momento della diagnosi, che possono associarsi anche a modificazioni della funzione endocrina dei testicoli (30-31). Pertanto, alla diagnosi, possibilmente già prima di eseguire l'orchietomia, i pazienti dovrebbero idealmente effettuare una visita andrologica, un dosaggio di FSH, LH e testosterone totale ed un esame del liquido seminale. Qualora si sospetti una funzione alterata del testicolo controlaterale può essere utile una crioconservazione preventiva del liquido seminale.

Dopo l'orchietomia, in caso si prevedano trattamenti adiuvanti (chemio e/o radioterapia) o l'asportazione dei linfonodi retroperitoneali, è necessario eseguire un esame seminale con crioconservazione (32-34). Dopo 12 mesi dal trattamento è utile eseguire una visita andrologica di controllo con esame del liquido seminale, valutazione dei livelli ormonali ed ecografia scrotale. Nei soggetti con severa oligo-azoospermia o aumentati livelli di LH andrebbero inoltre consigliati un dosaggio di 25-OH vitamina D (35) ed uno studio del metabolismo glucidico e lipidico. Al momento della ricerca di prole, che andrebbe sconsigliata fino a 2 anni dalla sospensione di eventuali chemioterapie (36), si consiglia l'esecuzione di un esame seminale (da associare allo studio delle aneuploidie e della frammentazione del DNA degli spermatozoi in caso di pregressa chemioterapia e/o radioterapia) e di un dosaggio ormonale (37). Poiché le terapie adiuvanti riducono le difese immunitarie dei pazienti, si suggerisce di associare all'esame seminale di controllo una spermocoltura anche per micoplasmi, clamidie e papilloma virus (38). Inoltre, studi recenti hanno documentato che la compromissione sessuale rappresenta un problema frequente anche dopo la guarigione e che questa è in grado

di alterare significativamente la qualità di vita. In particolare, il trattamento con chemioterapia e radioterapia è stato associato a ridotta funzione sessuale, mentre dosi elevate di cisplatino a disfunzione orgasmica (39-40). Si suggerisce pertanto di valutare la sfera sessuale nei soggetti lungosopravvivenenti che hanno eseguito chemio e radioterapia.

3.3 Stadiazione clinica

La classificazione TNM viene usata per definire lo stadio di pazienti affetti da GCT. La tabella 3.1 riporta la classificazione TNM per le neoplasie germinali del testicolo in vigore dal 1/1/2018 (41).

Tabella 3.1: Classificazione TNM per le neoplasie germinali del testicolo (AJCC TNM 8th Edition Staging System)

T patologico (pT)
pTx – Il tumore primitivo non può essere determinato
pT0 – Assenza di tumore primitivo
pTis – GCNIS (neoplasia a cellule germinali in situ)
pT1 – Tumore confinato al testicolo (inclusa invasione della rete testis) senza LVI*
pT1a – Tumore di dimensioni inferiori a cm 3**
pT1b – Tumore di 3 cm o di dimensioni superiori a 3 cm**
pT2 – Tumore confinato al testicolo (inclusa invasione della rete testis) con LVI o tumore infiltrante il tessuto molle ilare o l'epididimo o infiltrante lo strato di mesotelio viscerale rivestente la superficie esterna della tonaca albuginea con o senza LVI
pT3 – Tumore infiltrante il cordone spermatico con o senza LVI
pT4 – Tumore infiltrante lo scroto con o senza LVI
pN – Stato patologico dei linfonodi regionali
pNx – Stato patologico dei linfonodi non determinabile
pN0 – Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
pN1 – Metastasi linfonodale con massa pari o inferiore (diametro maggiore) a 2 cm e <5 linfonodi positivi, con massa metastatica non superiore a 2 cm di diametro maggiore
pN2 – Metastasi linfonodale con massa superiore a 2 cm ma inferiore a 5 cm di diametro maggiore o >5 linfonodi positivi, con metastasi non superiori a 5 cm di diametro o evidenza di estensione extralinfonodale
pN3 – Metastasi linfonodale con massa superiore a 5 cm (diametro maggiore)
cN – Stato clinico dei linfonodi regionali
cNx – Stato dei linfonodi regionali non determinabile
cN0 – Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
cN1 – Metastasi con massa linfonodale di 2 cm o meno nella dimensione maggiore; o multipli linfonodi, nessuno superiore a 2 cm nella dimensione maggiore

cN2 – Metastasi con massa linfonodale superiore a 2 cm ma inferiore a 5 cm nella dimensione maggiore; o multipli linfonodi, ogni massa superiore a 2 cm ma inferiore a 5 cm nella dimensione maggiore
cN3 – Metastasi con massa linfonodale superiore a 5 cm nella dimensione maggiore
Definizione di metastasi a distanza (M)
M0 – Nessuna metastasi a distanza
M1 – Presenza di metastasi a distanza
M1a – Metastasi a linfonodi in sede non retroperitoneale o metastasi al polmone
M1b – Metastasi viscerale non polmonare

*LVI = invasione vascolare angio/linfatica.

**La sottoclassificazione di pT1 si applica solo al seminoma puro. NSGCT e tumori misti sono esclusi.

La tabella 3.2 riporta la classificazione degli stadi clinici I e II.

Tabella 3.2: Stadio clinico (UICC 2016) nei tumori germinali del testicolo

<i>Stadio I.</i> Comprende tutti quei pazienti con tumore a cellule germinali senza evidenza clinica, radiologica o biumorale di malattia al di fuori del testicolo dopo orchietomia radicale (13, 21). Nello stadio I con positività dei marcatori tumorali (stadio IS) sono inclusi quei pazienti con tumore testicolare senza evidenza clinica e radiologica di malattia al di fuori del testicolo, ma con persistenza di marcatori tumorali in aumento o non in normale dimezzamento (AFP e/o beta-HCG) dopo intervento radicale di orchietomia (nel seminoma puro deve essere valutata solo la beta-HCG).
<i>Stadio IIA.</i> Raggruppa tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo inferiore a 2 cm.
<i>Stadio IIB.</i> Include tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo compreso tra 2 e 5 cm.
<i>Stadio IIC.</i> È definito dalla presenza di sole metastasi linfonodali retroperitoneali e/o pelviche con diametro trasverso massimo superiore a 5 cm.

Nei pazienti con malattia metastatica nella pratica clinica viene usata la classificazione dell'IGCCCG (International Germ Cell Cancer Cooperative Group). Questa classificazione si basa su: istologia, marcatori tumorali, sede primitiva e secondaria/e includendo anche i GCT primitivi extragonadici (42). Questa classificazione permette anche una valutazione prognostica e comprende tutti gli stadi N1-3 e M1 della classificazione TNM (vedi tabella 6.1, capitolo 6).

4. Trattamento della malattia iniziale

4.1 Germ Cell Neoplasia in situ (GCNIS)

Il GCNIS è definito come una lesione maligna, pre-invasiva delle cellule germinali testicolari ed è sinonimo di neoplasia a cellule germinali intratubulare; precedentemente era noto come carcinoma *in situ*, ma quest'ultimo appellativo non è formalmente corretto in quanto la lesione non presenta le caratteristiche di una lesione epiteliale. Il GCNIS è considerato il comune precursore di pressoché tutti i tipi di tumori germinali testicolari (43), ma la relazione fra GCNIS e la probabilità di sviluppare un tumore testicolare non è ancora completamente definita. Il GCNIS è abitualmente diagnosticato all'esame istologico di biopsia testicolare e la diagnosi può essere supportata dall'immunoistochimica: la fosfatasi alcalina placentare è considerata un buon marcatore (44).

Non abbiamo informazioni sulla prevalenza dei GCNIS nella popolazione generale dei giovani adulti maschi, ma è stata valutata essere leggermente inferiore all'1% in Danimarca (lo stesso rischio nel corso della vita di sviluppare un tumore del testicolo nel maschio danese) (45).

Il GCNIS è riscontrato nello 0,5-1% dei maschi fertili (46), nel 2-4% dei testicoli criptorchidi (47), nel 5% di tutti i pazienti con tumore testicolare controlaterale (>34% nelle gonadi atrofiche controlaterali ed età <30 anni) ed in più del 33% dei pazienti con tumore a cellule germinali extragonadico (1).

Quasi tutte le pubblicazioni sul GCNIS testicolare provengono dai Paesi nordeuropei (soprattutto scandinavi), dove l'incidenza del cancro al testicolo è maggiore più che in ogni altra parte del mondo. È ipotizzabile che anche l'incidenza e il comportamento biologico dei GCNIS siano diversi nelle diverse popolazioni. In accordo con questo punto, una minor incidenza di tumore controlaterale è segnalata nelle popolazioni del sud Europa, con un'incidenza di neoplasia invasiva controlaterale di circa 1-2% (2). La biopsia controlaterale è stata proposta contestualmente all'orchifuniculectomia per valutare la presenza del GCNIS.

La bassa incidenza del GCNIS nella popolazione del sud Europa e le morbidità della biopsia chirurgica (edema, ematoma, infezione) non sono a favore di questa procedura in questi Paesi (Italia compresa). Gli scandinavi riferiscono di una probabilità di sviluppare tumore testicolare invasivo del 70% a 7 anni nei pazienti con GCNIS e suggeriscono la biopsia controlaterale in pazienti ben informati e motivati che sono ad alto rischio di sviluppare GCNIS controlaterale (3).

Quando il GCNIS viene riscontrato occasionalmente nel corso di indagini per altro motivo (ad es. infertilità), l'orchietomia sembra essere la scelta migliore, se il testicolo controlaterale è normale, allo scopo di conservare la fertilità che può essere compromessa da un'eventuale terapia radiante.

Quando il GCNIS è diagnosticato nel testicolo controlaterale al momento dell'orchifuniculectomia per tumore si presentano 3 possibili scelte terapeutiche: orchietomia, radioterapia e sorveglianza.

Orchietomia e radioterapia (18-20 Gy in singole frazioni di 2 Gy, 5 volte la settimana) offrono un trattamento completo del GCNIS (3), dando entrambe una compromissione della fertilità; la radioterapia rispetto all'asportazione chirurgica del testicolo può consentire il mantenimento della funzionalità delle cellule di Leydig in una parte dei pazienti trattati (4-5). La sorveglianza è una buona opzione nei pazienti che hanno un proposito di procreazione e una buona spermatogenesi residua o almeno sufficiente per un'inseminazione assistita. In questi casi un programma di controlli ogni 3 mesi con ecografia scrotale sembra essere ragionevole. Nel caso del persistere del GCNIS, i pazienti dovrebbero essere trattati come descritto in precedenza.

4.2 Malattia localizzata (I stadio)

I tumori germinali del testicolo seminomi e non-seminomi sono diagnosticati al I stadio rispettivamente nell'80% e nel 40-50% dei casi. La prognosi è eccellente e la guarigione (*cure rate*) è vicina al 100% indipendentemente dall'istologia, pertanto l'obiettivo principale del clinico, dopo la chirurgia, è l'identificazione della strategia terapeutica più idonea per ogni singolo paziente, andando essa ad impattare sulla sopravvivenza libera da progressione e non sulla sopravvivenza globale.

4.2.1 Fattori di rischio per recidiva di malattia

I fattori di rischio del tumore germinale del testicolo istotipo seminoma studiati sono: la dimensione del tumore primitivo, la presenza di invasione diretta o stromale (sinonimi) della rete testis e, in secondo luogo, l'invasione vascolare (6-7). I pazienti senza fattori di rischio hanno un tasso di recidiva a 5 anni del 4-6%, mentre il rischio di recidiva può aumentare dal 15,9% al 31% se sono presenti, rispettivamente, uno o due fattori di rischio (7-9). Tuttavia, in base a 2 revisioni sistematiche della letteratura, la dimensione del tumore è stata confermata come variabile continua (11) e l'evidenza sul valore prognostico della dimensione del tumore primitivo e dell'invasione della rete testis presenta limitazioni significative e richiede prudenza nel loro uso di routine

nella pratica clinica (11-12). La maggior parte delle recidive del seminoma si verifica entro 3 anni dalla diagnosi, ma sono descritte recidive tardive anche dopo i 5 anni (10).

Il fattore di rischio validato statisticamente nel tumore germinale non-seminomatoso è l'invasione vascolare (linfatica e/o venosa): il rischio di recidiva varia dal 50% in presenza di invasione vascolare a circa il 15% in sua assenza (48); un altro fattore prognostico sfavorevole è la predominanza di carcinoma embrionario. La componente di teratoma non sembra avere valenza prognostica (16, 49-50).

Alla luce di ciò, è necessario che il referto istopatologico indichi la presenza dei suddetti parametri secondo le indicazioni di refertazione illustrate in precedenza.

4.2.2 Processo decisionale (decision making)

Un team multidisciplinare di esperti strutturerà il processo decisionale per definire la proposta terapeutica più adatta per il paziente, coinvolgendolo per aiutarlo a scegliere la strategia migliore, consapevoli che si tratta di una malattia guaribile (vicino al 100% di casi) e che la strategia post-chirurgia impatta esclusivamente sul rischio di recidiva e non sulla sopravvivenza complessiva.

Devono essere considerati gli aspetti demografici, psicologici, sociali e culturali del paziente, devono essere valutati i fattori di rischio della malattia, nonché rilevante è l'esperienza acquisita dal centro di riferimento per la proposizione della strategia più idonea. È utile che clinici con competenze specifiche in tali malattie discutano con il paziente vantaggi e svantaggi delle diverse opzioni disponibili

4.2.3 Seminoma stadio I

Nel 15-20% dei pazienti con seminoma stadio I sono presenti metastasi occulte, generalmente localizzate a livello dei linfonodi retroperitoneali (10). Le opzioni terapeutiche che vanno discusse con il paziente sono: la sorveglianza attiva, la chemioterapia adiuvante e la radioterapia.

Sorveglianza

Considerato il rischio di recidiva globale, la sorveglianza offre il vantaggio di non sottoporre a sovratrattamento più dell'80% dei pazienti. Svantaggi sono invece rappresentati dal numero e dalla cadenza di esami da effettuare (rischio biologico da esposizione a radiazioni delle tecniche diagnostiche), nonché dal

distress psicologico vissuto dal paziente per i continui controlli. Ad oggi non è universalmente condivisa la modalità del follow-up di questo setting di pazienti.

Molte sono le esperienze cliniche internazionali di sorveglianza attiva, per lo più retrospettive, riportate. La scelta della sorveglianza attiva richiede che i pazienti diano garanzie di aderenza al programma di sorveglianza e che siano coinvolti nel processo decisionale. Infatti, in alcune serie, la percentuale di pazienti non aderenti a programmi di sorveglianza oscilla tra il 5% e il 40% (51-53). L'assenza di forti parametri indicativi di rischio di recidiva e la relativa bassa probabilità nei cosiddetti casi ad alto rischio rendono attrattiva la scelta della sorveglianza attiva nei pazienti con seminoma stadio I. Le alternative devono essere comunque discusse con il paziente e la decisione deve considerarne il punto di vista.

Chemioterapia

La chemioterapia adiuvante è un'opzione da proporre al paziente affetto da seminoma stadio I. La chemioterapia ad oggi più validata è la mono-chemioterapia con carboplatino (1 ciclo) AUC7. La dose è calcolata mediante la formula di Calvert sulla base della stima o misurazione diretta del GFR. Un ciclo di chemioterapia adiuvante riduce il rischio di ricaduta al 4-5% (54-55). L'indicazione all'impiego del carboplatino (1 ciclo) AUC7 viene dal confronto con la radioterapia che, ad un follow-up mediano di 6,5 anni, non ha dimostrato inferiorità, nonché dalla bassa tossicità acuta (chemioindotta) e verosimilmente da una riduzione dell'incidenza di tumori a cellule germinali nel testicolo controlaterale (54-55).

Alcuni centri di riferimento adottano la strategia adattata al rischio: pazienti la cui malattia presenta uno o due fattori di rischio (invasione stromale della rete testis e tumore >4 cm) ricevono 1 o 2 cicli di carboplatino adiuvante, riportando in questo setting di pazienti un tasso di recidiva tra 1,4% e 9,3% (56-59).

Pazienti la cui malattia non presenta fattori di rischio non dovrebbero essere sottoposti a trattamento adiuvante (7). Al momento non sono riportati effetti a lungo termine legati al carboplatino AUC 7 adiuvante (60). Non sono riportati vantaggi in pazienti sottoposti a 2 cicli di carboplatino, per cui la somministrazione di 2 cicli nel setting adiuvante dovrebbe essere a oggi evitata. Si raccomanda un follow-up di almeno 5 anni (17, 56).

Radioterapia

Il seminoma è una malattia radiosensibile e fino ad alcuni anni fa la radioterapia è stato il trattamento adiuvante di scelta nel seminoma stadio I. Gli studi randomizzati del MRC (61) e MRC/EORTC (62) hanno modificato i volumi da irradiare (stazioni linfonodali para-aortiche = PA vs linfonodi para-aortici + iliaci omolaterali = DOG LEG) e le dosi da erogare (20 Gy/10 fraz. vs 30 Gy/15 fraz.), rendendo questo lo standard di irradiazione.

Il tasso di recidiva varia dall'1% al 3%, con tossicità acuta gastrointestinale moderata frequente.

La tecnica impiegata non deve prescindere da una pianificazione mediante TC di centratura, così da permettere una corretta conformazione della dose, con il maggior risparmio possibile degli organi a rischio. Tuttavia, essendo pazienti con una lunga aspettativa di vita ed essendo la radioterapia correlata ad un aumentato rischio di sviluppo di secondi tumori nel lungo termine (63, 64), tale approccio adiuvante viene oggi riservato a casi selezionati, previa adeguata informazione sui possibili effetti tardivi.

Quesito 1 GRADE. Nei pazienti con seminoma in stadio I dopo l'intervento di orchifunicolectomia è raccomandabile in setting adiuvante l'impiego di carboplatino o radioterapia in termini di sopravvivenza libera da recidiva (RFR), qualità di vita, riduzione del rischio di seconde neoplasie, riduzione del rischio di tumore al testicolo controlaterale e tollerabilità?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con seminoma in stadio I in setting adiuvante l'impiego di carboplatino può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto alla RT.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

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

Queste sono rappresentate dallo studio MRC TE19/EORTC 30982 (ISRCTN27163214) del 2005 (54) e dal successivo aggiornamento del 2011 (55), dopo un follow-up mediano di 6,5 anni, entrambi pubblicati da Oliver et al. Lo studio randomizzato di fase III, volto a verificare la non inferiorità di un ciclo di carboplatino AUC 7 nei confronti della radioterapia su 1447 pazienti con diagnosi clinica e radiologica di seminoma stadio I dopo intervento di orchifunicolectomia aveva come obiettivo primario la valutazione del tasso di sopravvivenza libera da recidiva (RFR) e come endpoint di interesse la riduzione del rischio di seconde neoplasie, la riduzione del rischio di tumore al testicolo controlaterale, la tossicità a breve termine e la qualità di vita.

In merito agli outcome di beneficio a favore del carboplatino AUC 7 è stato osservato quanto riportato di seguito:

- una non inferiorità in termini di tasso di sopravvivenza libera da recidiva (RFR). Nello specifico viene riportata una RFR per il carboplatino confrontato con la radioterapia del 97,7% (IC95% 96-98,6) vs 96,7% (IC95% 95,3-97,7) a 2 anni di follow-up; una RFR del 94,8% vs 95,9% a 3 anni di follow-up e una RFR del 94,7% vs 96% (ITT analysis: HR 1,25; IC90% 0,83-1,89; p=0,37; per protocol analysis: HR 1,27; IC90% 0,83-1,92; p=0,36) a 5 anni di follow-up;
- una riduzione di circa l'80% (HR 0,22; IC95% 0,05-0,95; p=0,03) del rischio di tumore al testicolo controlaterale, dopo un follow-up mediano di 6,5 anni, con tasso di assenza di tumore al testicolo controlaterale a 5 anni del 99,8% per il carboplatino e del 98,8% per la radioterapia;
- una tossicità precoce (in riferimento alla renale e cardiovascolare) minima;
- non impatto significativo sulla fertilità, come dimostrato dai livelli seriati di FSH riportati nello studio e nel follow-up a 6,5 anni;
- un basso rischio di seconde neoplasie; nel follow-up a 6,5 anni sono stati registrati 5 casi di seconda neoplasia non a cellule germinali nel braccio del carboplatino vs 10 nel braccio della radioterapia;
- un beneficio in termini di qualità di vita rilevata secondo il Quality of Life Questionnaire (QLQC30) dell'EORTC a 2 anni di follow-up.

Il disegno randomizzato di fase III, la numerosità campionaria elevata, considerata la rarità della neoplasia, l'identificazione della RFR come endpoint primario al posto di outcome di sopravvivenza non idonei per la neoplasia in oggetto caratterizzata da tassi di guarigione del 99% e la valutazione degli endpoint di interesse sopra riportati hanno reso il giudizio finale di RISCHIO/BENEFICIO INCERTO/FAVOREVOLE.

Implicazioni per le ricerche future: Sono auspicabili trial prospettici su applicazione di scelta "risk-adapted" sui fattori di rischio attualmente disponibili. Attualmente le evidenze sul valore prognostico della dimensione del tumore primario e dell'invasione della rete testis come fattori di rischio associati al rischio di recidiva durante la sorveglianza presentano limitazioni significative (11-12). Anche in presenza di entrambi i fattori di rischio, la stragrande maggioranza dei pazienti viene curata con la sola orchietomia e non recidiva, quindi occorre prudenza nel loro uso di routine nella pratica clinica.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

Gli studi considerati sono viziati da selection, detection e performance bias in conseguenza del disegno randomizzato in aperto con rapporto 3 a 5, dell'assenza di stratificazione per fattori di rischio e della breve durata del follow-up.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Nella scelta terapeutica, i vantaggi e gli svantaggi dei due approcci terapeutici principali (sorveglianza e chemioterapia) devono essere discussi con ogni paziente, considerando in particolar modo:

- l'accessibilità al centro per il trattamento;
- la possibilità di poter sottoporre il paziente ad adeguata strategia di follow-up;
- il desiderio di prole e le eventuali problematiche relative alla fertilità;
- i relativi aspetti psicologici (algoritmo 1) (53).

La radioterapia nel seminoma stadio clinico I non rappresenta più un'alternativa di pari grado rispetto a sorveglianza e chemioterapia adiuvante per i rischi di tumori secondari. Inoltre, è sempre utile ricordare che il rischio complessivo di ricaduta per tale patologia non supera il 15-20% (7).

4.2.4 Non-seminoma stadio I

La sopravvivenza cancro-specifica per i pazienti affetti da tumore germinale non-seminomatoso (TGNS) del testicolo stadio I è oltre il 95% indipendentemente dal trattamento utilizzato (65).

I pazienti affetti da tumore germinale del testicolo non-seminoma stadio I presentano metastasi occulte nelle serie storiche nel 30% dei casi (50, 66).

Il fattore predittivo di recidiva più noto è la presenza di invasione vascolare della rete testis con un aumento della probabilità di recidiva di malattia fino al 40-50% nei pazienti ad alto rischio (con invasione vascolare), mentre questa si riduce fino al 15% circa nei pazienti a basso rischio (assenza di invasione vascolare) (10, 67-69). La probabilità di recidiva di malattia senza trattamento immediato è circa del 30%.

La recidiva si ripresenta nell'80% dei casi durante il primo anno di follow-up, nel 10-15% circa nel secondo anno e nel 5% circa al terzo anno, riducendosi all'1% circa dal quarto anno in poi (70).

Le scelte terapeutiche nel TGNS stadio I includono: la sorveglianza attiva, un ciclo adjuvante di chemioterapia secondo schema PEB (cisplatino, etoposide e bleomicina) e l'intervento chirurgico di linfadenectomia retroperitoneale adjuvante (RPLND) "nerve sparing".

Sorveglianza

Molti centri di riferimento internazionali hanno applicato la strategia della sorveglianza indipendentemente dalla valutazione del rischio, per cui conosciamo i "pattern" di ricaduta in questo setting di pazienti (come il tempo mediano della recidiva nella malattia con invasione vascolare presente/assente rispettivamente di 4-8 mesi) e la sensibilità diagnostica TC/marcatori tumorali che è del 41-61% e del 48-38% rispettivamente, nonché le sedi tipiche di ricaduta. Il 90% dei pazienti stadio I non-seminoma che ripresenta la malattia ricade nella categoria (IGCCCG) "good risk" (10). Circa il 30-40% dei pazienti recidivanti ha livelli normali dei marcatori tumorali sierici in fase di recidiva (10).

In una strategia adattata al rischio, la sorveglianza potrebbe essere proposta ai pazienti affetti da non-seminoma stadio I la cui malattia non presenta fattori di rischio: infatti ben l'85% di essi non necessita di ulteriore trattamento dopo l'orchietomia (49, 70). Nelle forme ad alto rischio si preferisce proporre un trattamento adjuvante.

Chemioterapia

La chemioterapia adiuvante schema PEB per 2 cicli è stata introdotta per la prima volta alla fine degli anni '80 affermandosi poi in Europa negli anni '90 con lo studio prospettico UK-MRC che, ad un follow-up mediano superiore a 8 anni, ha mostrato una percentuale di recidiva del 2,7% con una bassa tossicità a lungo termine (67, 71). La chemioterapia adiuvante PEB per 1 ciclo è stata quindi confrontata con la chirurgia RPLND con una frequenza di assenza di recidiva a 2 anni del 99,4% dei pazienti trattati con chemioterapia e del 92,4% dei pazienti sottoposti a chirurgia (68).

Uno studio prospettico ha raccomandato 1 ciclo di PEB nei pazienti con invasione vascolare, mentre nei pazienti senza invasione vascolare vi era la possibilità di scelta tra la sorveglianza e PEB per 1 ciclo (68). La frequenza di recidiva a 5 anni è stata del 3,2% per i pazienti con presenza di invasione vascolare e dell'1,6% per i pazienti senza invasione vascolare. Ad un follow-up mediano di 8 anni la frequenza di recidiva è stata del 3,4% e dell'1,3% nei 2 gruppi, rispettivamente (69). La riduzione da 2 cicli a 1 ciclo di PEB migliora notevolmente il rapporto rischio-beneficio della chemioterapia adiuvante (53, 70).

Linfadenectomia retroperitoneale (RPLND)

La linfadenectomia retroperitoneale (RPLND) è un'alternativa alla sorveglianza nei pazienti con assenza di invasione vascolare ed un'alternativa al PEB x 1 ciclo nei casi con invasione vascolare, da considerare comunque in casi selezionati e in centri con elevata esperienza.

Nei pazienti sottoposti a questa strategia, la percentuale di recidiva è inferiore al 10% (50, 72). I vantaggi della chirurgia sono: stadiazione patologica, follow-up semplificato e limitata tossicità post-chirurgica. Nel setting "ideale" le recidive si verificano in sedi extraddominali quali polmoni e linfonodi sovraclaveari. In centri di riferimento è oggi possibile effettuare la RPLND con metodica mini-invasiva ovvero videolaparoscopica (73).

Quesito 2 GRADE. Nei pazienti con tumore del testicolo non-seminomatoso stadio I il trattamento adiuvante con chemioterapia secondo schema PEB (cisplatino, etoposide e bleomicina) è raccomandabile rispetto alla dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND) in termini di sopravvivenza globale (OS), probabilità di recidiva di malattia e tossicità precoce/tardiva?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da non-seminoma in stadio I in terapia adiuvante l'associazione di cisplatino, etoposide e bleomicina può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto alla dissezione linfonodale retroperitoneale.

Non vi è sufficiente evidenza che i benefici ottenuti dalla chemioterapia adiuvante (1 ciclo PEB) possano essere considerati superiori a quelli ottenuti con il trattamento adiuvante con chirurgia (RPNLD) (65).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (vedi Appendice 2).

L'evidenza di riferimento per il seguente quesito è rappresentata dallo studio randomizzato in aperto prospettico pubblicato da Albers et al. nel 2008 (68), studio condotto su 382 pazienti affetti da neoplasia germinale non-seminomatoso del testicolo stadio I, volto a confrontare la probabilità di ricaduta della chemioterapia adiuvante vs la linfoadenectomia retroperitoneale adiuvante. Tale studio ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di recurrence-free survival tra i 2 gruppi a favore della chemioterapia, con un HR di 7,937 (IC95% 1,808-34,48). Inoltre la differenza di 2-years recurrence-free survival rate nei 2 gruppi è stata del 7,59% (IC95% 3,13-12,05). Il trattamento chemioterapico adiuvante ha determinato nel seguente studio una riduzione della necessità di trattamenti ulteriori (chemioterapia o chirurgia) nel gruppo trattato con chemioterapia adiuvante. Tra i 174 pazienti del gruppo chemioterapia adiuvante, 2 hanno avuto recidiva di malattia: uno è stato trattato con 3 cicli di chemioterapia secondo schema PEB e l'altro con chirurgia per diagnosi di teratoma maturo. Inoltre non vi sono stati casi di morte correlati a progressioni di malattia o tossicità in entrambi i gruppi di pazienti. Nel gruppo RPNLD adiuvante i 13 pazienti recidivati (7 nel retroperitoneo, 4 polmone) hanno ricevuto, per essere curati, in aggiunta all'intervento chirurgico di linfoadenectomia retroperitoneale adiuvante, anche chemioterapia e alcuni anche una seconda chirurgia aggiuntiva.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati più frequentemente osservati nel gruppo trattato con chemioterapia rispetto al gruppo chirurgia, la maggior parte di grado 1 e 2 secondo CTCAE. I più frequentemente osservati nei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante (1 ciclo PEB) sono stati ematologici.

I risultati dell'unico studio randomizzato di confronto tra chemioterapia adiuvante (PEB) e linfoadenectomia adiuvante non sono suggestivi di un rapporto beneficio/danno chiaramente a favore della chemioterapia. Tuttavia questi risultati sono suggestivi di un ridotto rischio di recidiva di malattia nei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante a fronte di un aumento del rischio di tossicità a breve termine.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

Lo studio considerato è viziato da detection e performance bias e indirectness, come conseguenza del disegno dello studio randomizzato e dell'impossibilità di eseguire il cieco. Il fattore confondente rappresentato dall'esperienza del centro nell'eseguire l'intervento chirurgico non permette di minimizzare il risk of bias. Gli intervalli di confidenza molto ampi sono indicativi di imprecisione delle stime. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi **BASSA**.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

4.2.5 Non-seminoma stadio clinico I con marker positivi o stadio IS

Questi pazienti hanno malattia metastatica, spesso disseminata, e sono trattati con chemioterapia in accordo con la propria categoria di rischio, quasi sempre 3 cicli PEB (74). La RPLND rappresenta una seconda possibilità per quei pazienti che non desiderano ricevere chemioterapia oppure un'opzione in casi particolari e condivisi in centri di riferimento per RPLND. L'esplorazione chirurgica del retroperitoneo garantisce una più accurata stadiazione, in quanto con la RPLND è stato riscontrato che più dell'85% di questi pazienti aveva metastasi retroperitoneali (75). I pazienti con malattia esclusivamente retroperitoneale e conseguente normale dimezzamento dei marcatori tumorali potrebbero evitare la chemioterapia in caso di modesto coinvolgimento linfonodale (entrando in sorveglianza) o ricevere chemioterapia adiuvante con soli 2 cicli (PEB o PE).

5. Stadio clinico IIA/B

Raggruppa tutti quei pazienti in cui vi sia evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro trasverso massimo inferiore a 2 cm (stadio IIA), con diametro trasverso massimo compreso tra 2 e 5 cm (stadio IIB). Lo stadio IIC, definito dalla presenza di sole metastasi linfonodali con diametro trasverso massimo superiore a 5 cm è trattato come malattia avanzata (vedi capitolo 6).

5.1 Seminoma stadio clinico IIA/B

Quesito 3. Nei pazienti con seminoma stadio IIA è raccomandabile l'impiego della radioterapia o della chemioterapia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 revisioni sistematiche della letteratura e 1 studio osservazionale retrospettivo.

La radioterapia e la chemioterapia PEB per 3 cicli o PE per 4 cicli sono i trattamenti standard. Le percentuali di guarigione sono alte: >97-98% (76-79).

Nel seminoma in stadio IIA possono essere offerte radioterapia (RT) o chemioterapia (CT) a base di cisplatino (PEB per 3 cicli o PE per 4 cicli) (16). La dose complessiva di radioterapia consiste in 30 Gy in 15 frazioni da 2 Gy sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali (dog-leg, DL). Entrambi i trattamenti portano ad una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni pari al 95%, mentre la sopravvivenza globale è vicina al 100%, con anche buon controllo locale.

Heinzelbecker et al. (80), nella loro revisione sistematica della letteratura del 2022, per redigere le Linee guida tedesche, hanno preso in considerazione 7 studi (1 prospettico e 6 retrospettivi) per un numero complessivo di 5049 pazienti affetti da tumore del testicolo in stadio clinico IIA/IIB (CS IIA 2840, CS IIB 2209). Sono stati sottoposti a radioterapia 3049 pazienti (Cs IIA 1888, CS IIB 1006, ignoto 155) e 2000 pazienti hanno invece eseguito la chemioterapia o "no RT", non altrimenti specificato (CS IIA 797, CS IIB 1074, ignoto 129). La dose complessiva di radioterapia variava da 25,5 Gy a 36 Gy (solo 5 studi di quelli analizzati avevano riportato tale dato).

Per quanto riguarda la chemioterapia, solo 3 studi riportavano la CT eseguita: PE (etoposide/cisplatino) o PEB (bleomicina/etoposide/cisplatino) ed infine PE, HOP (ifosfamide/vincristina/cisplatino), PVB

(cisplatino/vinblastina/bleomicina) o VAB (vinblastina/ciclofosfamide/dactinomicina/bleomicina). Il follow-up mediano variava da 3,8 a 10 anni.

Il tasso di recidiva locale (relapse rate, RR) è stato dello 0-4,8% nel gruppo trattato con RT e dello 0% dopo CT, con una sopravvivenza globale (OS) a 5 anni del 90-100% in entrambi i trattamenti. I dati di sopravvivenza dei pazienti in CS IIA meritano attenzione in quanto, sebbene vi siano dei bias, si è riscontrata una OS ridotta nei pazienti che facevano la CT. Le ragioni di ciò finora rimangono sconosciute.

Solo lo studio prospettico di Tandstad et al. del 2011, incluso in questa revisione sistematica, includeva entrambi i trattamenti, RT e CT, per i pazienti con CS IIA. Dopo RT è stato evidenziato un tasso di recidiva locale più alto rispetto ai pazienti che avevano fatto CT (11,3% vs 0% dopo CT), ma la dose di radioterapia era di 27 Gy, quindi minore rispetto a quella raccomandata in tutte le Linee guida. La dose standard raccomandata è infatti di 30 Gy, sulla base di diversi studi prospettici a braccio singolo che riportano un RR dello 0-4,8% (81-83).

Limiti: La maggior parte degli studi era rappresentata da analisi retrospettive, inclusi dati in parte derivati dagli anni '80 in poi. Il numero dei casi era piuttosto piccolo per ogni studio e non includeva solo pazienti in stadio IIA/IIB. Inoltre, i dati sul trattamento, che sono essenziali per la valutazione degli effetti e dei danni del trattamento, erano stati riportati raramente, con conseguenti limitazioni nell'interpretazione dei dati.

Nella metanalisi di Giannatempo et al. (77), del 2015, sono stati presi in considerazione 13 studi pubblicati dal 1990 al 2013 (9 studi retrospettivi e 4 prospettici) per un totale di 890 pazienti (607 per la RT e 283 per la CT). Nessuno studio randomizzato, tuttavia, ha confrontato RT e CT. Degli studi di radioterapia, 6 avevano eseguito RT dog-leg, mentre gli altri riportavano anche trattamenti sul mediastino ± stazioni linfonodali sovraclaveari e in un altro addirittura un trattamento radiante sulla regione scrotale. Per quanto riguarda invece la chemioterapia, in 3 studi lo schema di CT era PEB o PE, mentre negli altri studi i regimi chemioterapici erano diversi: HOP, PVB, VAB modificato oppure carboplatino in monoterapia. Il follow-up mediano era di 90 mesi (range 36-228 mesi) per la RT e 72,2 mesi (range 28-112,8 mesi) per la CT. Le percentuali di recidiva locale e sopravvivenza globale tra pazienti sottoposti a RT e a CT sono risultati simili. Il tasso di recidiva (RR) era simile tra la RT (0,11; IC95% 0,08-0,14, p per eterogeneità = 0,096; I²=38%) e la CT (0,08; IC95% 0,01-0,15; p per eterogeneità <0,001; I²=82,5%). Per quanto concerne gli effetti collaterali a lungo termine la RT ha

sicuramente una percentuale più alta di secondi tumori. L'incidenza complessiva di seconde neoplasie non testicolari è stata dello 0,04 (IC95% 0,01-0,02) nel gruppo RT e dello 0,02 (IC95% 0,003-0,04) nel gruppo CT. Gli autori concludono dicendo che, sebbene la RT e la CT sembrano essere opzioni equivalenti nel seminoma CS IIA e IIB, si ha una tendenza a favore della CT nello stadio IIB per una minore incidenza di effetti collaterali e minor RR.

Limiti: La maggior parte degli studi era rappresentata da analisi retrospettive e con una dimensione del campione piccola. Non è possibile, inoltre, escludere un'influenza legata ad una selezione dei pazienti.

L'ultima è una revisione retrospettiva dei pazienti trattati al Princess Margaret Hospital di Toronto (Warde et al. 1998) (73-75, 84-85). Sono stati valutati 99 pazienti in stadio II (41 in IIA, 28 in IIB e 24 in IIC). Il volume di radioterapia comprendeva le stazioni linfonodali pelviche bilaterali e i linfonodi lombo-aortici in 66 pazienti, 14 pazienti hanno invece effettuato una RT dog-leg. La dose variava da 25 a 40 Gy. Gli schemi di chemioterapia prevedevano invece PE (19 pazienti), PEB (2 pazienti) o VAB modificato (2 pazienti). Il follow-up mediano è stato di 6,7 anni (range 1-14). La sopravvivenza globale (OS) a 5 anni è stata del 94% in entrambi i gruppi. Nel gruppo trattato con RT dopo chirurgia 16 hanno avuto una recidiva, con un tasso attuariale dell'83% a 5 anni. Nessuno, invece, dei pazienti sottoposti a chemioterapia ha avuto recidive. Gli autori concludono che in presenza di malattia bulky (>5 cm, quindi stadio IIC) è assolutamente necessario procedere ad una chemioterapia dopo la chirurgia, mentre nello stadio IIA il trattamento radiante potrebbe essere la scelta migliore.

Limiti: Studio retrospettivo, con numero di pazienti arruolati basso.

Bilancio beneficio/danno: Il panel si esprime a favore del trattamento con radioterapia o chemioterapia. Per quanto concerne la tossicità correlata, la chemioterapia sembra essere gravata da maggiore tossicità acuta, quindi nel seminoma classico stadio IIA è preferibile usare la radioterapia; la chemioterapia deve essere riservata a casi selezionati o alla malattia di maggiori dimensioni (stadio IIB). Non vi è alcuna indicazione a radioterapia precauzionale sul mediastino o sulle stazioni linfonodali sovraclaveari.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con seminoma stadio IIA l'impiego di radioterapia o chemioterapia può essere preso in considerazione (77, 80, 84)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Nei pazienti con seminoma stadio IIB è raccomandabile l'impiego di PEB per 3 cicli o PE per 4 cicli oppure la radioterapia? Nel seminoma in stadio IIB può essere offerta la chemioterapia a base di cisplatino (PEB per 3 cicli o PE per 4 cicli) o la radioterapia (30 Gy campo DL con boost fino a 36 Gy). La radioterapia in questo stadio determina un tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni attorno al 90% (86).

Nella revisione sistematica del 2022 il tasso di recidiva locale è minore per i pazienti sottoposti a CT rispetto a quelli sottoposti a sola RT (0% vs 28,6%), mentre la cancer specific survival (CSS) è sovrapponibile tra i 2 trattamenti (98-100% in entrambi i casi) (80). Anche nella metanalisi di Giannatempo et al. la CT ha dimostrato una minore incidenza di effetti collaterali e un migliore controllo locale (77).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, la chemioterapia sembra essere associata a una maggiore tossicità acuta e a malattie cardiovascolari tardive, mentre la radioterapia sembra essere associata a una maggiore incidenza di neoplasie secondarie (77).

Non vi è alcuna indicazione a radioterapia precauzionale sul mediastino o sulle stazioni linfonodali sovraclaveari.

Nell'algoritmo 3 è mostrato un diagramma di flusso che riassume le opzioni terapeutiche nei pazienti con seminoma in stadio IIA/B.

5.2 Non-seminoma stadio clinico IIA/B

In circa il 97-98% di questi pazienti è attesa la guarigione (70, 87).

5.2.1 Non-seminoma stadio clinico IIA con marcatori negativi

La condizione clinica del paziente con non-seminoma stadio IIA con marcatori negativi è definita come l'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso massimo <2 cm. I marcatori tumorali devono essere normali o in regolare normalizzazione secondo gli attesi tempi di dimezzamento.

Due opzioni principali devono essere prese in considerazione (algoritmo 4).

La RPLND può essere considerata nei casi di non-seminoma stadio IIA con marcatori negativi o un follow-up ravvicinato.

RPLND. Dal 10% a più del 40% di questi pazienti presenta linfonodi negativi alla chirurgia (88-89). Questo gruppo di pazienti può così evitare ulteriori inutili terapie mantenendo il rischio di ricaduta dei pazienti allo stadio I patologico, di circa il 10%. Qualora si verificasse la presenza di linfonodi positivi, è suggerita la somministrazione di 2 cicli di chemioterapia adiuvante (vedi più avanti nel paragrafo “Non-seminoma stadio II patologico”) (89). La rimozione completa di teratoma puro non dovrebbe essere seguita da chemioterapia.

Rivalutazione a breve termine. È suggerito di ripetere la stadiazione con TC e dosaggio dei marcatori ogni 6 settimane fino a regressione. In caso di incremento volumetrico dei linfonodi o incremento dei marcatori viene intrapresa una chemioterapia secondo rischio IGCCCG, mentre in caso di decremento o stazionarietà con marcatori normali i pazienti possono essere considerati al I stadio clinico (88). La RPLND può essere considerata in caso di progressione di un singolo linfonodo, suggestivo di teratoma.

Infine, alcuni autori propongono la biopsia con ago sottile e chemioterapia (3 cicli di PEB seguiti dalla chirurgia in caso di massa residua) in presenza di tumore attivo. Questa procedura è tecnicamente difficile e può associarsi a falsi negativi. Pertanto, non può essere una I scelta secondo il consenso in questo documento.

Quesito 4. Nei pazienti con non-seminoma stadio IIA è raccomandabile l'impiego di RPLND oppure una stretta sorveglianza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Labbate et al. 2020 (90) hanno interrogato il National Cancer Data Base americano identificando 400 uomini con diagnosi di non-seminoma allo stadio clinico IIA con marcatori negativi trattati con RPLND o chemioterapia tra il 2004 e il 2014. Di questi, 233 (58%) sono stati sottoposti a chemioterapia di induzione con sorveglianza, 51 (20%) sono stati sottoposti a RPLND con sorveglianza, 89 (22%) sono stati sottoposti a RPLND seguita da chemioterapia adiuvante e 14 (4%) sono stati sottoposti a chemioterapia di induzione seguita da RPLND. Il 30% dei pazienti ha ricevuto la doppia terapia. Il tasso di pN0 dopo RPLND primario è

stato del 22%; 71, 24 e 3 dei 125 pazienti valutabili avevano pN1, pN2 o pN3. La sopravvivenza globale a 5 anni variava dal 95% al 100% in base alla scelta iniziale del trattamento. Per i 49 pazienti valutabili che avevano ricevuto RPLND seguita da sorveglianza, la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 96% (IC95% 75,3-99,4). Gli autori concludono che per il non-seminoma allo stadio clinico IIIA con marcatori negativi la doppia terapia e il trattamento con chemioterapia sono comuni e che, in caso di malattia retroperitoneale a basso volume resecata con RPLND, la chemioterapia adiuvante è stata frequentemente somministrata ma ha un valore terapeutico discutibile, suggerendo l'opportunità di ridurre il carico di trattamento in questi pazienti.

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la natura retrospettiva basata su un'analisi di registro e l'assenza di un'opzione non interventistica basata soltanto su sorveglianza stretta in quanto non contemplata dalle Linee guida sia del National Comprehensive Cancer Network che dell'American Urological Association, che raccomandano in questo stadio almeno una forma di terapia attiva, come la RPLND o la chemioterapia.

Nicolai et al. 2023 (91) hanno riportato i risultati ottenuti in una serie retrospettiva di 66 pazienti con tumore germinale del testicolo allo stadio clinico II sottoposti a RPLND primaria open o laparoscopica tra il 2008 e il 2019. Di questi, 5 pazienti presentavano seminoma testicolare puro; 19 (28,8%) avevano marcatori elevati prima della RPLND; 48 (72,7%), 16 (24,2%) e 2 (3%) erano rispettivamente in stadio IIA, IIB e IIC; 6 pazienti in stadio IIA (12,5%) avevano linfonodi negativi dopo RPLND; 4 pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante; 1 paziente è stato perso al follow-up. Dopo un follow-up mediano di 29 mesi, 48 (77,4%) dei 62 pazienti sottoposti solo a RPLND sono rimasti liberi da recidiva; 1 paziente ha avuto una recidiva locale dopo dissezione bilaterale. Gli autori hanno inoltre riportato un'efficacia della RPLND laparoscopica equivalente a quella open e una migliore tollerabilità, concludendo che la RPLND primaria è sicura nei pazienti con tumore germinale del testicolo allo stadio clinico II GCT, incluso il seminoma, e può garantire un tasso di guarigione superiore al 70%.

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la natura retrospettiva, l'inclusione di pazienti con istologia seminomatosa e il numero basso di pazienti in stadio IIA.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i potenziali benefici derivanti da una corretta stadiazione e l'elevato tasso di cura con la RPLND primaria e valutati i potenziali rischi derivanti dalla procedura stessa laddove effettuata in centri di riferimento, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole a favore della RPLND.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con non-seminoma stadio IIA, l'impiego di RPLND può essere preso in considerazione come opzione di I intenzione rispetto alla sorveglianza stretta (90-91)	Condizionata a favore
COI: N. Nicolai si è astenuto dalla votazione della raccomandazione		

5.2.2 Non-seminoma stadio clinico IIA con marcatori positivi e stadio clinico IIB

La condizione clinica di non-seminoma stadio IIA con marcatori positivi è definita dall'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso massimo <2 cm e valori dei marcatori tumorali persistentemente elevati dopo orchietomia o in calo non in emivita.

La condizione clinica di non-seminoma stadio IIB è definita dall'evidenza radiologica di malattia retroperitoneale con diametro trasverso compreso tra 2 e 5 cm. Entrambi gli stadi sono associati a malattia metastatica (88, 92). In questi pazienti dopo orchietomia viene proposta una chemioterapia secondo PEB per 3 o 4 cicli, o PE in caso di controindicazioni alla bleomicina, a seconda della classificazione IGCCCG (42). In alcuni casi selezionati in cui lo stadio IIB deriva da uno stadio IIA seguito con follow-up con marcatori tumorali sierici negativi è possibile considerare la RPLND.

A 3-4 settimane dal termine della chemioterapia viene eseguita una ristadiazione completa. Dovrebbe essere eseguita la determinazione dei valori dei marcatori AFP, beta-HCG e LDH insieme a TC torace e addome.

Le immagini TC dovrebbero essere visionate e discusse insieme da radiologi e clinici (oncologi medici e chirurghi) e paragonate alle immagini antecedenti al trattamento al fine di stabilire con correttezza quale sia stata la risposta allo stesso. I marcatori tumorali dovrebbero normalizzarsi dopo la chemioterapia. In quei rari casi con valori persistentemente elevati di marcatori viene somministrata una chemioterapia di salvataggio, mentre i pazienti con valori borderline vengono tenuti sotto sorveglianza. In caso di massa residua (>1 cm), anche in presenza di marcatori normalizzati, è necessaria la valutazione chirurgica per RPLND, la cui estensione (mono/bilaterale) dipende dal volume di partenza. Una remissione clinica completa è considerata nei casi di non evidenza di malattia misurabile e marcatori negativi. In questo caso il paziente è candidato alla sola osservazione.

Studi focalizzati sugli stadi IIA m+ o IIB sono estremamente limitati e datati.

Quesito 5. Nei pazienti con non-seminoma in stadio clinico IIA m+ o IIB è raccomandabile l'impiego upfront di chemioterapia con 3 cicli PEB?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Weissbach et al. (2000) (89) hanno analizzato, in uno studio prospettico non randomizzato condotto in Germania negli anni '90 su 233 pazienti con stadio IIA (anche marcatori negativi) e IIB, 2 opzioni: linfadenectomia (RPLND) seguita da 2 PEB vs 3-4 cicli di chemioterapia d'induzione. In conclusione, non si sono viste significatività statistiche in termini di recidive e tossicità tardive, ma si sono avute maggiori tossicità acute nel braccio della chemioterapia upfront ed eiaculazione retrograda nel braccio della linfadenectomia immediata.

Limiti: Studio non randomizzato; utilizzati sia 3 che 4 cicli (chi non otteneva una risposta o quando i marcatori rimanevano elevati), sia cisplatino che carboplatino; condotto negli anni '90; chirurgia a volte eseguita in centri non esperti (da qui forse gli alti tassi di eiaculazione retrograda).

Peckham e Hendry nel 1985 (93) hanno analizzato retrospettivamente l'esperienza del Royal Marsden Hospital in 92 pazienti trattati negli anni '70-'80 con chemioterapia per stadi II. I risultati di sopravvivenza (97%) e i riferiti minori tassi di eiaculazione retrograda hanno portato gli autori a concludere come questa strategia sia da preferire rispetto alla chirurgia upfront.

Limiti: Studio retrospettivo monocentrico molto datato; usati diversi regimi di chemioterapia; numeri di cicli molto variabili (2-6); dati di tossicità e qualità di vita mancanti.

Bilancio beneficio/danno: Entrambi gli studi selezionati hanno importanti limiti (molto datati e per aspetti metodologici: selezione dei pazienti, trattamenti offerti, analisi dei risultati) e non rappresentano la realtà moderna degli stadi II; la maggioranza dei dati a supporto del trattamento chemioterapico con 3 cicli PEB viene quindi desunta da studi sulla malattia metastatica a buona prognosi (vedi bibliografia relativa). I dati di sopravvivenza con i 3 cicli PEB e la successiva chirurgia dell'eventuale residuo hanno portato a supportare tale scelta come privilegiata rispetto alla RPLND upfront, anche in considerazione del timore dell'eiaculazione

retrograda (del limitato numero di centri con expertise). Le percentuali di pazienti che ricevono in sequenza entrambi i trattamenti sono minori allorquando si parte per prima con la chemioterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con non-seminoma in stadio clinico IIA m+ o IIB l'impiego upfront di chemioterapia con 3 cicli PEB può essere preso in considerazione (89, 93)	Condizionata a favore
√	In casi clinici selezionati (basso volume, lenta crescita, marcatori negativi, teratoma primitivo) può essere proposta la linfoadenectomia retroperitoneale upfront	
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.2.3 Non-seminoma stadio II patologico

Dopo la chirurgia del retroperitoneo è attesa una negativizzazione dei marcatori tumorali. Se questa non avviene, è segno di persistenza della malattia metastatica e la chirurgia è seguita dalla chemioterapia stabilita secondo la classificazione IGCCCG. La chemioterapia adiuvante segue la chirurgia del retroperitoneo anche quando, in rari casi, l'esame istologico evidenzia la presenza di una malattia retroperitoneale estesa (pN3 o malattia patologica IIC).

Nei casi con metastasi linfonodali di piccole dimensioni (stadio patologico IIA/B) il tasso di recidiva dopo dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND) è del 10-20% per i pazienti con stadio patologico IIA, ma aumenta a $\geq 50\%$ nello stadio patologico IIB (94). Dopo RPLND, nello stadio patologico IIA e IIB sono possibili 2 opzioni.

Sola osservazione. Circa il 70% di questi pazienti è curato con la sola chirurgia. I pazienti che ricadono sono trattati con la chemioterapia sistemica. Questa strategia è possibile in pazienti adeguatamente informati e che accettano un piano di follow-up stretto per monitorare il rischio di ricaduta. Il rapporto tra numero di linfonodi metastatici e numero totale di linfonodi asportati si associa al rischio di recidiva e può rappresentare un parametro per orientare la scelta. Scegliendo questa strategia si può risparmiare ai pazienti un trattamento non necessario e potenzialmente tossico (41, 47, 88).

Chemioterapia adiuvante. Due cicli di chemioterapia standard a base di cisplatino-etoposide rappresentano il trattamento di scelta (PE o PEB). I pazienti, poco idonei ad un programma di follow-up, sono candidati al trattamento adiuvante. Questa strategia evita i controlli serrati e la necessità di più chemioterapia per il 30% dei pazienti per i quali è attesa la ricaduta (algoritmo 4) (17, 38, 69, 95-97).

Quesito 6. Nei pazienti con non-seminoma stadio II patologico è raccomandabile l'impiego di chemioterapia adiuvante con PE o PEB per 2 cicli oppure la sola sorveglianza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Motzer et al. (1995) (98) del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center hanno somministrato 2 cicli di etoposide e cisplatino (PE) in 50 pazienti con non-seminoma allo stadio patologico II e malattia linfonodale ad alto volume con rischio di recidiva atteso in $\geq 50\%$, ovvero stadio N2b, ≥ 6 linfonodi (N2b) ed estensione extralinfonodale (N3). Tutti i pazienti erano vivi e liberi da recidiva ad una mediana di follow-up di 35 mesi (range 12-72), con un follow-up ≥ 2 anni in 42 pazienti, indicando 2 cicli di chemioterapia adiuvante come opzione terapeutica da considerare nei pazienti con non-seminoma con stadio patologico II e malattia linfonodale N2b o N3.

Limiti: I limiti principali dello studio sono la natura retrospettiva, l'assenza di un braccio di controllo prospettico e l'assenza di dati sulla tossicità a lungo termine della chemioterapia.

Culine et al. (1996) (99) hanno valutato retrospettivamente i risultati a lungo termine di 44 pazienti con non-seminoma allo stadio II patologico trattati con chemioterapia adiuvante presso l'Institut Gustave Roussy per un periodo di 7 anni con 2 regimi chemioterapici utilizzati in sequenza temporale. Ventitré pazienti sono stati trattati con vinblastina, ciclofosfamide, bleomicina, actinomicina D e cisplatino (mVAB-6, 4 cicli), mentre 21 pazienti hanno ricevuto una combinazione di etoposide e cisplatino (PE, 4 cicli). Dopo un follow-up mediano di 6 anni, tutti i pazienti erano liberi da progressione. La tossicità a lungo termine ha incluso eiaculazione retrograda in 8 pazienti e grave ototossicità in 2 pazienti. Gli autori concludevano che 4 cicli di chemioterapia a base di cisplatino per il non-seminoma allo stadio patologico II hanno portato a un tasso di guarigione del 100% con tossicità minima.

Limiti: I limiti principali dello studio sono la natura retrospettiva, l'assenza di un braccio di controllo e l'impiego di regimi chemioterapici diversi, l'assenza di dati sulla tossicità a lungo termine della chemioterapia.

Behnia et al. (2000) (100) hanno riportato l'esperienza dell'Indiana University con 2 cicli di bleomicina, etoposide e cisplatino (PEB) come chemioterapia adiuvante nel non-seminoma allo stadio patologico II. Tra il 1985 e il 1995, di 86 pazienti dopo RPLND, 49 (57%) avevano stadio patologico IIA (metastasi linfonodali microscopiche) e 37 (43%) presentavano stadio IIB. Quattro pazienti sono stati persi al follow-up; 10 (12%) hanno sviluppato neutropenia febbrile durante la chemioterapia. Degli 82 pazienti valutabili, tutti sono rimasti senza evidenza di malattia ad eccezione di un singolo paziente con una recidiva linfonodale di teratoma a livello cervicale asportata e in remissione. Il follow-up mediano è stato di 85 mesi (range 42-173 mesi). Gli autori concludevano che, nei pazienti in stadio patologico II dopo RPLND, 2 cicli di PEB sono quasi universalmente efficaci nella prevenzione delle ricadute.

Limiti: I limiti principali dello studio sono la natura retrospettiva, l'assenza di un braccio di controllo e l'assenza di dati sulla tossicità a lungo termine della chemioterapia.

Cresswell et al. (2008) (101) hanno riportato un'esperienza di 15 anni, dal 1992 al 2007, di RPLND laparoscopica seguita da chemioterapia adiuvante comprendente 87 pazienti con non-seminoma in stadio clinico I. La RPLND laparoscopica diagnostica primaria era eseguita per la stadiazione patologica. I pazienti con coinvolgimento linfonodale ricevano chemioterapia adiuvante con 2 cicli di bleomicina, etoposide e cisplatino (PEB).

Sono stati identificati linfonodi positivi nel 24% dei pazienti, che successivamente hanno ricevuto chemioterapia adiuvante. Con un follow-up medio di 84 mesi (1-186), si è verificata recidiva a distanza nel 9% dei pazienti con stadio patologico I (senza chemioterapia adiuvante). Nessun paziente con pN+ ha invece avuto recidiva di malattia. Ci sono state complicazioni chirurgiche nel 9% dei pazienti. Tutti i pazienti rimanevano comunque liberi da malattia. Gli autori sottolineavano quindi l'efficacia della chemioterapia adiuvante nei pazienti con non-seminoma allo stadio patologico II e un vantaggio rispetto alla sorveglianza intensiva.

Limiti: I limiti principali dello studio sono la natura retrospettiva, l'assenza di un braccio di controllo, il disegno dello studio centrato sui pazienti con stadio clinico I e l'assenza di dati sulla tossicità a lungo termine della chemioterapia.

McHugh et al. (94) hanno riportato l'esperienza aggiornata del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center su 156 pazienti trattati da marzo 1989 ad aprile 2016 con 2 cicli di chemioterapia adiuvante con etoposide e cisplatino (PE) dopo RPLND primaria terapeutica. Dei 156 pazienti, 30 (19%) avevano N1 patologico, 122 (78%) avevano pN2 e 4 (3%) pN3. Il numero mediano di linfonodi coinvolti era 3 (range 1-37) e la dimensione mediana del linfonodo coinvolto più grande era di 2 cm (range 0,4-7 cm); estensione extralinfonodale era presente in 69 pazienti (45%). Il carcinoma embrionale era l'istologia più frequente post-RPLND, presente in 143 pazienti (92%). Centocinquanta pazienti (96%) hanno ricevuto PE x 2, 5 PE x 1 e 1 PE x 4. Con una mediana di follow-up di 9 anni, 2 pazienti (1,3%; 1 paziente con malattia pN2 e 1 pN3) hanno manifestato recidiva. Entrambi i pazienti rimanevano liberi da malattia a più di 5 e 22 anni dopo la chemioterapia di salvataggio. Tre pazienti sono deceduti, non per cause correlate al tumore testicolare, con tassi di sopravvivenza a 10 anni specifici per malattia, liberi da recidiva e globali rispettivamente del 100%, 98% e 99%. Gli autori concludevano che una chemioterapia adiuvante con PE per 2 cicli nel non-seminoma allo stadio patologico II è altamente efficace, ha una tossicità accettabile ed è preferibile a 2 cicli di bleomicina, etoposide e cisplatino, ovvero che l'inclusione della bleomicina in questo contesto non è necessaria.

Limiti: I limiti principali dello studio sono la natura retrospettiva, l'assenza di un braccio di controllo prospettico e l'assenza di dati sulla tossicità a lungo termine della chemioterapia.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i potenziali benefici in termini di prevenzione della ricaduta della malattia e cura immediata derivante da una chemioterapia adiuvante post-RPLND con cisplatino ed etoposide per 2 cicli nel non-seminoma allo stadio patologico II, sebbene non sia possibile stimare adeguatamente il rischio di tossicità a lungo termine correlata alla chemioterapia, valutati i potenziali rischi derivanti dalla procedura stessa, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con non-seminoma stadio II patologico, l'impiego di chemioterapia adiuvante PE per 2 cicli può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola sorveglianza (94, 98-101)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

6. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

6.1 Malattia avanzata - trattamento di prima linea

Tutti i pazienti con malattia metastatica, stadiata secondo TNM, possono essere classificati secondo i criteri della classificazione internazionale IGCCCG, basata sui fattori prognostici per il tumore del testicolo metastatico (tabella 6.1).

In base alla classificazione IGCCCG, i seminomi sono suddivisi in 2 categorie – prognosi “buona” e “intermedia” – ed i non-seminomi in 3 categorie – prognosi “buona”, “intermedia” e “sfavorevole” (42). Un recente aggiornamento di tale classificazione, basato su un’analisi condotta su 12.135 pazienti di cui 9677 non-seminomi e 2458 seminomi, trattati con chemioterapia a base di platino tra il 1990 e il 2013, ha confermato il valore prognostico della summenzionata classificazione (102-103). Nel dettaglio, nell’aggiornamento rispetto alla classificazione IGCCCG iniziale, per quanto riguarda l’istotipo seminoma, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 5 anni è migliorata dall’82% all’89% per la buona prognosi e dal 67% al 79% per la prognosi intermedia. Pari miglioramento è stato osservato anche per la sopravvivenza complessiva (OS) a 5 anni, dall’86% al 95% per la buona prognosi e dal 72% all’88% per la prognosi intermedia. Un valore di LDH superiore a 2,5 volte il limite superiore della norma è stato inoltre aggiunto come fattore prognostico sfavorevole (102). Per quanto riguarda l’istotipo non-seminoma, rispetto alla classificazione IGCCCG iniziale, la PFS a 5 anni è rimasta simile nei pazienti con prognosi buona e intermedia (89% vs 90% e 75% vs 78%), mentre è aumentata dal 41% al 54% per i pazienti a prognosi sfavorevole. L’OS a 5 anni è aumentata dal 92% al 96% nei pazienti a buona prognosi, dall’80% all’89% nella prognosi intermedia e dal 48% al 67% per la prognosi sfavorevole (103). Il miglioramento della prognosi è da collegarsi proprio all’introduzione della chemioterapia a base di platino nella malattia metastatica.

In aggiunta, è stato sviluppato e validato un nuovo modello prognostico che include nella stratificazione della prognosi anche i seguenti fattori aggiuntivi prognosticamente sfavorevoli: valore di LDH superiore a 2,5 volte il limite superiore della norma, età avanzata e presenza di metastasi polmonari. Un calcolatore del rischio IGCCCG nuova classificazione è disponibile online (<https://www.eortc.org/IGCCCG-Update>).

Tabella 6.1: Classificazione prognostica internazionale delle neoplasie germinali del testicolo metastatiche
Buona Prognosi

Non-seminoma Criteri (tutti inclusi): primitività testicolare o retroperitoneale, "bassi valori" dei markers e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari (es. fegato, sistema nervoso centrale, osso, intestino ecc.).	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 89% Sopravvivenza globale a 5 anni: 92% "Bassi valori" dei markers: AFP < 1000 ng/ml, β -HCG < 1000 ng/ml (< 5000 UI/L) e LDH < 1,5 volte il limite superiore della norma.
Seminoma Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, AFP normale, qualsiasi valore di β -HCG e LDH e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 82%. Sopravvivenza globale a 5 anni: 86%.

Prognosi Intermedia

Non-seminoma Criteri (tutti inclusi): primitività testicolare o retroperitoneale, valori intermedi di markers e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 75% Sopravvivenza globale a 5 anni: 80% "Valori intermedi" dei markers: AFP 1000-10000 ng/ml e/o β -HCG 1000-10000 ng/ml (5000-50000 UI/L) e/o LDH 1,5-10 volte il limite superiore della norma.
Seminoma Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, metastasi viscerali extrapolmonari, AFP normale, qualsiasi valore di beta-HCG, qualsiasi valore di LDH.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 67%. Sopravvivenza globale a 5 anni: 72%.

Cattiva Prognosi

Non-seminoma Criteri (almeno uno): primitività mediastinica, metastasi viscerali extrapolmonari o "elevati livelli" di markers.	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: 41%. Sopravvivenza globale a 5 anni: 48%.* "Valori elevati" dei markers: AFP > 10000 ng/ml o β -HCG > 10000 ng/ml (> 50000 UI/L) o LDH > 10 volte il limite superiore della norma.
Seminoma Nessun paziente classificato a cattiva prognosi.	

Legenda:

IGCCCG: International germ-cell cancer collaborative group,
 AFP: alfafetoproteina, β -HCG: beta-coriogonadotropina umana,
 LDH: lattico-deidrogenasi

*Negli anni '90 e 2000 la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti a cattiva prognosi è stata riportata nell'ordine del 60-65% in diversi studi.

Nei pazienti con seminoma stadio IIC, la chemioterapia di I linea rappresenta il trattamento di scelta a causa dell'elevato rischio di ricaduta di circa il 20-30% dopo radioterapia soltanto e dell'elevato rischio di effetti collaterali dopo tale trattamento (97, 104-105).

I pazienti con seminoma avanzato (stadio IIC o malattia metastatica) a buona prognosi sono trattati secondo schema PEB per 3 cicli e i pazienti a prognosi intermedia secondo schema PEB per 4 cicli (algoritmo 5).

Quesito 7. Nei pazienti con seminoma stadio clinico IIB/IIC o III a buona prognosi è raccomandabile il regime chemioterapico PE per 4 cicli in alternativa a 3 cicli PEB?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Esistono diverse casistiche storiche in cui 4 cicli PE sono stati utilizzati in vari centri oncologici per il trattamento di pazienti con neoplasie germinali avanzate, con risultati apparentemente comparabili rispetto a schemi a 3 farmaci, ma con possibili bias di selezione.

È però disponibile lo studio randomizzato di Culine et al. (2007) (106) che ha confrontato l'efficacia di 3 cicli di PEB vs 4 cicli di PE (etoposide e cisplatino) nei pazienti con neoplasia germinale avanzata ad istologia non-seminomatosa e classe di rischio favorevole secondo IGCCCG. Obiettivo primario dello studio era confrontare il tasso di risposte favorevoli che includevano risposte cliniche complete (radiologia e marcatori), oppure risposte patologiche complete (pazienti con normali valori di marcatori e resezione completa di residui con riscontro istologico di necrosi o teratoma), oppure risposte complete chirurgiche (marcatori negativi e resezione completa di residui con riscontro di cellule tumorali vitali), oppure risposte parziali (normali marcatori e residui tumorali infracentimetrici). Era previsto un campione di 250 pazienti in cui la differenza delle risposte favorevoli osservate non doveva superare il 10% tra i 2 bracci (errore del I tipo a due code = 0,10; errore del II tipo = 0,2).

Il tasso di risposte favorevoli è stato del 94,7% con 3 cicli PEB (IC90% 91,4-97,9) rispetto al 96,8% con 3 cicli PE (IC 94,2-99,4), $p=0,34$, con differenza stimata di -2,2% (IC 5,15-0,07). Non sono state osservate differenze significative in termini di event-free e overall survival tra i 2 bracci.

Non sono state osservate differenze significative in termini di neutropenia febbrile tra i pazienti trattati con 3 cicli PEB vs 4 PE (7 vs 5%; $p=0,44$), così come in termini di trombocitopenia e utilizzo di fattori di crescita granulocitari. Tossicità polmonare è stata riportata in 12 pazienti trattati con 3 PEB (solo una di grado 3 e nessuna di grado 4) rispetto ad 8 pazienti (nessuna di grado ≥ 3) trattati con 4 PE. Neurotossicità di grado 1-3 è risultata più frequente nei pazienti trattati con 3 cicli PEB (16%) rispetto a 4 PE (5%; $p=0,006$) così come la tossicità dermatologica, compresa sindrome di Raynaud (29 vs 8%; $p < 0,0001$).

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la mancanza di valutazione strumentale dettagliata della tossicità polmonare potenzialmente indotta da bleomicina e la valutazione a lungo termine del potenziale incremento del rischio di secondi tumori legati alla maggiore dose di etoposide ricevuta nel braccio PE.

Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti con seminoma stadio **IIB/IIC o III a buona prognosi**, la somministrazione di 4 cicli di PE può rappresentare una valida alternativa ai 3 cicli di PEB per i pazienti potenzialmente a rischio di tossicità polmonare da bleomicina in relazione ad asma o altre patologie respiratorie preesistenti, forte utilizzo di fumo di sigaretta e/o situazioni di ipersensibilità cutanea nota. Al tempo stesso, però, va tenuto in considerazione un maggior rischio di neurotossicità legata alla dose maggiore di cisplatino con i 4 cicli di PE.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con seminoma stadio clinico IIB/IIC o III a buona prognosi, il regime chemioterapico PE per 4 cicli può essere preso in considerazione rispetto a 3 cicli PEB in presenza di aumentato rischio di tossicità polmonare o cutanea da bleomicina (106)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Anche il trattamento di prima linea di scelta dei non-seminomi metastatici consiste in 3 o 4 cicli di PEB a seconda della classificazione IGCCCG (tabella 6.1) (107-112). Per i pazienti con una “buona prognosi” in base alla classificazione IGCCCG, il trattamento standard consiste in 3 cicli di PEB o, nei casi in cui la bleomicina è controindicata, 4 cicli di PE (algoritmo 6).

Quesito 8. Nei pazienti con non-seminoma stadio clinico IIC o malattia metastatica a buona prognosi è raccomandabile il regime chemioterapico PEB per 3 cicli rispetto a 4 cicli?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

De Wit et al. (2001) (113) hanno condotto uno studio randomizzato per confrontare l’efficacia di 3 vs 4 cicli di PEB (bleomicina, etoposide e cisplatino) nei pazienti con neoplasia germinale avanzata a buona prognosi. Obiettivo primario dello studio era escludere una riduzione del 5% nel tasso di sopravvivenza libera da

progressione (PFS) a 2 anni. Nello specifico, lo studio includeva pazienti con diagnosi di non-seminoma a buona prognosi secondo la classificazione IGCCCG e pazienti con seminoma dallo stadio IIC in poi a buona prognosi, stratificati alla randomizzazione nelle rispettive istologie. Dal marzo 1995 all'aprile 1998 sono stati inclusi e randomizzati 812 pazienti, equamente bilanciati in istologia, estensione di malattia e valori dei marcatori. La percentuale di PFS a 2 anni per i pazienti eleggibili è stata del 90,7% (IC95% 87,8-93,6) per PEB 3 cicli e dell'89,1% (IC95% 85,9-92,3) per PEB 4 cicli. La percentuale di PFS a 2 anni nell'intent-to-treat population è stata del 90,4% (IC95% 87,4-93,3) per PEB 3 cicli e dell'89,4% (IC95% 86,2-92,5) per PEB 4 cicli. Inoltre, per 666 pazienti, di cui erano disponibili i dati, sono emerse differenze statisticamente significative a favore di PEB 3 cicli vs 4 in termini di attività fisica ($p=0,008$), funzionamento cognitivo ($p=0,04$), faticabilità ($p=0,003$), nausea e vomito ($p<0,008$), perdita di appetito ($p<0,001$) e in generale qualità della vita ($p=0,03$). Gli autori concludono che 3 cicli di PEB sono equivalenti in termini di efficacia e con profilo di tollerabilità migliore rispetto a 4 cicli di PEB nei tumori germinali seminoma e non-seminoma con malattia avanzata a buona prognosi.

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la mancanza di analisi per i sottogruppi istologici inclusi nello studio.

Toner et al. (2001) (114) hanno condotto uno studio multicentrico randomizzato per confrontare l'efficacia di 3 cicli di PEB secondo la schedula sviluppata dall'Università dell'Indiana: 20 mg/m² cisplatino g 1-5, 100 mg/m² etoposide g 1-5 e 30 UI bleomicina g 1, 8 e 15 ogni 21 giorni vs 4 cicli di PEB (bleomicina, etoposide e cisplatino) secondo la schedula 100 mg/m² cisplatino g 1, 120 mg/m² etoposide g 1-3, 30 UI bleomicina ogni 21 giorni nei pazienti con neoplasia germinale avanzata a buona prognosi, definita secondo i criteri modificati del Memorial Sloan-Kettering. Endpoint primario era la sopravvivenza complessiva (OS). Sono stati randomizzati 166 pazienti, 83 per ciascun regime; dopo un follow-up mediano di 33 mesi la sopravvivenza globale era sostanzialmente migliore per il braccio PEB 3 cicli vs PEB 4 cicli (3 vs 13 decessi; HR 0,22; IC95% 0,06-0,77; $p=0,008$). Questa differenza era dovuta ai decessi per cancro (1 vs 9) e non a decessi per trattamento (2 vs 2) ed è rimasta significativa dopo l'aggiustamento per gli altri fattori prognostici (HR 0,25; IC95% 0,07-0,88; $p=0,03$). Gli autori concludono che il regime PEB 3 cicli sviluppato all'Università dell'Indiana è superiore al regime alternativo PEB 4 cicli analizzato in questo studio. La dose totale più bassa di bleomicina,

l'intensità della dose di bleomicina e l'intensità della dose inferiore di etoposide nel regime alternativo proposto potrebbero essere responsabili dell'outcome peggiore di sopravvivenza.

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la numerosità campionaria e il confronto con una schedula PEB 4 cicli differente da quella impiegata nel braccio PEB 3 cicli e la classificazione prognostica secondo Memorial Sloan-Kettering e non IGCCCG.

Grimison et al. 2010 (112), nell'ambito del gruppo collaborativo Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group, hanno condotto un'analisi per determinare se il beneficio di sopravvivenza dello schema PEB 3 vs lo schema proposto nello studio di Toner et al. (114) (vedi sopra) dopo follow-up mediano di 33 mesi fosse mantenuto anche ad un follow-up più lungo. Gli endpoint includevano la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione e la qualità della vita e gli effetti collaterali, che sono stati valutati utilizzando l'indice Spitzer Quality of Life e il GLQ-8, rispettivamente. Ad un follow-up mediano di 8,5 anni la sopravvivenza globale è rimasta migliore nei pazienti assegnati a PEB 3 cicli secondo schema dell'Università dell'Indiana rispetto a quelli assegnati a PEB 4 cicli secondo la schedula 100 mg/m² cisplatino g 1, 120 mg/m² etoposide g 1-3, 30 UI bleomicina ogni 21 giorni (sopravvivenza a 8 anni: 92% vs 83%; HR 0,38; IC95% 0,15-0,97; p=0,037). La sopravvivenza libera da progressione, sebbene con trend a favore del braccio PEB 3 cicli, non era statisticamente significativa. Alla fine del trattamento, i punteggi medi per la maggior parte delle scale degli effetti collaterali erano a favore di PEB 3 cicli. Gli autori concludono che il regime PEB 3 cicli sviluppato all'Università dell'Indiana è superiore al regime alternativo PEB 4 cicli studiato da Toner et al. anche ad un follow-up più lungo.

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la numerosità campionaria e il confronto con una schedula PEB 4 cicli differente da quella impiegata nel braccio PEB 3 cicli e la classificazione prognostica secondo Memorial Sloan-Kettering e non IGCCCG. Sopravvivenza libera da progressione non statisticamente significativa.

Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti con seminoma stadio IIC, la chemioterapia di I linea rappresenta il trattamento di scelta a causa dell'elevato rischio di ricaduta di circa il 20-30% dopo radioterapia soltanto e dell'elevato rischio di effetti collaterali dopo tale trattamento (97, 104-105). È pratica comune trattare i pazienti

con seminoma avanzato (stadio IIC o malattia metastatica) a buona prognosi secondo schema PEB per 3 cicli e i pazienti a prognosi intermedia secondo schema PEB per 4 cicli (algoritmo 5).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con seminoma stadio clinico IIC o malattia metastatica a buona prognosi il regime chemioterapico PEB per 3 cicli rispetto a 4 cicli dovrebbe essere preso in considerazione (112-114)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 9. Nei pazienti con malattia metastatica a prognosi intermedia o sfavorevole è raccomandabile il regime chemioterapico PEB per 4 cicli rispetto a 3 cicli?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In uno studio randomizzato pubblicato nel 1998, de Wit et al. (115) hanno valutato l'efficacia e la tossicità della chemioterapia con cisplatino ed etoposide con bleomicina o ifosfamide in pazienti con non-seminoma del testicolo a prognosi intermedia. Un totale di 84 pazienti è stato randomizzato a ricevere 4 cicli di etoposide, ifosfamide, cisplatino (VIP) o 4 cicli di cisplatino, etoposide e bleomicina (PEB). I tassi di risposta completa (CR) erano simili per i 2 schemi (VIP 74%; PEB 79%; $p=0,62$). Anche includendo i casi in cui il residuo di malattia tumorale vitale è stato resecato chirurgicamente dopo la chemioterapia, le percentuali di pazienti che hanno raggiunto una remissione completa di malattia sono risultate simili (VIP 80%; PEB 82%; $p=0,99$). Inoltre, non ci sono state differenze nel tasso di recidiva, nella sopravvivenza libera da malattia e nella sopravvivenza globale dopo un follow-up mediano di 7,7 anni. La sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è stata dell'85% (IC95% 74-96) nel braccio VIP e dell'83% (IC95% 71-96) nel braccio PEB, con hazard ratio (VIP/PEB) di 0,83 (IC95% 0,30-2,28). Il regime VIP è risultato più tossico dal punto di vista della tossicità ematologica: una leucopenia <2000 microl(-1) durante i 4 cicli è stata osservata nell'89% dei pazienti trattati con lo schema VIP rispetto al 37% dei pazienti trattati con lo schema PEB ($p <0,001$). Pertanto da questo studio l'ifosfamide non risulta superiore alla bleomicina in combinazione con cisplatino ed etoposide.

Limiti: La dimensione del campione di questo studio è sottodimensionata poiché lo studio è stato interrotto prematuramente quando i dati di uno studio concorrente non hanno mostrato un miglioramento dell'efficacia del VIP rispetto al PEB.

Nel 1999, de Wit et al. (116) hanno condotto uno studio di fase I/II per valutare la fattibilità dell'aggiunta di paclitaxel allo schema PEB (T-PEB) in pazienti con carcinoma a cellule germinali a prognosi intermedia o sfavorevole o con carcinoma a sede primitiva sconosciuta. Il paclitaxel è stato somministrato a livelli di dose di 75, 125, 175 e 200 mg/m² il giorno 1, prima dell'inizio della PEB (che comprendeva etoposide 120 mg/m² nei giorni 1, 3 e 5 o 100 mg/m² nei giorni 1-5). Sono stati arruolati 30 pazienti, 14 dei quali avevano un cancro a cellule germinali a prognosi intermedia (n=7) o sfavorevole (n=7). La dose raccomandata di paclitaxel per gli studi di fase II/III è risultata 175 mg/m². Dei 13 pazienti valutabili con carcinoma a cellule germinali a prognosi intermedia o sfavorevole, tutti hanno ottenuto una risposta completa. Con un follow-up mediano di 18 mesi, nessuno di questi pazienti ha avuto una ricaduta.

Limiti: La dimensione del campione di questo studio è limitata.

In uno studio randomizzato, Nichols et al. 1998 (117) hanno arruolato 304 pazienti affetti da tumore germinale metastatico per confrontare la chemioterapia con schema standard contenente bleomicina, etoposide e cisplatino (PEB) con quella contenente etoposide, ifosfamide e cisplatino (VIP). In generale, 299 pazienti sono risultati valutabili per la tossicità e 286 per la risposta al trattamento. In termini di risposta completa di malattia (VIP 37%; PEB 31%), risposta parziale (VIP 63%; PEB 60%), assenza di recidiva di malattia a 2 anni (VIP 64%; PEB 60%) e di sopravvivenza globale a 2 anni (VIP 74%; PEB 71%) non sono state osservate differenze significative tra i 2 schemi di trattamento. Tuttavia, in termini di tossicità di grado 3-4 (in particolare la tossicità ematologica e genitourinaria), lo schema VIP è risultato significativamente più tossico rispetto allo schema PEB.

Limiti: Nonostante il disegno dello studio sia ben congegnato, resta comunque il numero limitato di pazienti per trarre conclusioni definitive.

Nello studio di O'Sullivan et al. 2003 (118) sono stati esaminati retrospettivamente i dati di 835 pazienti con tumore germinale trattati con regimi contenenti bleomicina tra gennaio 1982 e dicembre 1999, con lo scopo di

identificare quelli che hanno sviluppato tossicità polmonare bleomicina-indotta (BPT). Complessivamente, 57 (6,8%) pazienti hanno ricevuto diagnosi clinica e/o radiologica di BPT (alterazioni radiografiche/TC e/o dispnea), con 8 decessi (1%) attribuiti direttamente a BPT. All'analisi multivariata, i fattori predittivi indipendenti per un aumento del rischio di BPT sono stati identificati quali: GFR <80 ml/min (HR 3,3), età >40 anni (HR 2,3), malattia in stadio IV alla presentazione (HR 2,6) e dose cumulativa di bleomicina >300.000 UI (HR 3,5). Gli autori dello studio concludono che i pazienti con ridotta funzionalità renale sono ad alto rischio di BPT, soprattutto se di età >40 anni, con malattia in stadio disseminato alla presentazione o se ricevono >300.000 UI di bleomicina e che quindi in questi casi dovrebbero essere preferiti regimi chemioterapici alternativi senza bleomicina.

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la natura retrospettiva dell'analisi, l'inclusione di pazienti trattati con regimi contenenti bleomicina differenti dallo schema PEB, l'inclusione di pazienti anche a buona prognosi, l'assenza di stratificazione in base alle istologie e l'assenza di una definizione concordata di tossicità polmonare bleomicina-indotta.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con malattia metastatica a prognosi intermedia o sfavorevole, il regime PEB per 4 cicli dovrebbe essere preso in considerazione (115-118)	Forte a favore

Il numero di cicli di chemioterapia viene sempre stabilito prima dell'inizio della stessa in base alla classificazione prognostica, e non durante il trattamento (esclusi aggiustamenti di dose per tossicità). In ogni caso, più di 4 cicli di PEB non sono mai giustificati.

Nei pazienti che presentano interessamento polmonare molto esteso e/o che sono a rischio di sviluppare una sindrome da distress respiratorio acuto allo scopo di evitare la bleomicina si dovrebbe considerare lo schema PEI (altrimenti denominato VIP) al posto del PEB (119). Non esistono raccomandazioni generali su come adattare regime e dosi del trattamento in casi con condizioni generali scadute (Performance Status Karnofsky <50%), o con estesa infiltrazione del fegato e/o dei polmoni.

Quattro cicli di PEI o VIP (cisplatino, etoposide, ifosfamide) presentano la medesima efficacia di 4 cicli di PEB, ma sono più tossici e sono seguiti da sterilità definitiva; questi possono comunque essere presi in considerazione quando la bleomicina è controindicata in pazienti a prognosi intermedia o sfavorevole sterili o in coloro che hanno effettuato la criopreservazione del seme.

Quando si somministrano 4 cicli di PEB, le dosi di bleomicina complessive dovrebbero essere 12, ma in caso di condizioni scadute, patologie polmonari o masse polmonari che richiedano chirurgia, allo scopo di ridurre il rischio di complicazioni post-chirurgiche respiratorie le ultime 2 dosi di bleomicina possono essere omesse (si arriva fino a 10 dosi totali di bleomicina). Il rischio di fibrosi polmonare connesso all'utilizzo della bleomicina, infatti, è dose-dipendente ed aumenta significativamente dopo 10 somministrazioni (118).

Il PEB somministrato in 5 giorni rimane il trattamento standard quando si somministrano 4 cicli, mentre in caso di 3 cicli, il PEB in 3 giorni (cisplatino 50 mg/m² giorni 1-2, etoposide 165 mg/m² giorni 1-3, e bleomicina giorni 2, 9, 16, rappresenta un'alternativa [120-121]).

Poiché è necessario evitare ritardi superiori ai 3-4 giorni nel trattamento e riduzioni di dose a causa di neutropenia, è pratica comune prendere in considerazione la somministrazione di G-CSF a scopo profilattico per mantenere la corretta intensità di dose nei casi a prognosi sfavorevole o intermedia (122). Tra i fattori di crescita è possibile utilizzare quelli PEGilati (PEG-filgrastim o similari). Non vi sono evidenze riguardo al timing per la somministrazione di G-CSF. Tuttavia, è ragionevole evitare la loro somministrazione entro 24 ore dalla somministrazione della bleomicina. Per tale ragione, in alcuni centri la somministrazione della bleomicina del giorno 9 viene anticipata al giorno 5 del PEB. Casi con prognosi sfavorevole, laddove possibile, andrebbero trattati in centri di riferimento per tali patologie (122).

I dati derivanti da diversi studi clinici non supportano l'uso routinario della chemioterapia ad alte dosi nel setting di I linea nei pazienti a prognosi sfavorevole, anche se ulteriori studi sono necessari per meglio definire il ruolo di questo tipo di trattamento, specie nei pazienti con tumore germinale che hanno una prognosi particolarmente sfavorevole (123-125). Uno studio recente ha mostrato un possibile impatto di un regime intensificato a più farmaci nei pazienti a prognosi intermedia o sfavorevole con inappropriato decadimento dei marcatori tumorali in corso di PEB (126). Tuttavia, l'incertezza nel definire i criteri di inadeguato

dimezzamento e la mancata conferma in studi simili rendono questo approccio non consigliato quale standard.

<p>Quesito 10 GRADE. Nei pazienti con tumori germinali non-seminomatosi, in stadio avanzato a prognosi sfavorevole e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici dopo 1 ciclo di chemioterapia PEB, la prosecuzione con un trattamento chemioterapico dose-dense è preferibile alla somministrazione di ulteriori 3 cicli PEB?</p>
<p>RACCOMANDAZIONE: La prosecuzione con un trattamento chemioterapico dose-dense che comprenda paclitaxel + oxaliplatino vs somministrazione di ulteriori 3 cicli di PEB in pazienti con tumori germinali non-seminomatosi, in stadio avanzato a prognosi sfavorevole e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali dopo 1 ciclo di PEB, non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.</p>
<p>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE</p>
<p>Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (126). L'obiettivo dello studio disponibile è stato valutare la superiorità di un particolare trattamento chemioterapico dose-dense per 4 cicli (2 con paclitaxel-PEB-oxaliplatino + 2 con cisplatino-bleomicina i.c.-ifosfamide) vs 3 cicli di chemioterapia sec. PEB.</p> <p>In merito agli outcome di beneficio è stato osservato quanto di seguito riportato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • una PFS a 3 anni nel gruppo dose dense vs PEB di 59% vs 48% (p=0,05); • una OS a 3 anni nel gruppo dose dense vs PEB di 73% vs 65% (p=0,34); • un tasso di HDCT di salvataggio nel 6% dei pazienti trattati con dose-dense vs 16% con PEB (p=0,015). <p>In merito agli outcome di danno è stato osservato quanto di seguito riportato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nessuna differenza nel tasso di morti tossiche; • una maggiore tossicità ematologica e non ematologica di grado 3-4 e di grado 1-2 con il trattamento dose dense, una rilevante neurotossicità periferica, nefrotossicità e ototossicità; • nessuna differenza in secondi tumori, con una mediana di follow-up di 4,1 anni. <p>Tali risultati non sono ancora considerati sufficienti per l'introduzione nella pratica clinica (126). Nonostante il beneficio in termini di PFS osservato con il trattamento dose-dense, l'assenza di un vantaggio significativo in termini di OS a fronte della maggiore tossicità ematologica e non ematologica severa, nonché la rilevante neurotossicità periferica, nefrotossicità e ototossicità, hanno reso il giudizio finale di rischio/beneficio INCERTO/SFAVOREVOLE.</p>
<p>Implicazioni per le ricerche future: –</p>
<p>Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: Lo studio è viziato da selection, detection e performance bias in conseguenza del disegno randomizzato in aperto, dell'assenza di stratificazione per fattori di rischio e della breve durata del follow-up.</p>
<p>Qualità globale delle prove: BASSA</p>
<p>COI: nessun conflitto dichiarato</p>

La presenza di grosse masse retroperitoneali e l'uso di device vascolari (ad es. PICC) sono stati associati ad un più elevato rischio di eventi di tromboembolismo venoso in pazienti con tumore del testicolo con malattia avanzata sottoposti a chemioterapia basata su cisplatino (127-128). L'uso di tromboprolissati può quindi essere preso in considerazione in questi pazienti.

6.2 Malattia residua

6.2.1 Seminoma

Nei pazienti affetti da seminoma puro metastatico, la probabilità di presentare una massa residua dopo trattamento chemioterapico si riscontra in più del 50% dei casi (129-130). Sebbene in masse residue del diametro >3 cm la probabilità di ritrovare ancora tessuto tumorale vitale sia maggiore con una percentuale che varia tra l'11% e il 37% (131-132), la gestione di una massa residua di seminoma dopo chemioterapia, indipendentemente dalle dimensioni, va valutata in funzione dell'imaging e dell'andamento dei marcatori tumorali.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) con 2-¹⁸fluoro-desossi-glucosio (FDG) rappresenta un valido strumento per individuare la persistenza di cellule tumorali vitali in una massa residua di seminoma puro, preservando i pazienti da un inutile trattamento e diagnosticando precocemente la persistenza di malattia tumorale vitale residua (133-134).

Quesito 11. Nel seminoma, nella valutazione della malattia residua con diametro ≥ 3 cm, è raccomandabile l'effettuazione della PET con FDG?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi osservazionali prospettici e 9 analisi retrospettive (135-139) (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*). Nel 1999, Ganjoo et al. (135) hanno condotto uno studio prospettico su 29 pazienti affetti da seminoma che presentavano una malattia residua dopo chemioterapia. La PET-FDG è stata effettuata dopo chemioterapia primaria in 19 pazienti (gruppo A) e dopo chemioterapia di salvataggio in 10 pazienti (gruppo B). Nel gruppo A (massa residua ≥ 3 cm in 14 pazienti, <3 cm in 3 pazienti, non quantificata in 2 pazienti) la PET-FDG è risultata negativa in tutti i pazienti e successivamente le dimensioni della massa residua sono rimaste stabili o in diminuzione per tutti dopo un follow-up mediano di 11,5 mesi (range 6-26 mesi). Nel gruppo B (massa residua ≥ 3 cm in 4 pazienti, <3 cm in 5 pazienti, non quantificata in 1 paziente), la PET-FDG è risultata positiva solo in 1 paziente per una massa mediastinica che all'esame istologico dopo resezione chirurgica mostrava solo tessuto necrotico. Lo stesso paziente aveva una PET negativa per una massa retroperitoneale che

successivamente è progredita. Complessivamente nel gruppo B, dopo un follow-up mediano di 8 mesi (range 7-22 mesi), 5 pazienti presentavano una massa stabile o in diminuzione, mentre altri 5 hanno avuto una recidiva della malattia, suggerendo uno scarso beneficio da parte della PET-FDG nel valutare la presenza di malattia vitale nelle masse voluminose residue dopo chemioterapia.

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e natura osservazionale dello studio. Non chiarisce il ruolo della PET nella valutazione sulla malattia residua.

Nel 2001 De Santis et al. (136) hanno presentato i dati di uno studio prospettico multicentrico su una serie di 37 pazienti affetti da seminoma con massa residua post-chemioterapia. In particolare, i risultati della PET-FDG sono stati correlati con l'istologia della lesione resecata o con l'esito clinico al follow-up delle lesioni non resecate. Le scansioni PET negative di lesioni residue prive di tessuto tumorale vitale alla resezione o scomparse, ridotte o rimaste di dimensioni stabili per almeno 2 anni sono state classificate come vere negative; le scansioni positive senza evidenza istologica o clinica di tessuto tumorale sono state classificate come false positive; nei pazienti con lesioni istologicamente positive o progressive, le scansioni PET positive sono state definite come vere positive e le scansioni negative come false negative. Dopo un follow-up mediano di 23 mesi (range 2-46 mesi), 28 scansioni sono risultate vere negative, 8 vere positive ed 1 falsa negativa. Tutte le 14 lesioni residue >3 cm e 22 (96%) delle 23 ≤ 3 cm sono risultate correttamente interpretate dalla PET-FDG. Pertanto, in questa casistica, la PET-FDG ha ottenuto una specificità del 100% (IC95% 87,7-100), una sensibilità dell'89% (IC95% 51,7-99,7), un valore predittivo positivo del 100% ed un valore predittivo negativo del 97%.

Limiti: Nonostante sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo molto elevati, resta il limite della numerosità limitata di pazienti e la natura osservazionale dello studio.

In un altro studio prospettico multicentrico pubblicato nel 2008, Hinz et al. (137) hanno effettuato una PET-FDG di valutazione prima della resezione chirurgica del residuo di malattia a 20 pazienti sottoposti a chemioterapia per seminoma in stadio IIB, IIC o III. La valutazione istopatologica ha rivelato la presenza di tumore vitale nel residuo di malattia di 3 pazienti e lesioni benigne in 17. La PET-FDG è risultata correttamente positiva in tutti e 3 i pazienti con esame istologico positivo per presenza di residuo malattia tumorale vitale.

Non sono stati osservati risultati falsi negativi, ma in 9 pazienti la PET-FDG è risultata falsamente positiva. Pertanto, in questa serie di pazienti, la PET-FDG ha dimostrato un valore predittivo negativo del 100% (IC95% 63-100) ed un valore predittivo positivo del 25% (IC95% 5-57).

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e natura osservazionale dello studio.

Lo studio SEMPET, studio multicentrico prospettico, ha valutato il valore predittivo della PET-FDG nel determinare la presenza di tumore vitale nelle masse residue post-chemioterapia identificate radiologicamente tramite TAC in pazienti affetti da seminoma puro metastatico. In particolare, lo studio della PET-FDG veniva correlato con l'esame istologico della lesione resecata chirurgicamente o con l'esito clinico (TAC, marcatori tumorali e/o esame obiettivo) durante il follow-up. Anche le dimensioni delle masse residue osservate alla TAC (>3 cm o ≤ 3 cm) erano state correlate con la presenza o l'assenza di tumore residuo vitale. Nel 2004, De Santis et al. hanno presentato i dati su una prima serie di 51 pazienti (138). Tutti i 19 casi con lesioni residue >3 cm e 35 su 37 casi (95%) con lesioni residue ≤ 3 cm sono stati correttamente previsti dalla PET-FDG. La specificità, la sensibilità, il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo della PET-FDG sono stati del 100% (IC95% 92-100), dell'80% (IC95% 44-95), del 100% e del 96%, rispettivamente. Al contrario la specificità, la sensibilità, il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo delle dimensioni delle masse residue osservate alla TAC (>3 cm o ≤ 3 cm) sono state del 74% (IC95% 58-85), del 70% (IC95% 34-90), del 37% e del 92%, rispettivamente.

Nel 2005 Becherer et al. (139) hanno aggiornato i risultati con l'analisi di 74 masse residue (13 studiate istologicamente e 61 seguite nel tempo mediante TAC di follow-up). La presenza di tumore residuo vitale si è osservata in 4 su 47 lesioni <3 cm e in 11 su 27 lesioni ≥ 3 cm. La PET-FDG è risultata vera positiva in una lesione <3 cm e in 11 lesioni ≥ 3 cm, falsa negativa in 3 lesioni <3 cm e vera negativa in 59 lesioni (43 lesioni <3 cm). Nessuna scansione PET è risultata falsa positiva. Pertanto, nel rilevare la presenza di tumore ancora vitale nella massa residua in questa casistica, le dimensioni alla TAC (>3 cm o ≤ 3 cm) hanno dimostrato una sensibilità del 73% (IC95% 44-88) ed una specificità del 73% (IC95% 59-83), mentre la PET-FDG ha dimostrato una sensibilità dell'80% (IC95% 51-95) ed una specificità del 100% (IC95% 93-100). Pertanto, la PET-FDG, in termini di specificità, è risultata significativamente più affidabile ($p < 0,001$).

L'ulteriore aggiornamento è stato pubblicato da Bachner et al. nel 2012 (140): delle 127 scansioni PET-FDG analizzate, il 69% è risultato vero negativo, l'11% vero positivo, il 6% falso negativo ed il 15% falso positivo (140). Inoltre, è stato effettuato un confronto tra le scansioni PET effettuate prima e dopo una soglia temporale di 6 settimane rispetto al termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia. La sensibilità, la specificità, il valore predittivo negativo ed il valore predittivo positivo della PET sono risultati del 50%, 77%, 91% e 25% quando effettuata prima delle 6 settimane e dell'82%, 90%, 95% e 69% dopo le 6 settimane, con un significativo miglioramento dell'accuratezza (dal 73% all'88%; $p=0,032$).

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e natura osservazionale dello studio.

Nel 2000 Hain et al. hanno valutato retrospettivamente il ruolo della PET-FDG nell'identificare tumore vitale residuo dopo chemioterapia in 39 pazienti, osservando un valore predittivo positivo (confermato istologicamente o in seguito a un successivo follow-up clinico) del 96% ed un valore predittivo negativo del 90% (141).

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

Nel 2003 Karapetis et al. hanno pubblicato i dati di un'analisi retrospettiva monocentrica su 30 pazienti analizzati con PET-FDG, di cui 11 sono stati esaminati per il riscontro di massa residua dopo chemioterapia (142). Delle 26 scansioni PET effettuate, 3 hanno dato un risultato falso positivo; 4 scansioni PET hanno prodotto risultati di significato equivoco con la ripetizione della scansione PET raccomandata. La recidiva della malattia si è verificata in 3 pazienti: in 2 di questi la PET era risultata negativa, mentre nel terzo paziente l'esito della PET era risultato equivoco. In questa casistica, la PET ha avuto un impatto sulla gestione del paziente solo in 1 soggetto in cui ha determinato l'escissione chirurgica di una massa residua.

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

Nell'analisi retrospettiva su 37 pazienti con seminoma avanzato trattati in precedenza con chemioterapia, Siekiera et al. hanno osservato che la PET-FDG è stata in grado di identificare tutti i 6 casi di lesioni residue vitali (tutte di dimensioni >3 cm) con solo 2 risultati falsi positivi (1 paziente con residuo di malattia >3 cm ed 1 con massa residua <3 cm) (143). Inoltre, non hanno osservato nessuna scansione PET falsa negativa.

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

Koizumi et al. hanno riportato retrospettivamente i risultati di una serie di 4 pazienti affetti da seminoma primitivo del mediastino con residuo di malattia dopo chemioterapia (144). La PET-FDG è risultata vera negativa in 3 pazienti (2 con residuo di malattia >3 cm) e vera positiva nel quarto paziente (residuo di malattia <3 cm).

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

Nel 2013 Wagner et al. hanno descritto 2 casi clinici in cui la PET-FDG ha evidenziato in entrambi un risultato falso positivo (145). Nel primo caso il paziente era affetto da un seminoma primitivo del mediastino con residuo di malattia dopo chemioterapia <3 cm; nel secondo caso il residuo di malattia retroperitoneale era >3 cm.

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

In un'analisi retrospettiva monocentrica su 277 pazienti trattati con dissezione linfonodale retroperitoneale post-chemioterapia, 11 pazienti affetti da seminoma hanno avuto una valutazione con PET-FDG preoperatoria almeno 6 settimane dopo la chemioterapia. In questa casistica, la PET-FDG ha dato un risultato falso positivo in 7 pazienti su 11 (64%) (146).

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

Cook et al. hanno analizzato retrospettivamente il valore predittivo nel diagnosticare malattia tumorale vitale di 39 scansioni di PET-FDG in pazienti che presentavano massa residua dopo chemioterapia: delle 20 scansioni interpretate come positive per residuo di malattia vitale, 5 sono risultate false positive; delle 19 scansioni negative solo 1 è risultata falsa negativa (147).

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

In un'analisi retrospettiva multicentrica che ha analizzato 91 pazienti con seminoma metastatico con lesioni residue dopo la chemioterapia positive alla valutazione con PET-FDG, il dato è risultato falso positivo in circa il 75% dei casi (148). In questa casistica, il diametro mediano della massa residua era di 4,8 cm (range 1,1-14 cm); questa era localizzata principalmente nel retroperitoneo (77%), nella pelvi (15%), nel mediastino (16%)

o nel polmone (4%). Il tempo mediano dall'ultimo giorno di chemioterapia alla data della PET-FDG era di 7 settimane (range 4-10 settimane).

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

In un'analisi retrospettiva di 34 pazienti con massa linfonodale residua post-chemioterapia, il valore predittivo negativo della PET-FDG è risultato del 100% sia sull'intera coorte dei pazienti analizzati, sia nei pazienti con massa residua >3 cm e nei pazienti in cui la PET-FDG è stata eseguita dopo un intervallo di tempo superiore alle 6 settimane dal termine della chemioterapia (149). Invece, il valore predittivo positivo della PET-FDG osservato è stato dell'8,7% per l'intera coorte di pazienti, dell'11,11% per i pazienti con massa residua >3 cm e del 6,67% nei pazienti in cui la PET-FDG è stata eseguita dopo 6 settimane rispetto al termine della chemioterapia.

Limiti: Numerosità limitata di pazienti e valutazione retrospettiva della casistica.

Bilancio beneficio/danno: Considerati complessivamente i dati disponibili di sensibilità e di specificità della PET-FDG nell'identificare malattia tumorale vitale nelle masse residue ≥ 3 cm ed i potenziali benefici derivanti dall'indirizzare correttamente l'atto chirurgico della malattia residua, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel seminoma con malattia residua con diametro ≥ 3 cm l'effettuazione della PET con FDG può essere presa in considerazione (135-149)	Condizionata a favore
COI: P. Zucali si è astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Complessivamente, è stato pertanto osservato che la PET-FDG ha un alto valore predittivo negativo (VPN) ma può correre il rischio di identificare falsi positivi, specialmente in masse residue >3 cm. In lesioni residue ≥ 3 cm è pratica comune effettuare una valutazione con PET-FDG. Per ridurre il rischio di falsi positivi (spesso dovuti a fenomeni infiammatori indotti dal trattamento chemioterapico), la PET-FDG andrebbe effettuata dopo almeno 6 settimane dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia (ovvero 9 settimane dall'inizio dell'ultimo ciclo).

In caso di lesione residua <3 cm, stabile o in riduzione alla TAC dopo la chemioterapia e con valori di HCG negativi, una PET-FDG per valutare la presenza di malattia vitale residua non è obbligatoria, ma opzionale. In caso di negatività alla PET-FDG (con valori di HCG negativi, indipendentemente dalle dimensioni del residuo ed in assenza di progressione volumetrica del residuo), il paziente rimane in follow-up clinico-radiologico.

Nei casi di lesione residua >3 cm con positività alla PET-FDG, HCG negativa e in assenza di progressione volumetrica di malattia, la PET-FDG andrebbe ripetuta dopo 6-8 settimane. In caso di positività al secondo controllo, se radiologicamente e metabolicamente stabile/in riduzione, rimane in stretto follow-up clinico-radiologico, a meno di comparsa di altre lesioni o elevazione dei marker; se radiologicamente e/o metabolicamente in progressione è indicata terapia di salvataggio (chemioterapia o radioterapia) previa discussione multidisciplinare e previa eventuale biopsia o chirurgia della massa residua per documentare la persistenza di malattia vitale/accertamento istologico.

Ad oggi l'indicazione ad una chirurgia radicale delle masse residue, specialmente in quelle >3 cm, rimane applicabile a pochissimi casi selezionati (ad es. nel dubbio che non si tratti di residuo da seminoma puro o in assenza di altre opzioni terapeutiche) e va applicata in centri ad elevata expertise.

L'algoritmo 5 mostra la flow-chart del trattamento della malattia residua dopo chemioterapia in paziente affetto da seminoma puro avanzato.

6.2.2 Non-seminoma

Nei pazienti affetti da non-seminoma avanzato, la probabilità di presentare masse residue dopo trattamento chemioterapico oscilla tra il 30% e il 70% dei casi (considerando anche residui <1 cm) anche in presenza di normalizzazione dei marcatori tumorali (150). Generalmente, la malattia residua presenta necrosi nel 40% dei casi, teratoma maturo nel 50% dei casi e cellule tumorali vitali nel 10% dei casi. Tale determinazione è possibile solo all'esame istologico della massa residua asportata chirurgicamente.

Come suggeriscono i dati di analisi retrospettive, è pratica comune effettuare la chirurgia del residuo, se tecnicamente fattibile (specialmente nei pazienti con malattia solo retroperitoneale) (151-155).

Non è possibile discriminare radiologicamente la fibrosi o la necrosi dal teratoma e dalla neoplasia attiva. La PET-FDG non è un esame attendibile in questi casi. La PET-FDG non aumenta l'accuratezza dello staging tradizionale basato su TC e marcatori e non è in grado di discriminare la presenza di teratoma, abitualmente

funzionalmente silente, ma che richiede chirurgia per il completamento della cura (156). Dopo la terapia di I linea, le masse residue retroperitoneali >1 cm devono essere valutate per chirurgia. Nei casi di residuo retroperitoneale <1 cm la scelta di effettuare una chirurgia deve essere considerata alternativa a un regime di sorveglianza (algoritmo 7).

La chirurgia radicale delle masse residue, con marcatori negativi, va eseguita preferibilmente entro le 6-8 settimane dal termine della chemioterapia ed è raccomandato eseguirla in centri ad alto volume. Se tecnicamente fattibile, la RPLND andrebbe eseguita con tecnica “nerve sparing”. La dissezione standard è la linfadenectomia retroperitoneale bilaterale sottoilare, possibilmente nerve-sparing. In casi selezionati, caratterizzati da malattia ipsilaterale dall’esordio, di dimensioni contenute, la dissezione unilaterale si è dimostrata efficace con limitati rischi di recidiva intraddominale e minor numero di complicanze.

Deve essere evitata l’asportazione della sola massa residua (nodulectomia o *lumpectomy*). I criteri di indicazione per la RPLND (inclusa l’estensione) sono indipendenti dal tipo di approccio chirurgico. Con la RPLND mininvasiva, dimensioni, enhancement e lateralità devono essere rispettati nel contesto della specifica esperienza tecnica in un centro ad alto volume (73).

Una chirurgia massimale deve essere pianificata prima dell’intervento in caso di interessamento di strutture parenchimali o vascolari, ai fini di estendere la resezione alle strutture interessate e valutare gli eventuali aspetti ricostruttivi (ad es. protesi vascolari e graft).

Nei casi con residui post-chemioterapia in sedi multiple (retroperitoneo e torace), è necessaria una valutazione da parte di team con grande expertise, la chirurgia addominale usualmente precede le altre sedi per ragioni di tollerabilità postoperatoria dei diversi approcci chirurgici, anche se l’introduzione di chirurgie meno invasive, sia addominali che toraciche, rende questa motivazione meno rilevante.

Nel caso di lesioni polmonari bilaterali l’assenza di tumore da un lato si associa ad un’elevata probabilità di assenza di malattia nell’altro lato.

I casi con sedi multiple complessi devono essere discussi individualmente in presenza di un’équipe multispecialistica.

6.3 Malattia ricaduta/refrattaria

I pazienti con tumori germinali che ricadono dopo sola sorveglianza dovrebbero essere trattati come malattia metastatica de novo. Questo concetto va esteso ai casi di seminoma trattati con carboplatino o radioterapia adiuvante, sebbene l'approccio ottimale al seminoma stadio I ricaduto dopo terapia adiuvante non sia chiaro (dipende dallo stadio). Non è definito anche il trattamento ottimale del non-seminoma stadio I ricaduto dopo 1 o 2 cicli di PEB adiuvante.

Circa il 30-40% dei pazienti con tumore germinale metastatico, che corrisponde a circa il 5-10% di tutti i pazienti con tumore germinale, va incontro a una ricaduta o progressione di malattia dopo chemioterapia di I linea (157).

Una chemioterapia di salvataggio basata sul cisplatino produce remissioni a lungo termine fin nel 50% dei pazienti con seminoma e che ricadono dopo chemioterapia di prima linea (76), e nel 20-50% dei pazienti con non-seminoma, a seconda della presenza o meno di determinati fattori (158), quali: una remissione completa alla chemioterapia di I linea, un ridotto volume tumorale e/o bassi livelli dei marker tumorali, primitività testicolare e assenza di siti metastatici viscerali non-polmonari come fattori favorevoli; una risposta incompleta, un elevato volume tumorale e/o elevati livelli di marker tumorali, primitività mediastinica, presenza di siti metastatici viscerali non-polmonari e ricadute tardive come fattori sfavorevoli (159-160). Un progetto dell'International Prognostic Factors Study Group (161) ha analizzato un database di 1984 pazienti segnalati dai maggiori centri specializzati negli Stati Uniti e in Europa con GCT ricaduti dopo chemioterapia di I linea basata sul cisplatino consentendo l'identificazione di fattori prognostici per i trattamenti di salvataggio nei pazienti alla prima ricaduta. Sulla base di 5 variabili prognostiche indipendenti (istologia, sede del tumore primitivo, tempo alla progressione dopo I linea, livelli di alfa-fetoproteina e beta-HCG, presenza o meno di metastasi epatiche/ossee/cerebrali) è stato possibile definire 5 categorie di rischio in base a un punteggio da -1 a ≥ 5 .

La sopravvivenza libera da progressione a 2 anni è stata del 75%, 51%, 40%, 26% e 6% nelle categorie di rischio molto basso (che include il seminoma senza alcun fattore di rischio), basso, intermedio, alto e molto alto, rispettivamente. Una successiva analisi dello stesso database (162) ha evidenziato un vantaggio di sopravvivenza libera da progressione e globale nel gruppo di pazienti trattati con terapia ad alte dosi (HDCT)

rispetto ai soggetti che hanno ricevuto chemioterapia a dosi convenzionali. Tale vantaggio è stato osservato in ogni categoria prognostica tranne, in termini di sopravvivenza globale, nei soggetti a rischio molto basso, categoria che tuttavia includeva solo 76 pazienti.

I regimi chemioterapici a dosi standard per la malattia ricaduta sono: 4 cicli di PEI/VIP (cisplatino, etoposide, ifosfamide), 4 cicli di VeIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino) o 4 cicli di TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino) o GIP (gemcitabina, ifosfamide e cisplatino) (163).

La HDCT è stata largamente investigata nei GCT. Alla prima ricaduta, anche in assenza di studi prospettici conclusivi, è pratica comune considerare la HDCT come una valida opzione terapeutica in questi pazienti (163-164).

Due o 3 cicli di alte dosi di carboplatino ed etoposide, eventualmente preceduti da 1-2 cicli di chemioterapia a dosi convenzionali anche con finalità mobilizzanti le cellule staminali del sangue periferico, sono in grado di indurre remissioni a lungo termine in una percentuale elevata di pazienti (165-169). Una singola somministrazione di HDCT dopo cicli di un regime a dosi convenzionali con utilizzo di schemi a 3 farmaci non sembra tuttavia dare un vantaggio a fronte di una tossicità più rilevante, pertanto non vengono consigliati dalla maggior parte degli autori (164, 169-170).

In III o successive linee di trattamento in pazienti con GCT non è possibile fornire una raccomandazione di grado elevato. La HDCT è in grado di indurre un'elevata percentuale di remissioni a lungo termine (171-172), nettamente al di sopra di ciò che si può ottenere con regimi convenzionali, ma in questo ambito non esistono e difficilmente verranno mai realizzati studi randomizzati.

Una problematica importante nel setting del trapianto autologo per i tumori germinali riguarda la possibilità di raccogliere un numero adeguato di cellule staminali del sangue periferico, soprattutto in quei pazienti che hanno ricevuto più di 1 linea di regimi standard, per un ottimale supporto delle tossicità ematologiche (173-175). Le tossicità soprattutto non ematologiche presentano delle peculiarità che necessitano di un'appropriata gestione. Per tutti questi motivi i pazienti candidati a HDCT dovrebbero essere inviati a centri di riferimento con oncologi con elevata esperienza nella HDCT nei tumori germinali (176).

Nei pazienti non candidabili ad un trattamento intensificato è possibile ricorrere a schemi di trattamento che includono farmaci quali gemcitabina, paclitaxel e oxaliplatino (177-180), ma questi possono prevedere anche

il reimpiego del cisplatino (181). Pazienti refrattari al cisplatino hanno prognosi particolarmente severa e i regimi chemioterapici basati sul cisplatino inducono remissioni complete durature in meno del 5% dei casi. In questi soggetti, se ancora con buon performance status e con adeguata riserva midollare, è consigliabile l'utilizzo di regimi contenenti gemcitabina, oxaliplatino e taxani perché in grado di ottenere un beneficio clinico duraturo in una piccola parte di questi pazienti (5-15%) (177-181). Risposte transitorie possono essere ottenute anche con l'utilizzo di etoposide orale. L'arruolamento in studi clinici con nuovi farmaci è raccomandato in questa fase di malattia (182).

Infine, è stato recentemente definito come “popolazione da trattamenti palliativi” quel piccolo gruppo di pazienti con tumore del testicolo refrattario che hanno fallito la terapia ad alte dosi o erano stati giudicati unfit per questa e che hanno già comunque fallito 3 o più linee terapeutiche precedenti e in cui la “desperation surgery” (vedi paragrafo seguente) non può essere eseguita (183). Alla stregua di altri pazienti affetti da altre forme tumorali verosimilmente incurabili, questa “popolazione da trattamenti palliativi” può beneficiare di cure palliative precoci da parte di un team specializzato in cure palliative allo scopo di identificare e trattare sintomi comuni ad altri pazienti avviati alle cure palliative (183-185). Lo stesso team può essere coinvolto in fasi anche più precoci in caso di necessità cliniche o legate a problematiche psicosociali.

Quesito 12. Nel seminoma e non-seminoma recidivato/refrattario è raccomandabile la chemioterapia ad alte dosi rispetto alla chemioterapia a dosi standard?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lorch et al. hanno condotto uno studio retrospettivo (162) dove sono stati raccolti i dati di 1984 pazienti in 38 centri internazionali che sono andati in progressione di malattia dopo almeno 3 cicli di chemioterapia a base di cisplatino. Questi pazienti sono stati trattati con chemioterapia a dosi convenzionali (CD) o con alte dosi di chemioterapia (HD) a base di carboplatino a seconda della scelta del centro partecipante senza criteri di selezioni a priori pre-specificati. L'obiettivo primario dello studio era valutare la PFS e l'OS nei gruppi di pazienti. Dopo un follow-up mediano di 58 mesi (1-206 mesi), 990 pazienti (62%) hanno avuto progressione di malattia in media a 6 mesi (range 0-163 mesi) e 785 pazienti (49%) sono morti di malattia dopo una media

di 12 mesi (range 0-141 mesi) dopo l'inizio del trattamento di salvataggio. La PFS a 2 anni è stata significativamente superiore nel gruppo trattato con alte dosi in confronto al gruppo trattato con chemioterapia a dosi convenzionali con HR per PFS di 0,18 (IC95% 0,06-0,55), 0,43 (IC95% 0,28-0,66), 0,46 (IC95% 0,37-0,56), 0,47 (IC95% 0,37-0,60) e 0,36 (IC95% 0,23-0,56) nei pazienti rispettivamente con "very low, low, intermediate, high and very high risk". Eccetto i pazienti nel gruppo "low risk", il beneficio della PFS dopo HDCT si traduce in un miglioramento dell'OS con un HR di 0,24 (IC95% 0,08-0,72), 1,0 (IC95% 0,62-1,63), 0,62 (IC95% 0,48-0,78), 0,61 (IC95% 0,47-0,79) e 0,44 (IC95% 0,28-0,71) nei pazienti rispettivamente con "very low, low, intermediate, high and very high risk".

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la natura retrospettiva dello studio, la mancanza a priori di criteri di selezione dei pazienti da candidare a trattamento con chemioterapia a dosi convenzionali o ad alte dosi, l'assenza di una randomizzazione dei 2 gruppi.

Pico et al. 2005 (186) hanno pubblicato i dati di 280 pazienti trattati all'interno di uno studio randomizzato tra: ARM A chemioterapia a dosi convenzionali (cisplatino, ifosfamide ed etoposide o vinblastina [PEI/VeIP] per 4 cicli ogni 21 giorni) e ARM B chemioterapia ad alte dosi (3 cicli di PEI/VeIP seguiti da 1 o 2 cicli di carboplatino, etoposide e ciclofosfamide [CarboPEC] e con supporto di cellule staminali) nei pazienti con tumore germinale che hanno fallito una linea di chemioterapia con platino in 43 centri internazionali. La randomizzazione dipendeva dal tipo di trattamento ricevuto come I linea di chemioterapia. Dopo un follow-up mediano di 45 mesi (22 giorni-7,5 anni) hanno presentato recidiva 83 e 75 pazienti rispettivamente in ARM A vs B (35% vs 42% a 3 anni); 56 (44%) e 53 (39%) dei pazienti sono progrediti alla chemioterapia, 9 sono deceduti per tossicità; 57 pazienti sia nell'ARM A che nell'ARMB sono deceduti (53% vs 53%). In analisi univariata la risposta completa al trattamento di I linea, la sede del tumore primitivo testicolare, la presenza di localizzazioni polmonari di malattia e i valori di AFP e LDH sono stati i fattori prognostici valutati.

Limiti: I principali limiti di questo lavoro sono la tipologia di randomizzazione, il numero limitato di pazienti trattati, il fatto che venivano esclusi i pazienti che avevano progressione di malattia entro 1 mese dal trattamento di chemioterapia di I linea e la mancanza di valutazione a priori delle categorie prognostiche che possono beneficiare maggiormente di uno o dell'altro trattamento.

Einhorn et al. (187) hanno condotto un'analisi retrospettiva su 184 pazienti consecutivi affetti da carcinoma testicolare metastatico in progressione dopo una chemioterapia a base di cisplatino trattati con chemioterapia ad alte dosi. Un totale di 173 pazienti ha ricevuto 2 cicli consecutivi di chemioterapia ad alte dosi con carboplatino (700 mg/m²) ed etoposide (750 mg/m²) somministrati ciascuno per 3 giorni consecutivi con successiva infusione di cellule staminali autologhe; 11 pazienti hanno ricevuto 1 singolo ciclo di questo trattamento ad alte dosi. In 110 pazienti, la chemioterapia ad alte dosi è stata preceduta da una chemioterapia citoriduttiva secondo schema VIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino) per 1 o 2 cicli. Dopo un follow-up mediano di 48 mesi (14-118 mesi), 116 pazienti hanno ottenuto una remissione completa della malattia senza ricadute. Inoltre, 94 su 135 pazienti che hanno ricevuto il trattamento come terapia di II linea risultavano ancora liberi da malattia e 22 su 49 pazienti che hanno ricevuto il trattamento come terapia di III linea o successiva erano ancora liberi da malattia. Dei 40 pazienti con cancro refrattario alla dose standard di platino, 18 erano liberi da malattia. Un totale di 98 pazienti su 144 con malattia sensibile al platino erano liberi da malattia, e 26 su 35 pazienti con seminoma e 90 su 149 pazienti con tumori a cellule germinali non-seminomatosi erano liberi da malattia. Complessivamente sono state osservate 3 morti legate al trattamento, mentre 3 pazienti hanno sviluppato una leucemia acuta dopo tale trattamento. Pertanto, da tale analisi emerge che i tumori testicolari sono potenzialmente curabili mediante chemioterapia ad alte dosi con infusione di cellule staminali ematopoietiche, anche quando questo regime viene utilizzato come terapia di III linea o successiva o in pazienti con malattia refrattaria al platino.

Limiti: Natura retrospettiva dello studio.

Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti con recidiva di malattia germinale dopo una I linea contenente cisplatino non vi sono al momento risultati univoci sul trattamento di II linea ottimale tra gli schemi di chemioterapia a dosi convenzionali e chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel seminoma e non-seminoma recidivato/refrattario, la chemioterapia ad alte dosi rispetto alla chemioterapia a dosi standard può essere presa in considerazione (162, 186-187)	Condizionata a favore

6.4 Chirurgia di salvataggio e “desperation surgery”

È pratica comune resecare le lesioni tumorali residue dopo la chemioterapia di salvataggio entro 4-6 settimane dopo la normalizzazione dei marker o al momento dell’ottenimento del plateau dei marcatori. La chirurgia estesa dopo completamento della chemioterapia di salvataggio deve far parte integrante del trattamento multimodale di questi pazienti. La prognosi è marcatamente peggiore nei pazienti che arrivano a chirurgia dopo la II o III linea di trattamento medico, così come nei pazienti con residuo di malattia che contenga tumore vitale. In questi pazienti un trattamento adiuvante non migliora la prognosi ed è pertanto non indicato.

È definita “desperation surgery” la situazione nella quale sono presenti marcatori a titolo ancora elevato, stabili, oppure in crescita, dopo trattamento medico di salvataggio, ovvero sia presente una massa non responsiva non sospetta per contenere esclusivamente teratoma post-puberale, in pazienti con sedi di malattia potenzialmente resecabile, abitualmente solo retroperitoneale. Con questo approccio si può ancora ottenere una lunga sopravvivenza malattia-specifica in una percentuale dal 15% al 54% dei casi (132, 188-193). In questa situazione non sono disponibili dati confermati che permettano una stratificazione prognostica. La presenza di tumore attivo è comunemente considerata il fattore prognostico più rilevante, mentre l’elevazione della beta-HCG, alti titoli di AFP, residui retroperitoneali maggiori di 5 cm a una precedente chirurgia del retroperitoneo sono riportati quali ulteriori fattori peggiorativi della prognosi. Quando indicata, la RPLND di salvataggio deve essere eseguita con tecnica open e possibilmente bilaterale.

È di fondamentale rilievo che ogni chirurgia di salvataggio sia attentamente pianificata con l’eventuale intervento di più specialisti (approccio interdisciplinare) al fine di ottenere la completa resezione della malattia.

L'approccio multidisciplinare è strettamente necessario allorché la pianificazione dell'intervento preveda con certezza o ponga delle condizioni di probabile rischio di resezione di uno o più organi nobili (resezioni intestinali, nefrectomia, resezione epatica, asportazione dei grossi vasi del retroperitoneo), che include quasi sempre anche una delicata fase ricostruttiva.

7. Tumori germinali primitivi extragonadici

I tumori germinali extragonadici (TGE), ovvero quelli che si sviluppano in una sede primitiva extragonadica, rappresentano il 2-5% delle neoplasie germinali dell'adulto (194-195). Le caratteristiche istologiche sono identiche a quelle delle neoplasie germinali che originano dalle gonadi. Tuttavia, la loro biologia, soprattutto per i non-seminomi primitivi mediastinici, è sostanzialmente differente. I TGE possono originare nelle strutture della linea mediana dalla ghiandola pineale al coccige. Più del 90% dei TGE si manifesta negli uomini adulti con età compresa tra i 20 e i 35 anni, sebbene siano documentati casi in pazienti con più di 60 anni. La sede primaria più frequente è il mediastino anteriore, seguito dal retroperitoneo; raramente la ghiandola pineale e l'area presacrale. Sono stati riportati casi isolati di primitività extragonadica nella vescica, nella prostata o nel fegato (196-197).

Nei TGE una neoplasia primaria nei testicoli dovrebbe essere esclusa mediante ecografia ed esame obiettivo. I TGE condividono con i tumori germinali gonadici la perdita dell'isocromosoma 12p (i12p), che può quindi essere utilizzato come marker per la diagnosi differenziale con altre neoplasie (algoritmo 1).

7.1 Mediastinici

I TGE del mediastino sono i più comuni, rappresentando circa il 50-70% di tali neoplasie (194-198). Questi tumori hanno origine a livello del mediastino anteriore, in assenza di neoplasie primitive dei testicoli.

Dal punto di vista diagnostico, i sintomi di presentazione sono tipici di una massa in crescita nel mediastino: dispnea (25%), dolore toracico (23%), tosse (17%), febbre (13%), sindrome della vena cava superiore o astenia (190). In presenza di una massa nel mediastino anteriore riscontrata radiologicamente, la diagnosi differenziale andrebbe posta con le neoplasie primitive del timo, della tiroide e con i linfomi. Un significativo incremento della beta-HCG e/o qualsiasi aumento dell'AFP conferma la diagnosi di una neoplasia a cellule germinali, rendendo non indispensabile l'accertamento istologico con biopsia (199). Al contrario, in caso di valori normali dei marcatori tumorali sierici o solo di un lieve incremento della beta-HCG è necessario un accertamento istologico con biopsia per stabilire la diagnosi di seminoma puro vs neoplasia a cellule germinali non-seminomatosa vs altre neoplasie come timoma o linfoma.

Dal punto di vista istologico, i TGE del mediastino si suddividono in seminomi (40%) e tumori a cellule germinali non-seminomatosi (60%). Gli istotipi più comuni sono il teratoma e il seminoma (200).

In quanto a fattori di rischio, la sindrome di Klinefelter (47XXY) rappresenta l'unico fattore di rischio noto per i TGE non-seminomatosi del mediastino (201-202).

Dal punto di vista prognostico, i TGE non-seminomatosi del mediastino rappresentano, clinicamente e biologicamente, un sottogruppo a prognosi severa, con una sopravvivenza globale del 40-50% dopo un approccio chemioterapico a base di cisplatino e chirurgico (42, 103, 201-203). La prognosi peggiora in caso di coinvolgimento da parte della malattia di polmoni, fegato o linfonodi sovraclaveari, con una sopravvivenza globale che scende in questi casi al 25%. Al contrario, i seminomi mediastinici hanno una buona prognosi, con una sopravvivenza globale dell'88-90% (198, 204-205).

Dal punto di vista terapeutico, per i TGE non-seminomatosi del mediastino con marcatori tumorali sierici elevati è indicato un approccio chemioterapico upfront con chemioterapia secondo schema PEB per 4 cicli seguiti da rivalutazione chirurgica (algoritmo 1). In previsione di una chirurgia toracica estesa, alcuni autori suggeriscono lo schema chemioterapico VIP al posto dello schema PEB (ifosfamide invece di bleomicina in combinazione con cisplatino ed etoposide), per prevenire le potenziali complicanze polmonari indotte dalla bleomicina (203). La resezione chirurgica dovrebbe essere considerata per la malattia residua nei TGE non-seminomatosi come parte integrante della loro gestione terapeutica, al fine di valutare la risposta di malattia, rimuovere la malattia chemioresistente e stabilire se è necessario un ulteriore trattamento chemioterapico. Infatti, il 30-47% dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica post-chemioterapica per malattia residua presenta tumore vitale (206-207). In generale, la chirurgia per i pazienti con tumori germinali gonadici testicolari è riservata ai pazienti con marcatori tumorali sierici normalizzati. Tuttavia, considerata la scarsa efficacia della chemioterapia di salvataggio e la peggiore sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con TGE non-seminomatosi mediastinici, è possibile che i pazienti con una sola sede di malattia possano trarre beneficio dalla resezione chirurgica post-chemioterapia, che dovrebbe quindi essere considerata nonostante la presenza di marcatori tumorali sierici elevati preoperatori. In caso di persistenza di tumore vitale nel campione chirurgico, alcuni autori considerano la somministrazione di ulteriori 2 cicli di chemioterapia postoperatoria con etoposide e cisplatino (PE) (199). In caso di ricaduta, non esiste uno standard terapeutico. Un trattamento

chirurgico della recidiva o un trattamento chemioterapico ad alte dosi con 2 o 3 cicli di carboplatino ed etoposide seguiti da trapianto di cellule staminali da sangue periferico possono essere presi in considerazione (169, 171, 199).

In caso di diagnosi di teratoma, il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla resezione chirurgica: non c'è ruolo per la chemioterapia, a meno di valori elevati dei marker tumorali. In tal caso, la chemioterapia secondo schema PEB per 4 cicli (o in alternativa secondo schema PEI) dovrà precedere la resezione chirurgica (199, 202).

In caso di diagnosi di seminoma, i pazienti andrebbero trattati come quelli con tumori germinali del testicolo a buona prognosi con 3 cicli di chemioterapia secondo schema PEB, a meno di presenza di fattori clinici che classifichino la malattia come rischio intermedio (ad es. malattia viscerale non polmonare). È utile la PET-FDG per la valutazione del residuo, mentre la successiva resezione chirurgica del residuo non è obbligatoria (199).

7.2 Retroperitoneali

La seconda sede più comune di TGE (30-40%) è il retroperitoneo. Alcune forme in realtà hanno una verosimile origine testicolare misconosciuta, che apparentemente presenta atrofia, ipotrofia o cicatrici, segno di burn out syndrome, ovvero di tumore originato al testicolo ma esploso solo al di fuori del testicolo. I TGE retroperitoneali rappresentano il 10% di tutte le neoplasie maligne primitive retroperitoneali. La diagnosi nei pazienti con TGE retroperitoneali è spesso tardiva. Tali neoplasie si presentano quindi frequentemente di dimensioni notevoli e si collegano a sintomi associati alla presenza della massa addominale, come la lombalgia e la perdita di peso (199).

La classificazione internazionale non fa distinzione tra tumore germinale primitivo del testicolo primario e quello primitivo retroperitoneale. Quindi la terapia è basata sui criteri di rischio della classificazione internazionale IGCCCG, come già descritto per la malattia allo stadio III (vedi paragrafo 6.1) (208).

7.3 Intracranici

I TGE intracranici sono localizzati preferenzialmente nelle regioni pineale e soprasellare. Sono più frequenti nei soggetti asiatici. I pazienti si presentano con una pseudopubertà precoce, diabete insipido, con o senza

disfunzioni dell'ipofisi anteriore (ad es. deficit di ormone adrenocorticotropo), ipotiroidismo centrale o deficienza dell'ormone della crescita. La stragrande maggioranza dei TGE intracranici (prevalentemente seminomi/disgerminomi) si presenta nei maschi di razza bianca durante la seconda e la terza decade di vita (194). I maschi hanno un rischio di circa 2 volte superiore rispetto alle femmine di sviluppare un TGE intracranico (209). L'integrazione di chemioterapia e radioterapia o una terapia con modalità singola rimane controversa e irrisolta (199).

8. Tumori non germinali del testicolo

8.1 Tumori stromali del testicolo

I tumori non germinali costituiscono circa il 5% di tutte le neoplasie testicolari e comprendono una discreta varietà di quadri neoplastici (210).

Tra queste, il tumore a cellule di Leydig è la forma più frequente, rappresenta circa il 3% delle neoplasie testicolari dell'adulto ed è riscontrata anche nei bambini, specie tra i 6 e i 9 anni. Alterazioni ormonali che includono elevati livelli di estrogeni, bassi livelli di testosterone, LH e FSH sono spesso riscontrate e possono essere associate a fenomeni di pseudopubertà precoce nell'infanzia e di ginecomastia nell'adulto. Non più del 10% delle forme è maligno; queste possono essere contraddistinte alla diagnosi da almeno 2 dei seguenti fattori: dimensioni (>5 cm); età più avanzata; attività mitotica (>3 per 10 high-power field [HPF]); invasione vascolare; atipie citologiche, necrosi, margini infiltrativi, estensione oltre il tessuto del didimo, aneuploidia (211-214).

Il tumore a cellule di Sertoli è il secondo per frequenza ed è tipico dell'adulto, dove rappresenta circa l'1% dei tumori testicolari. Alterazioni ormonali che possono manifestarsi come quadri clinici (ad es. ginecomastia) sono possibili, ancorché infrequenti. Le forme maligne possono essere più del 10% e possono essere contraddistinte dalla presenza di almeno 2 dei seguenti fattori: dimensioni (>5 cm); attività mitotica (>5 per 10 high-power field [HPF]); invasione vascolare; pleomorfismo nucleare con presenza di nucleoli; necrosi.

Sono descritte 3 varianti: una forma classica, una forma a grandi cellule calcificanti con calcificazioni caratteristiche e una forma sclerosante. Il comportamento tende a essere più favorevole nella prima e terza variante. Nella variante a grandi cellule calcificanti con calcificazioni caratteristiche, le forme maligne sono più frequenti nei casi che si manifestano in età più avanzata (215-218).

Le altre neoplasie dello stroma gonadico sono rappresentate dai tumori della granulosa e della teca, che possono presentarsi in forma pura o variamente combinata. Possono produrre ormoni steroidei. I tumori della granulosa sono distinguibili in giovanili e adulti; questi ultimi hanno un decorso maligno fin nel 20% dei casi (219-221).

Esistono forme combinate stromali/germinali, dove il trattamento è condizionato dalla forma germinale.

8.1.1 Diagnosi e trattamento del tumore primitivo

I tumori stromali si manifestano con una tumefazione intratesticolare. Molto più frequentemente di quanto avvenga con le forme germinali, le forme stromali sono di piccolo volume e sono spesso riscontrate a seguito d'indagine ecografica eseguita per motivi differenti.

Nel sospetto di una forma stromale, il *work-up* dovrebbe prevedere la determinazione ormonale di testosterone, estradiolo, FSH e LH. La stadiazione con TC di torace ed addome con mdc deve essere prevista, così come la determinazione dei marcatori di neoplasia germinale (AFP e beta-HCG), che devono essere nei limiti di norma. La diagnosi è intraoperatoria e dovrebbe essere affidata a un esperto in anatomia patologica in grado di confermare la natura di tumore stromale già all'esame estemporaneo al criotomo congelatore. Questo percorso può permettere a buona parte dei pazienti una chirurgia conservativa del testicolo, quando le caratteristiche del tumore (dimensioni totali e relative alla dimensione del testicolo e topografia della malattia) lo consentono. La chirurgia conservativa, infatti, alle adeguate condizioni, è dimostrata essere trattamento sufficiente (221-224). L'orchifunicolectomia radicale rimane invece il trattamento primario di elezione per le forme di grosso volume (225).

Come nelle neoplasie germinali, un percorso dedicato alla valutazione della fertilità e al recupero del seme, quando indicato, deve essere previsto.

8.1.2 Trattamento dopo chirurgia del tumore primitivo

In caso di malattia confinata al testicolo, in assenza di fattori di rischio o in presenza di uno solo, l'opzione consigliata è la sola osservazione, da valutarsi individualmente e con frequenza semestrale. Può includere una valutazione del retroperitoneo (con TC o RMN) e una del torace (abituamente RX standard). In caso di presenza di fattori di rischio è raccomandata una sorveglianza strutturata con controlli a intervallo non superiore ai 6 mesi che includano la valutazione del retroperitoneo e del torace (può essere considerata la TC una volta l'anno per i primi 3-4 anni e anche la determinazione dei principi ormonali potenzialmente dosabili). Il ruolo della linfadenectomia retroperitoneale profilattica non è definito. Questa non è raccomandata in assenza o con non più di un fattore di rischio, e può essere discussa come scelta individualizzata nei pazienti con almeno 2 fattori di rischio (225-227).

Nei pazienti con metastasi solo retroperitoneali operabili, la linfadenectomia retroperitoneale si è dimostrata l'unica strategia con potenzialità curativa e deve essere perseguita in centri di elevata *expertise* (225-227).

Non ci sono raccomandazioni per il trattamento della malattia metastatica non operabile, poiché le poche e sparse esperienze disponibili non hanno evidenziato alcun beneficio con trattamenti medici (225-227).

8.2 Tumori secondari del testicolo

Nel testicolo sono possibili tumori secondari, sia epiteliali che ematologici. Tra questi, la localizzazione da linfoma (abituamente non-Hodgkin) riveste un particolare significato clinico per la diagnosi differenziale con il seminoma.

9. Il follow-up

Il follow-up è finalizzato all'individuazione precoce della ricaduta di malattia, alla diagnosi di secondi tumori e alla diagnosi e terapia di comorbidità legate alla malattia e/o ai trattamenti effettuati. La durata e intensità dei programmi di follow-up dipendono dal rischio stimato di ricaduta e dalle terapie effettuate (228). A seconda di tali fattori, i clinici dovrebbero considerare i seguenti aspetti:

- quasi tutti i casi di ricaduta avvengono nei primi 2 anni di follow-up, ma possono occorrere anche successivamente, per cui la sorveglianza dovrebbe essere intensiva nei primi 2 anni, ma il follow-up dovrebbe poi essere proseguito annualmente anche oltre i 5 anni (88);
- nel seminoma le ricadute sono meno frequenti di quelle da non-seminoma, ma tendono a essere più distribuite nell'arco degli anni;
- ogni visita di follow-up dovrebbe includere la palpazione testicolare ed un esame obiettivo generale inclusivo di valutazione di masse addominale, scrotale, sovraclaveare e presenza di ginecomastia;
- gli effetti collaterali a lungo termine delle terapie hanno ricevuto grande attenzione negli ultimi anni (secondi tumori, malattie cardiovascolari e renali, disturbi uditivi, sindrome metabolica, disfunzioni gonadiche, conseguenze psicosociali) (229-236); il monitoraggio e la prevenzione di queste specifiche complicanze a lungo termine dovrebbero essere parte della gestione del follow-up di questi pazienti e dovrebbero essere funzione anche dei trattamenti ricevuti dal paziente.

Le informazioni circa le ottimali strategie di follow-up sono limitate a causa della carenza di studi clinici prospettici. Una revisione della letteratura esistente ha portato a indicazioni sulle diverse strategie di follow-up in base a istologia e trattamenti effettuati (237).

Le strategie sui controlli di follow-up si basano su percentuali di rischio di ricaduta, sedi più probabili e tempi attesi di ricaduta.

Una consensus conference nazionale sul follow-up nel tumore del testicolo si è tenuta a Milano il 17 novembre 2017, promossa dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) in collaborazione con Italian Germ cell cancer Group (IGG) (238). La consensus ha coinvolto un pannello multidisciplinare di 45 esperti nei tumori del testicolo: specialisti in oncologia medica (n=18), urologia (n=7), radiologia (n=6), psico-oncologia (n=3), radioterapia (n=2), andrologia (n=2), medicina generale (n=2), medicina interna (n=1), medicina

nucleare (n=1) e 3 persone con storia personale di tumore del testicolo ora libere dal cancro. I partecipanti alla consensus sono stati identificati da 13 società scientifiche nazionali quali (in ordine alfabetico): AIMN, Associazione Italiana Medicina Nucleare; AIRO, Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica; AURO, Associazione Italiana Urologi Italiani, IGG; FIMG, Società Italiana di Medicina Generale; SIA, Società Italiana di Andrologia; SIMG, Società Italiana di Medicina Generale; SIMI, Società Italiana Medicina Interna; SIPO, Società Italiana di Psico-Oncologia; SIRM, Società Italiana di Radiologia Medica; SIU, Società Italiana di Urologia; SIUrO, Società Italiana di Urologia Oncologica. Le 3 persone con storia personale di tumore del testicolo sono state selezionate in accordo con AITT (Associazione Italiana Tumore Testicolo) e FAVO (Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia).

I risultati della consensus sono stati pubblicati nel 2019 (238) e di seguito vengono riportate le tabelle 9.1, 9.2 e 9.3, con il sunto delle raccomandazioni essenziali per il follow-up nelle situazioni cliniche più comuni.

Tabella 9.1: Follow-up nel seminoma stadio I – Consensus conference AIOM/IGG

Seminoma stadio I – Follow-up per 5 anni		
1° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	Solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	Tutti
2° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	Solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	Tutti
FSH, LH, testosterone	-	Tutti
3° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	-	Solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	Tutti
4° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	-	Solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	Tutti

5° anno		
Mese	6°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc)	-	Solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	Tutti
Testicolo US		
Altro:		
Psicologico ^a	-	-
Metabolismo ^b	-	-
Visite specialistiche ^c	-	-
Pazienti ad alto rischio (15-30%): dimensioni del tumore (≥ 4 cm) e/o invasione della rete testis. Pazienti a basso rischio (5%): nessun fattore di rischio.		
^a In tutti i casi, almeno una volta all'inizio del follow-up e in caso di segni di distress psicosociale e/o di riduzione della qualità di vita percepita durante il follow-up.		
^b Include: lipidi ematici, glicemia, creatinina, vitamina D, BMI e pressione arteriosa: ogni 2-3 anni nei primi 5-10 anni, dopo 10 anni sulla base dell'anamnesi personale.		
^c Includono consulenze di andrologia, medicina interna, cardiologia, nefrologia, ORL (\pm test audiometrici), pneumologica (\pm test respiratori), sono da eseguire solo in caso di comparsa di sintomi clinici specifici oppure di anomalie di laboratorio.		

Tabella 9.2: Follow-up nel non-seminoma stadio I – Consensus conference AIOM/IGG

Non-seminoma stadio I – Follow-up per 5 anni				
1° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Tutti	-	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	Solo alto rischio	Solo intermedio e basso rischio	Solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
2° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Tutti	-	Tutti	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	-	Tutti	-	Solo alto e intermedio rischio
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
FSH, LH, testosterone	-	-	-	Tutti
3° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	-	Solo alto rischio	-	Solo alto e intermedio rischio
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti

4° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	-	-	-	Solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
5° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX meglio di TC)	-	-	-	Solo alto rischio
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
Altro:				
Psicologico ^a	-	-	-	-
Metabolismo ^b	-	-	-	-
Visite ^c	-	-	-	-
<p>Pazienti ad alto rischio (50%): presenza di invasione vascolare. Pazienti a rischio intermedio (15%): assenza di invasione vascolare. Pazienti a basso rischio (<5%): dopo trattamento con un ciclo di chemioterapia sec. PEB (oppure linfoadenectomia retroperitoneale – RPLND).</p> <p>^aIn tutti i casi, almeno una volta all’inizio del follow-up e in caso di segni di distress psicosociale e/o di riduzione della qualità di vita percepita durante il follow-up. ^bInclude: lipidi ematici, glicemia, creatinina, vitamina D, BMI e pressione arteriosa: ogni 2-3 anni nei primi 5-10 anni, dopo 10 anni sulla base dell’anamnesi personale. ^cIncludono consulenze di andrologia, medicina interna, cardiologia, nefrologia, ORL (± test audiometrici), pneumologica (± test respiratori), sono da eseguire solo in caso di comparsa di sintomi clinici specifici oppure di anomalie di laboratorio.</p>				

Tabella 9.3. Follow-up per malattia avanzata – Consensus conference AIOM/IGG

Malattia avanzata in remissione dopo trattamento – Follow-up per 5 anni				
1° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Solo alto rischio	Tutti	Solo alto rischio	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	Solo alto rischio	Solo intermedio e basso rischio	Solo alto rischio	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
2° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	Solo alto rischio	Tutti	Solo alto rischio	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	Solo alto rischio	Solo intermedio e basso rischio	Solo alto rischio	Tutti

Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
FSH, LH, testosterone	-	-	-	Tutti
3° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	-	solo alto e intermedio rischio	-	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
4° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	-	solo alto e intermedio rischio	-	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
5° anno				
Mese	4°	6°	8°	12°
Esame obiettivo e marcatori (AFP, beta-HCG e LDH)	-	Tutti	-	Tutti
Imaging addome (TC con mdc o RMN senza mdc) e torace (RX o TC low-dose o TC con mdc) ^a e altro imaging in base a sedi malattia avanzata	-	solo alto e intermedio rischio	-	Tutti
Ecografia testicolare	-	-	-	Tutti
Altro:				
Psicologico ^b	-	-	-	-
Metabolismo ^c	-	-	-	-
Visite ^d	-	-	-	-
<p>Pazienti ad alto rischio (>45%): “poor-risk” secondo la classificazione IGCCG³² alla I linea di trattamento oppure recidivati/refrattari non “very low risk” secondo IPFSG¹⁸⁶ (95% dei pazienti).</p> <p>Pazienti a rischio intermedio (25-30%): “intermediate-risk” secondo la classificazione IGCCG³² alla I linea di trattamento oppure recidivi/refrattari “very low risk” secondo IPFSG¹⁸⁶.</p> <p>Pazienti a basso rischio (<15%): “good-risk” secondo la classificazione IGCCG¹⁸⁶ alla I linea di trattamento.</p> <p>^aIn base al rischio di recidiva toracica (>5%), RX torace o TC torace low-dose.</p> <p>^bIn tutti i casi, almeno una volta all’inizio del follow-up e in caso di segni di distress psicosociale e/o di riduzione della qualità di vita percepita durante il follow-up.</p> <p>^cInclude: lipidi ematici, glicemia, creatinina, vitamina D, BMI e pressione arteriosa: ogni 2-3 anni nei primi 5-10 anni, dopo 10 anni sulla base dell’anamnesi personale.</p> <p>^dIncludono consulenze di andrologia, medicina interna, cardiologia, nefrologia, ORL (± test audiometrici), pneumologica (± test respiratori): in caso di sintomi, in base ad anomalie di laboratorio o cliniche, fattori di rischio inclusi PEB per 3-4 cicli e/o radioterapia.</p>				

10. La comunicazione nel tumore del testicolo

La diagnosi di tumore al testicolo può avere un impatto significativo sulla sfera bio-psicosociale dei pazienti e delle rispettive famiglie (239). Il testicolo è l'organo maschile altamente associato alle percezioni di mascolinità, attrazione, funzione sessuale, fertilità e relazione romantica; aspetti fortemente impattanti sulla vita e sulla sfera relazionale del giovane adulto (239-240). Di conseguenza la diagnosi può travolgere i giovani pazienti, con ripercussioni importanti sugli interessi più rilevanti in quella fascia d'età, quali relazioni, famiglia, istruzione e lavoro. Per cogliere come ogni paziente vive e affronta la malattia oncologica e migliorarne, di conseguenza, la qualità di vita e il benessere psicosociale diventa importante comprendere l'impatto psicologico dell'esperienza di cancro. Quest'ultima è influenzata da molteplici fattori, tra cui: una precedente esperienza di cancro in famiglia, una precedente storia personale di morbidità psicologica, le caratteristiche intrinseche personali del paziente e, non ultimo, il processo di comunicazione intercorrente tra medico e paziente e più recentemente, soprattutto dopo l'avvento della rivoluzione multimediale, tra paziente e paziente. Diverse evidenze, difatti, hanno dimostrato che il modo in cui i medici forniscono informazioni ai pazienti sulla diagnosi, sulle opzioni di gestione terapeutica, sulle conseguenze dei trattamenti e sui protocolli di sorveglianza può influenzare l'impatto psicologico ed emotivo della diagnosi di cancro al testicolo (241-242). In generale, l'informazione e la partecipazione dei pazienti alla gestione clinica rappresentano elementi di soddisfazione, e studi a tal proposito confermano che una percentuale significativa di pazienti vorrebbe svolgere un ruolo attivo nel processo decisionale condiviso che, negli ultimi anni, è diventato parte integrante della gestione del tumore del testicolo al I stadio (243-244). Pertanto, l'identificazione preliminare dei bisogni del paziente e degli obiettivi da raggiungere può guidare la valutazione del medico ed è fondamentale per pianificare gli interventi atti a migliorare il benessere psicologico dei pazienti e la loro qualità di vita (245). La conoscenza del paziente si basa principalmente sulla raccolta di informazioni chiare e utilizzabili al fine di ottimizzare il processo decisionale. La formazione formale alla comunicazione con i pazienti, fondamentale quindi per la conoscenza degli stessi da parte dei medici, ha un forte impatto positivo sulla relazione reciproca medico-paziente (246). In tale ambito, quest'ultima si va meglio delineando come una vera e propria "relazione di partnership" tra il giovane malato e l'équipe che lo prende in carico. Gli aspetti che devono essere considerati

dall'equipe e dal paziente per il raggiungimento di una scelta terapeutica condivisa e consapevole, e che devono essere affrontati mediante una corretta e completa comunicazione, sono riassumibili come segue:

- informazioni su diagnosi e prognosi;
- avanzamenti scientifici, Linee guida e raccomandazioni;
- disponibilità di opzioni terapeutiche;
- benefici/rischi/costi di ciascuna opzione con particolare riguardo alle aspettative di una normale vita di relazione sentimentale e di fertilità;
- considerazione delle abilità, delle competenze e del senso di autoefficacia del paziente;
- chiarimenti circa dubbi e/o incertezze;
- programmazione dei controlli.

Uno dei principali ostacoli alla base della definizione di una relazione di partnership è da rilevare proprio in una difficile e non corretta comunicazione. Diversi sono i fattori che possono compromettere la comunicazione medico-paziente e di conseguenza il processo decisionale condiviso. I pazienti possono essere reticenti nel fare domande, possono essere sopraffatti dall'emozione durante la visita, possono avere paura di porre domande percepite come insensate (247-248). D'altro canto per il medico può risultare difficile rilevare certi bisogni informativi e decidere quali temi affrontare in base all'interlocutore e alle sue esigenze (249-250).

Alcune strategie possono facilitare la comunicazione, limitando l'instaurarsi degli ostacoli sopra riportati. Queste includono la formazione dei professionisti attraverso incontri educativi, il coaching dei pazienti e aiuti decisionali. Gli incontri educativi possono migliorare la percezione dei medici di autoefficacia, che rappresenta un'importante determinante chiave del comportamento, mentre gli aiuti decisionali possono migliorare la conoscenza del paziente e facilitarne il coinvolgimento nel processo decisionale (250). Non ultimo, trattandosi di una malattia che colpisce ragazzi in un'età dove l'attività sui social è molto spinta, il primo mezzo di informazione e conoscenza da parte dei pazienti è internet ed è fondamentale che su questo mezzo ci siano informazioni semplici e di facile fruibilità. L'avvertimento più importante in tale ambito è quello di riferirsi a siti internet e canali social accreditati, evitando di navigare in rete senza un preciso riferimento; suggeriamo ad esempio il sito dell'Associazione Italiana Tumore Testicolo (AITT) (<http://www.associazioneitalianatumoretesticolo.it/>). I social possono avvicinare molto e concorrere in prima

istanza all’instaurazione dell’altra “relazione di partnership” contribuente al processo di *empowerment* dei pazienti, ovvero la relazione paziente-paziente. A tal proposito è fondamentale che si instauri un rapporto che veda come riferimento qualcuno che abbia la capacità di dialogare in modo costruttivo e che sia già edotto circa l’esistenza di strutture organizzate e riconosciute. Infine, il paziente deve quanto più possibile partecipare agli eventi organizzati dalla società scientifica e dagli enti no profit, in questo modo si può superare la barriera dei social e si può con migliori risultati condividere le proprie paure e le proprie ansie (251).

11. Trattamento ai tempi della pandemia da SARS-CoV-2

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato l'infezione da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemica in data 11 marzo 2020 (253).

Le prime evidenze, pubblicate dall'esperienza cinese hanno identificato alcuni fattori di rischio associati a un andamento fatale della malattia associata a SARS-CoV-2 (Covid-19), ovvero età avanzata, sesso maschile e comorbidità preesistenti (quali il diabete, l'obesità, le malattie cardiopolmonari e l'immunosoppressione) (254).

A seguire, sono stati pubblicati i primi dati retrospettivi in Cina, sui pazienti oncologici, considerati a maggior rischio di incorrere in complicanze severe da Covid-19, a causa dell'immunosoppressione secondaria alla malattia e ai suoi trattamenti (255), con un rischio stimato pari a 3,5 volte rispetto alla popolazione generale. I primi dati (255-256) hanno però coinvolto un numero limitato di pazienti oncologici, 18 nella casistica di Liang et al. e 28 nella casistica di Zhang et al.: il rischio di complicanze severe arriva al 53%, con un tasso di mortalità pari al 28%. Percentuali molto più alte rispetto a quanto riportato nella popolazione generale cinese, ove la probabilità di complicanze severe è pari al 4,7% e la mortalità pari al 2,3% (257).

Per avere casistiche maggiori occorre attendere l'esperienza americana della città di New York (258), che ha coinvolto 334 pazienti oncologici (su 5688 pazienti ricoverati per Covid-19): sebbene il rischio di complicanze respiratorie sia maggiore in chi ha una diagnosi di cancro, il rischio di morte non è aumentato. L'ipotesi degli autori è che lo stato immunosoppressivo dei pazienti oncologici potrebbe ridurre lo stimolo infiammatorio, responsabile della tempesta citochinica alla base del Covid-19 (259), contribuendo in questo modo a un tasso di letalità pari a quello che si verifica nei pazienti non oncologici. L'esperienza anglosassone (260) condotta su 800 pazienti oncologici con infezione sintomatica da Sars-CoV-2 ha confermato che l'età e le comorbidità hanno un ruolo statisticamente significativo nella letalità da Covid-19, mentre i trattamenti oncologici non impattano sulla mortalità.

Nella realtà italiana la percentuale di letalità fino al 17 marzo era pari al 7,2% (1625 morti su 22.512 casi), un numero più alto rispetto a quanto dichiarato da altri Paesi (261). Tre le possibili spiegazioni:

- i) una maggior percentuale di anziani nella popolazione generale italiana (37,6% vs 11,9% nella popolazione cinese);

- ii) la definizione di letalità, applicata a pazienti deceduti con tampone positivo per SARS-CoV-2, indipendentemente da eventuali comorbidità anche fatali;
- iii) infine la scelta del Ministero della Salute di testare i pazienti con sintomi severi (aumentando di conseguenza il tasso di letalità). I successivi dati di sieroprevalenza recentemente pubblicati dal Ministero della Salute hanno messo in luce che la percentuale di italiani venuti a contatto con il virus è pari al 2,5%, facendo calare la letalità al 2,5% (261).

Nonostante non vi siano dati inconfutabili sul fatto che i pazienti oncologici siano più a rischio di infezione da SARS-CoV-2 o di complicanze severe da Covid-19, gli oncologi si sono trovati di fronte a un dilemma: sottoporre i pazienti al rischio di infezione da SARS-CoV-2, a seguito dell'immunodepressione post-terapia, oppure decidere di sotto-trattare i pazienti, procrastinando le terapie oncologiche (262).

Con l'intento di guidare le scelte degli oncologi in epoca di pandemia, l'ESMO ha pubblicato alcune raccomandazioni (263): punto cruciale è la discussione con il paziente (sia nel caso di infezione pauciasintomatica, sia in caso di assenza di infezione), con l'intento di fornire adeguate informazioni su rischi e benefici delle terapie, alla luce della prognosi di malattia, delle comorbidità del singolo e delle sue preferenze.

In particolar modo si consiglia:

- i) nelle malattie in stadio iniziale, laddove sarebbe indicato un trattamento locale, di valutare la possibilità di un atteggiamento "wait and see", lo stesso per le terapie a intento palliativo;
- ii) di ridurre il più possibile gli accessi in ospedale;
- iii) di preferire le terapie orali (qualora fattibile);
- iv) di dare la priorità alle terapie adiuvanti nelle malattie ad alto rischio di recidiva, soprattutto in caso di significativo vantaggio in termini di sopravvivenza.

Pertanto, mostrando i tumori germinali un elevato tasso di guarigione con i trattamenti oncologici, anche nella malattia avanzata, ed essendo prevalenti in popolazione giovanile, l'indicazione a un trattamento oncologico curativo dovrebbe essere garantito e prioritario a meno di comorbidità rilevanti.

Recentemente è stata pubblicata una survey in merito al trattamento di pazienti con neoplasie germinali durante il picco della pandemia (264). Sono stati coinvolti 3 gruppi cooperativi, esperti nella gestione di neoplasie germinali (uno italiano, uno europeo e uno canadese). Nonostante le differenze temporali in cui la survey è stata compilata dai centri, ovvero dal 30 marzo al 17 aprile 2020, epoca in cui in Italia si raggiungeva il picco dell'epidemia con stallo degli ospedali, soprattutto nella Regione Lombardia:

- si è registrato largo consenso nell'interruzione della chemioterapia nei casi sospetti di Covid-19, fino a che non venisse accertata la negatività per SARS-CoV-2;
- negli stadi I, la strategia più utilizzata e consigliata dagli autori è la sorveglianza;
- molto si è discusso sulla tossicità polmonare da bleomicina, in merito al rischio di aumento di complicanze polmonari in caso di Covid-19, ma a oggi non vi sono robusti dati in letteratura a supporto; pertanto, gli autori affermano che la bleomicina non deve essere omessa, e nella malattia avanzata a buona prognosi secondo IGCCCG, 3 cicli di PEB sono da preferire a 4 cicli di PE;
- altro punto cruciale risiede nella chirurgia, che per gli autori non deve essere ritardata, anche in caso di chirurgia del residuo;
- la radioterapia, ove indicata (stadio II o residuo post-chemioterapia nel seminoma), non deve essere ritardata. I pazienti vengono trattati seguendo le procedure di sicurezza per ridurre al minimo il contagio da SARS-CoV-2;
- sebbene non vi siano evidenze che supportino l'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari (G-CSF) nel prevenire la neutropenia durante una pandemia (265), sulla scorta dei dati della survey gli autori raccomandano l'utilizzo del G-CSF come profilassi primaria, anche in pazienti in terapia con PEB (264). A tal proposito occorre tuttavia citare la presenza di segnalazioni indicative di un possibile aumento di rischio di capillarite polmonare neutrofila con decesso potenzialmente correlabile all'uso del G-CSF in pazienti con SARS-CoV-2 (266-267).

Anche se non contemplato dalla suddetta survey, non si ritiene giustificato alcun ritardo nel percorso di diagnosi e trattamento del tumore primitivo (orchiectomia).

Ruolo della terapia ad alte dosi in epoca Covid-19

La terapia ad alte dosi con supporto di progenitori emopoietici autologhi (HDCT) espone il paziente a un maggior rischio di infezioni, comprese le infezioni virali; tra queste ultime, quelle maggiormente frequenti sono le infezioni delle vie respiratorie, con un'incidenza pari al 2,3% nel trapianto autologo (268). Durante la pandemia, nella fase in cui è stata condotta la survey pubblicata da Nappi et al. (264), è emersa una differenza statisticamente significativa tra i 3 gruppi cooperativi: il 66% degli europei ha deciso di procrastinare l'avvio delle terapie ad alte dosi, a differenza di italiani e canadesi (che hanno rimandato il trapianto rispettivamente nel 20% e nel 18% dei casi).

La European Society for Bone and Marrow Transplantation (EBMT) ha pubblicato in data 1 marzo, e successivamente aggiornato, delle Linee guida per la gestione di pazienti sottoposti a trapianto, in epoca di pandemia.

Condividendo le indicazioni dell'EBMT, si raccomanda l'esecuzione del tampone nasofaringeo per la ricerca di SARS-CoV-2 anche in pazienti asintomatici; tale procedura è infatti rientrata fin da subito nella pratica clinica ad accompagnare le altre indagini sierologiche e microbiologiche obbligatorie prima di avviare la mobilizzazione.

In merito ai pazienti candidati alle alte dosi, EBMT ha dichiarato che non è possibile dare chiare indicazioni su quale procedura debba essere ritardata, a seguito delle differenze epidemiologiche della pandemia.

Condividendo le indicazioni dell'EBMT, si raccomanda di rimandare le procedure considerate non urgenti, ovvero quelle per le malattie non oncologiche.

Condividendo le indicazioni dell'EBMT, nel caso di pazienti affetti da Covid-19, la procedura di trapianto deve essere procrastinata fino a quando il paziente non sia diventato asintomatico, e abbia contestualmente due tamponi negativi a distanza di almeno 24 ore l'uno dall'altro. Un tempo compreso tra 14 e 21 giorni, e un nuovo tampone sono raccomandati prima di iniziare il condizionamento.

Nel caso invece di pazienti che abbiano avuto contatti con persone affette da Covid-19, qualsiasi procedura di trapianto (dalla mobilizzazione, alla raccolta, al condizionamento) deve essere rimandata a un minimo di

14 giorni, preferibilmente 21, dall'ultimo contatto. Necessaria la conferma della negatività del tampone a ogni procedura trapiantologica.

Seppur non esistano studi prospettici randomizzati, alcune esperienze hanno evidenziato che 2 o 3 cicli di terapia ad alte dosi con carboplatino ed etoposide, con reinfusione di progenitori emopoietici autologhi, in pazienti con malattia refrattaria, sono in grado di indurre remissioni a lungo termine in una percentuale elevata di pazienti (269).

Sulla scorta di questi dati, la terapia ad alte dosi può essere considerata una terapia non procrastinabile, e in epoca Covid-19 al momento in letteratura non sono emerse evidenze che suggeriscano che le alte dosi non possano essere considerate.

Bibliografia

1. Hayes-Lattin B, Nichols CR. Testicular cancer: a prototypic tumor of young adults. *Semin Oncol.* 2009; 36(5):432-8.
2. Tabernero J, Paz-Ares L, Salazar R, et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in south Europe: report of the experience at 2 Spanish University Hospitals and review of the literature. *Urol J.* 2004; 171:164-7.
3. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol.* 2015; 33(5):623-31.
4. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(37):e12390.
5. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. *Int J Dev Biol.* 2013; 57(2- 4):133-9.
6. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2011; 29:719-25.
7. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 2016; 27:1299-304.
8. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20:4448-52.
9. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol.* 2014; 66:1172-8.
10. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol.* 2015; 33:51-7.
11. Zengerling F, Kunath F, Jensen K, et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance. A systematic review. *Urol Oncol.* 2018; 36:448-58.
12. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, et al. Testicular tumour size and rete testis invasion as prognostic factors for the risk of relapse of clinical stage I seminoma testis patients under surveillance: a systematic review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2018; 3:394-405.
13. Nappi L, Thi M, Lum A, et al. Developing a highly specific biomarker for germ cell malignancies: plasma mir371 expression across the germ cell malignancy spectrum. *J Clin Oncol.* 2019; 37:3090-8.
14. Collette L. Impact of the treating institution on survival of patients with “poor-prognosis” metastatic nonseminoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:839-46.
15. Van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JDF. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: an update based on meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006; 42:820-6.
16. Laguna M, Albers P, Algaba F, et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2021. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> ISBN 978-94-92671-13-4. 2021.
17. Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24:878-88.
18. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, et al. Testicular Cancer, Version 1.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17:1529-54.
19. Testicular Cancer, Version 2.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2021.
20. Testicular Cancer Treatment (PDQ®) – Health Professional Version, 2021.
21. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents, vol. VIII. IARC Scientific Publications. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002; 155.
22. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol.* 2003; 170:5-11.
23. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016; 70:93-105.
24. Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, et al. Reporting and staging of testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41:e22-e32.
25. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology.* 2016; 70:335-46.
26. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38:e50-e59.

27. Heidenreich A, Weibach L, HoLtl W, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol*. 2001; 2161-5.
28. May M, Helke C, Nitzke T, et al. Diagnostic value of tumour marker regression models in stage I marker-positive testicular cancer. *Urol Int*. 2004; 73:329-36.
29. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol*. 1995; 154:1759-63.
30. Sonne SB, Kristensen DM, Novotny GW, et al. Testicular dysgenesis syndrome and the origin of carcinoma in situ testis. *Int J Androl*. 2008; 31:275-87.
31. Djaladat H, Burner E, Parikh PM, et al. The association between testis cancer and semen abnormalities before orchiectomy: a systematic review. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014; 3:153-9.
32. Sabanegh ES, Ragheb AM. Male fertility after cancer. *Urol*. 2009; 73:225-31.
33. Ku JY, Park NC, Jeon TG, et al. Semen analysis in cancer patients referred for sperm cryopreservation before chemotherapy over a 15-year period in Korea. *World J Men's Health*. 2015; 33:8.
34. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol*. 2012; 4:187-205.
35. Foresta C, Selice R, De Toni L, et al. Altered bone status in unilateral testicular cancer survivors: role of CYP2R1 and its luteinizing hormone-dependency. *J Endocrinol Invest*. 2013; 36:379-84.
36. Tempest HG, Ko E, Chan P, et al. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod*. 2007; 23:251-8.
37. Choy JT, Brannigan RE. The determination of reproductive safety in men during and after cancer treatment. *Fertil Steril*. 2013; 100:1187-91.
38. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, et al. Testicular cancer and HPV semen infection. *Front Endocrinol*. 2013; 3.
39. Chovanec M, Vasilkova L, Petrikova L, et al. Long-term sexual functioning in germ-cell tumor survivors. *BMC Cancer*. 2020; 20:779.
40. Koyama J, Yamashita S, Yamada S, et al. Impact of cancer therapy on post-treatment ejaculation disorder and sexual life in testicular cancer survivors. *Int J Urol*. 2021; 28:69-74.
41. Brimo F, Strigley J, Ryan C. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017; 727-35.
42. International Germ Cell Consensus Classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997; 15:594-603.
43. Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol*. 2005; 16:863-8.
44. Giwercman A, Cantell L, Marks A. Placental-like alkaline phosphatase as a marker of carcinoma-in-situ of the testis. Comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9F. *APMIS*. 1991; 99:586-94.
45. Giwercman A, Müller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol*. 1991; 145:77-80.
46. Brazao CAdG, Pierik FH, Oosterhuis JW, et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol*. 2004; 171:158-60.
47. Giwercman A, Bruun E, Fridodt-Møller C, et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol*. 1989; 142:998-1001.
48. Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors: a review and the SWENOTECA experience. *Andrology*. 2014; 3:102-10.
49. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol*. 2003; 21:1505-12.
50. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol*. 2010; 58:912-8.
51. Dieckmann K-P, Dralle-Filiz I, Heinzlbecker J, et al. Seminoma clinical stage 1: patterns of care in Germany. *Urol Inter*. 2016; 96:390-8.
52. Moynihan C, Norman AR, Barbachano Y, et al. Prospective study of factors predicting adherence to medical advice in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27:2144-50.
53. Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J, et al. Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. *Ann Oncol*. 2015; 26:833-8.
54. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*. 2005; 366:293-300.
55. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011; 29:957-62.

56. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol.* 2003; 14:867-72.
57. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the Third Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2011; 29:4677-81.
58. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35:194-200.
59. Diminuto A, Basso U, Maruzzo M, et al. Adjuvant carboplatin treatment in 115 patients with stage I seminoma: retrospective multicenter survey. *Clin Genitourin Cancer.* 2016; 14:e161-9.
60. Powles T, Robinson D, Shamash J, et al. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol.* 2008; 19:443-7.
61. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17:1146.
62. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol.* 2005; 23:1200-8.
63. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer.* 2014; 110:256-63.
64. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet. Oncol.* 2011; 12:353-60.
65. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: Outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol.* 2014; 32:3817-23.
66. Nicolai N, Miceli R, Artusi R, et al. A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection only. *J Urol.* 2004; 171:172-6.
67. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol.* 1996; 14:1106-13.
68. Albers P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26:2966-72.
69. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol.* 2014; 25:2167-72.
70. Chovanec M, Hanna N, Cary KC, et al. Management of stage I testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2016; 13:663-73.
71. Pont J, Hörtl W, Kosak D, et al. Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial. *J Clin Oncol.* 1990; 8:16-20.
72. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2122-8.
73. Nicolai N, Tarabelloni N, Gasperoni F, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: safety and efficacy analyses at a high volume center. *J Urol.* 2018; 199:741-7.
74. Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, et al. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchietomy. *J Urol.* 1996; 155:1296-8.
75. Davis BE, Herr HW, Fair WR, et al. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchietomy. *J Urol.* 1994; 152:111-3.
76. Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of care and survival by treatment strategy. *Clin Oncol.* 2016; 28:513-21.
77. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol.* 2015; 26:657-68.
78. Gori S, Porrozzì S, Roila F, et al. Germ cell tumours of the testis. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2005; 53:141-64.
79. Chung P, Warde P. Contemporary management of stage I and II seminoma. *Curr Urol Rep.* 2013; 14:525-33.
80. Heinzelbecker J, Schmidt S, Lackner J, et al. Therapy of clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review. *World J Urol.* 2021; 40:2829-41.
81. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1101-6.
82. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, et al. Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39:321-6.

83. Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer*. 1999; 83:823-7.
84. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al. Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol*. 1998; 16:290-4.
85. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol*. 2015; 26:657-68.
86. Chung PWM, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol*. 2004; 45:754-60.
87. Chung PWM, Bedard P. Stage II seminomas and nonseminomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25:529-41.
88. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 Update. *Eur Urol*. 2015; 68:1054-68.
89. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? *Eur Urol*. 2000; 37:582-94.
90. Labbate CV, Werntz RP, Galansky LB, et al. National management trends in clinical stage IIA nonseminomatous germ cell tumor (NSGCT) and opportunities to avoid dual therapy. *Urol Oncol*. 2020; 38:687.
91. Nicolai N, Nazzani S, Tesone A, et al. Retroperitoneal lymph-node dissection (RPLND) as upfront management in stage II germ-cell tumours: evaluation of safety and efficacy. *Tumori*. 2023; 109(4):379-386.
92. Institute NC: PDQ. Testicular Cancer. <https://www.cancer.gov/types/testicular/hp/testicular-treatment-pdq>
93. Peckham MJ, Hendry WF. Clinical stage II non-seminomatous germ cell testicular tumours. Results of management by primary chemotherapy. *Br J Urol*. 1985; 57:763-8.
94. McHugh DJ, Funt SA, Silber D, et al. Adjuvant chemotherapy with etoposide plus cisplatin for patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2020; 38:1332-7.
95. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med*. 1987; 317:1433-8.
96. Weissbach L, Hartlapp JH. Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II nonseminomatous testis tumor. *J Urol*. 1991; 146:1295-8.
97. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22:464-7.
98. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1995; 13:2700-4.
99. Culine S, Theodore C, Farhat F, et al. Cisplatin-based chemotherapy after retroperitoneal lymph node dissection in patients with pathological stage II nonseminomatous germ cell tumors. *J Surg Oncol*. 1996; 61:195-8.
100. Behnia M, Foster R, Einhorn LH, et al. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. The Indiana University experience. *Eur J Cancer*. 2000; 36:472-5.
101. Cresswell J, Scheitlin W, Gozen A, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection combined with adjuvant chemotherapy for pathological stage II disease in nonseminomatous germ cell tumours: a 15-year experience. *BJU Int*. 2008; 102:844-8.
102. Beyer J, Collette L, Sauve N, et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol*. 2021; JCO2003292.
103. Gillessen S, Sauve N, Collette L, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol*. 2021; JCO2003296.
104. Gregory C, Peckham MJ. Results of radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Radiother Oncol*. 1986; 6:285-92.
105. Willan BD, McGowan DG. Seminoma of the testis: a 22-year experience with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985; 11:1769-75.
106. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol*. 2007; 18:917-24.
107. Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol*. 1998; 16:702-6.
108. De Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1997; 15:1837-43.
109. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multiinstitutional Medical Research Council/European Organization For Research And Treatment Of Cancer trial. *J Urol*. 1998; 159:1099-100.

110. Fein, et al. Reassessment of 4-cycle etoposide and cisplatin as the standard of care for good-risk metastatic germ cell tumors. *JAMA Oncol.* 2018; 4:1661-2.
111. Funt, McHugh et al. Four cycles of etoposide plus cisplatin for patients with good-risk advanced germ cell tumors. *Oncologist.* 2021; 26:483-91.
112. Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102:1253-62.
113. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1629-40.
114. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet.* 2001; 357:739-45.
115. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer.* 1998; 78:828-32.
116. De Wit R, Louwerens M, de Mulder PHM, et al. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer.* 1999; 83:831-3.
117. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 1998; 16:1287-93.
118. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2003; 14:91-6.
119. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol.* 2010; 21:1585-8.
120. Nichols, Kollmannsberger. Alternatives to standard BEP x 3 in good-prognosis germ cell tumors. You bet your life. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(16):1214-5.
121. Fosså SD, de Wit R, Roberts JT, et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the european organization for research and treatment of cancer genitourinary group/medical research council testicular cancer study group (30941/TE20). *J Clin Oncol.* 2003; 21:1107-18.
122. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3187-205.
123. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007; 25:247-56.
124. Droz J-P, Kramar A, Biron P, et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol.* 2007; 51:739-48.
125. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol.* 2011; 22:1054-61.
126. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet. Oncol.* 2014; 15:1442-50.
127. Gonzalez-Billalabeitia E, Castellano D, Sobrevilla N, et al. Prognostic significance of venous thromboembolic events in disseminated germ cell cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109:djw265.
128. Tran B, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E, et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy and increased risk of venous thromboembolism in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic germ cell tumors: a study by the global germ cell cancer group (G3). *Cancer Med.* 2020; 9:116-24.
129. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 1996; 14:454-60.
130. Horwich A, Paluchowska B, Norman A, et al. Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Ann Oncol.* 1997; 8:37-40.
131. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol.* 1997; 157:860-2.

132. Heidenreich A, Thüer D, Polyakov S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol.* 2008; 53:260-74.
133. De Giorgi U, Pupi A, Fiorentini G, et al. FDG-PET in the management of germ cell tumor. *Ann Oncol.* 2005; 16:iv90-iv94.
134. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3740-4.
135. Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, et al. Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3457-60.
136. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol.* 2001; 3740-4.
137. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol.* 2008; 179:936-40; discussion 940.
138. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1034-9.
139. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol.* 2005; 54:284-8.
140. Bachner M, Lorient Y, Gross-Goupil M, et al. 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol.* 2012; 23:59-64.
141. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer.* 2000; 83:863-9.
142. Karapetis CS, Strickland AH, Yip D, et al. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in patients with advanced germ cell tumour following chemotherapy: single-centre experience with long-term follow up. *Intern Med J.* 2003; 33:427-35.
143. Siekiera J, Malkowski B, Jozwicki W, et al. Can we rely on PET in the follow-up of advanced seminoma patients? *Urol Int.* 2012; 88:405-9.
144. Koizumi T, Katou A, Ikegawa K, et al. Comparative analysis of PET findings and clinical outcome in patients with primary mediastinal seminoma. *Thorac Cancer.* 2013; 4:241-8.
145. Wagner M, Bellmunt J, Boutros C, et al. False positive 2-(18)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with disseminated seminoma and post-chemotherapy residual masses. *Clin Genitourin Cancer.* 2013; 11:66-9.
146. Decoene J, Winter C, Albers P. False-positive fluorodeoxyglucose positron emission tomography results after chemotherapy in patients with metastatic seminoma. *Urol Oncol.* 2015; 33:23.e15-23.e21.
147. Cook GJ, Sohaib A, Huddart RA, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in the management of testicular cancers. *Nucl Med Commun.* 2015; 36:702-8.
148. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B, et al. Questioning the value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for residual lesions after chemotherapy for metastatic seminoma: results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. *J Clin Oncol.* 2008; JCO1800210.
149. Joel A, Singh A, Hepzibah J, et al. End-of-treatment FDG PET-CT (EOT-PET) in patients with post-chemotherapy masses for seminoma: can we avoid further intervention? *South Asian J Cancer.* 2022; 11:315-21.
150. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Ann Oncol.* 1997; 8:531.
151. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, et al. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer.* 1994; 74:1329-34.
152. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW, et al. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours: prognostic value and therapeutic benefit. *Br J Urol.* 1993; 71:208-13.
153. Tekgul S, Ozen HA, Celebi I, et al. Postchemotherapeutic surgery for metastatic testicular germ cell tumors: results of extended primary chemotherapy and limited surgery. *Urol.* 1994; 43:349-54.
154. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy. Results from an International Study Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19:2647-57.
155. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol.* 2008; 19:259-64.

156. Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. *Cancer*. 2002; 94:2353-62.
157. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2500-4.
158. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1034-9.
159. Kondagunta GV, Motzer RJ. Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5493-502.
160. Fosså SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer*. 1999; 80:1392-9.
161. International Prognostic Factors Study Group; Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4906-11.
162. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2178-84.
163. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol*. 2014; 25:987-91.
164. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol*. 2017; 35:1096-102.
165. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol*. 2005; 16:1152-9.
166. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med*. 2007; 357:340-8.
167. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30:800-5.
168. De Giorgi U, Demirer T, Wandt H, et al. Second-line high-dose chemotherapy in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors: the EBMT experience. *Ann Oncol*. 2005; 16:146-51.
169. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1706-13.
170. Banna GL, De Giorgi U, Ferrari B, et al. Is high-dose chemotherapy after primary chemotherapy a therapeutic option for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor? *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006;12:1085-91.
171. Necchi A, Lo Vullo S, Rosti G, et al. Administration of high-dose chemotherapy with stem cell support in patients 40 years of age or older with advanced germ cell tumours: a retrospective study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation database. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52:1218-20.
172. Simonelli M, Rosti G, Banna GL, et al. Intensified chemotherapy with stem-cell rescue in germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2012; 23:815-22.
173. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2010; 21:820-5.
174. De Giorgi U, Rosti G, Salvioni R, et al. Long-term outcome of salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumor with poor prognostic features. *Urol Oncol. Seminars and Original Investigations*. 2011; 29:284-90.
175. Necchi A, Miceli R, Pedrazzoli P, et al. Predictors of CD34+ cell mobilization and collection in adult men with germ cell tumors: implications for the salvage treatment strategy. *Clin Genitour Cancer*. 2014; 12:196-202.
176. Dazzi C, Cariello A, Rosti G, et al. Peripheral blood progenitor cell (PBPC) mobilization in heavily pretreated patients with germ cell tumors: a report of 34 cases. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23:529-32.
177. Albany C, Adra N, Snavely AC, et al. Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ-cell tumors. *Ann Oncol*. 2018; 29:341-6.
178. Kosmas C, Athanasopoulos A, Dimitriadis G, et al. Plerixafor added to G-CSF-supported paclitaxel-ifosfamide-cisplatin salvage chemotherapy enhances mobilization of adequate numbers of hematopoietic stem cells for subsequent autografting in hard-to-mobilize patients with relapsed/refractory germ-cell tumors. *Anti-Cancer Drugs*. 2014; 25:841-7.

179. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1859-63.
180. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol.* 2006; 50:1032-9.
181. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, et al. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol.* 2011; 60:850-5.
182. Nicolai N, Necchi A, Gianni L, et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int.* 2009; 104:340-6.
183. Kalavska K, Conteduca V, De Giorgi U, et al. Molecular mechanisms of resistance in testicular germ cell tumors – clinical implications. *Curr Cancer Drug Targets.* 2018; 18:967-78.
184. Oing C, Giannatempo P, Honecker F, et al. Palliative treatment of germ cell cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018; 71:102-7.
185. Corsi DC, Turriziani A, Cavanna L, et al. Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care on early palliative care. *Tumori J.* 2018; 105:103-12.
186. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol.* 2005; 16:1152-9.
187. Einhorn LH, Williams SD, Chammess A, et al. High-dose chemotherapy and stemcell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007; 357:340-8
188. Beck SDW, Foster RS, Bihrl R, et al. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol.* 2005; 23:6149-56.
189. Albers P, Ganz A, Hannig EVA, et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol.* 2000; 164:381-4.
190. Eggener SE, Carver BS, Loeb S, et al. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer.* 2007; 109:528-35.
191. Carver BS, Shayegan B, Eggener S, et al. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4365-9.
192. Fléchon A, Tavernier E, Boyle H, et al. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int.* 2010; 106:779-85.
193. Stephenson AJ, Tal R, Sheinfeld J. Adjunctive nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Urol.* 2006; 176:1996-9.
194. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *Int J Androl.* 2012; 35:616-25.
195. Trama A, Mallone S, Nicolai N, et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012; 48:159-69.
196. Hanna NH, Ulbright TM, Einhorn LH. Primary choriocarcinoma of the bladder with the detection of isochromosome 12p. *J Urol.* 2002; 167:1781.
197. Kleinhans B, Kalem T, Hendricks D, et al. Extragonadal germ cell tumor of the prostate. *J Urol.* 2001; 166:611-2.
198. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz J-P, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1864-73.
199. Albany C, Einhorn LH. Extragonadal germ cell tumors clinical presentation and management. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25:261-5.
200. Moran CA, Suster S, Przygodzki RM, et al. Primary germ cell tumors of the mediastinum. *Cancer.* 1997; 80:691-8.
201. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:1204-10.
202. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol.* 1987; 5:1290-4.
203. Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, et al. A 25-Year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85:371-8.
204. Rivera C, Arame A, Jougon J, et al. Prognostic factors in patients with primary mediastinal germ cell tumors, a surgical multicenter retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 11:585-9.
205. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2002; 13:1017-28.
206. Vuky J, Bains M, Bacik J, et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol.* 2001; 19:682-8.

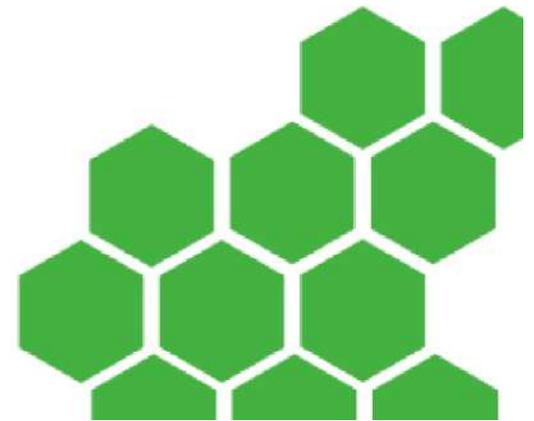
207. Kesler KA, Rieger KM, Ganjoo KN, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: the influence of postchemotherapy pathology on long-term survival after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118:692-701.
208. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, et al. Extragenital seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer.* 2001; 91:1394-401.
209. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Onc.* 2000; 5:312-20.
210. Sesterhenn I, Jacobsen G, Chevillet J. Sex cord/gonadal stromal tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JL, Sesterhenn IA, eds. *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs.* Lyon: IARC Press, 2004; 252-5.
211. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol.* 1985; 9:177-92.
212. Colecchia M, Nistal M, Gonzalez-Peramato P, et al. Leydig cell tumor and hyperplasia: a review. *Anal Quant Cytol Histol.* 2007; 29:139-47.
213. McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, et al. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. *Histopath.* 1998; 33:361-8.
214. Reznik Y, Rieu M, Kuhn JM, et al. Luteinizing hormone regulation by sex steroids in men with germinal and Leydig cell tumours. *Clin Endocrinol.* 1993; 38:487-93.
215. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified. A clinicopathologic analysis of 60 cases. *J Urol.* 1999; 1024-5.
216. Plata C, Algaba F, Andújar M, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis. *Histopathol.* 1995; 26:255-9.
217. Zukerberg LR, Young RH, Scully RE. Sclerosing Sertoli cell tumor of the testis. *Am J Surg Pathol.* 1991; 15:829-34.
218. Perrone F, Bertolotti A, Montemurro G, et al. Frequent mutation and nuclear localization of β -catenin in Sertoli cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38:66-71.
219. Shukla AR, Huff DS, Canning DA, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. *J Urol.* 2004; 171:1900-2.
220. Cornejo KM, Young RH. Adult granulosa cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38:1242-50.
221. Carmignani L, Colombo R, Gadda F, et al. Conservative surgical therapy for Leydig cell tumor. *J Urol.* 2007; 178:507-11.
222. Di Tonno F, Tavolini IM, Belmonte P, et al. Lessons from 52 patients with Leydig cell tumor of the testis: the GUONE (North-Eastern Uro-Oncological Group, Italy) Experience. *Urol Int.* 2009; 82:152-7.
223. Suardi N, Strada E, Colombo R, et al. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience. *BJU Int.* 2009; 103:197-200.
224. Bozzini G, Picozzi S, Gadda F, et al. Long-term follow-up using testicle-sparing surgery for Leydig cell tumor. *Clin Genitour Cancer.* 2013; 11:321-4.
225. Nicolai N, Necchi A, Raggi D, et al. Clinical outcome in testicular sex cord stromal tumors: testis sparing vs. radical orchiectomy and management of advanced disease. *Urol.* 2015; 85:402-6.
226. Mosharafa AA, Foster RS, Bihrlé R, et al. Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumors? *Cancer.* 2003; 98:753-7.
227. Silberstein JL, Bazzi WM, Vertosick E, et al. Clinical outcomes of local and metastatic testicular sex cord-stromal tumors. *J Urol.* 2014; 192:415-9.
228. De Giorgi U, Tana S, Rosti G. Follow-up strategy of germ cell tumour patients. *Ann Oncol.* 2006; 17:529-30.
229. Maroto P, Anguera G, Martin C. Long-term toxicity of the treatment for germ cell-cancer. A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 121:62-7.
230. Fizazi K, Chen I, Logothetis CJ. Germ-cell tumor survivors: the price for cure. *Ann Oncol.* 2002; 13:187-9.
231. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2005; 93:200-7.
232. Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:4980-90.
233. Sprauten M, Brydøy M, Haugnes HS, et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2014; 32:571-8.
234. Van Leeuwen M, Efficace F, Fosså SD, et al. Recruiting long-term survivors of European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III clinical trials into quality of life studies: challenges and opportunities. *Eur J Cancer.* 2014; 50:1957-63.
235. De Padova S, Rosti G, Scarpi E, et al. Expectations of survivors, caregivers and healthcare providers for testicular cancer survivorship and quality of life. *Tumori J.* 2011; 97:367-73.
236. Rutskij R, Gaarden T, Bremnes R, et al. A study of coping in long-term testicular cancer survivors. *Psychol Health Med.* 2010; 15:146-58.

237. Van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J, et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer*. 2008; 98:1894-902.
238. Banna GL, Nicolai N, Palmieri G, et al. Recommendations for surveillance and follow-up of men with testicular germ cell tumors: a multidisciplinary consensus conference by the Italian Germ cell cancer Group and the Associazione Italiana di Oncologia Medica. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 137:154-64.
239. De Padova S, Casadei C, Berardi A, et al. Caregiver emotional burden in testicular cancer patients: from patient to caregiver support. *Front Endocrinol*. 2019; 10:318.
240. Carpentier MY, Fortenberry JD. Romantic and sexual relationships, body image, and fertility in adolescent and young adult testicular cancer survivors: a review of the literature. *J Adolesc Health*. 2010; 47:115-25.
241. Van Basten JP, Jonker-Pool G, van Driel MF, et al. Fantasies and facts of the testes. *BJU Int*. 1996; 78:756-62.
242. Siafaka V, Hyphantis TN, Alamanos I, et al. Personality factors associated with psychological distress in testicular cancer survivors. *J Pers Assess*. 2008; 90:348-55.
243. Kiesler DJ, Auerbach SM. Optimal matches of patient preferences for information, decision-making and interpersonal behavior: evidence, models and interventions. *Patient Educ Couns*. 2006; 61:319-41.
244. Stacey D, Légaré F, Brière N. Engaging clinical teams in an interprofessional approach to shared decision making. In: Elwyn G et al., eds. *Shared decision making in health care*. Oxford University Press, 2016; 64-9.
245. Condello C, Rescigno P, Ottaviano M, et al. Clinical features and psychological aspects of the decision-making process in stage I testicular germ cell tumors. *Fut Oncol*. 2018; 14:1591-9.
246. Nguyen CT, Fu AZ, Gilligan TD, et al. Defining the optimal treatment for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer using decision analysis. *J Clin Oncol*. 2010; 28:119-25.
247. Sellick SM, Crooks DL. Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychological interventions. *Psycho-Oncology*. 1999; 8:315-33.
248. Fallowfield L, Jenkins V. Effective communication skills are the key to good cancer care. *Eur J Cancer*. 1999; 35:1592-7.
249. Jefford M, Tattersall MHN. Informing and involving cancer patients in their own care. *Lancet Oncol*. 2002; 3:629-37.
250. Costantini M, Morasso G, Montella M, et al. Diagnosis and prognosis disclosure among cancer patients. Results from an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol*. 2006; 17:853-9.
251. Passalacqua R, Caminiti C, Salvagni S, et al. Effects of media information on cancer patients' opinions, feelings, decision-making process and physician-patient communication. *Cancer*. 2004; 100:1077-84.
252. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, et al. Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature. *Ann Oncol*. 2005; 16:1005-53.
253. The World Health Organization (WHO) Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Accessed August 05th 2020).
254. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054-62.
255. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncology*. 2020; 21:335-7.
256. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020; 31:894-901.
257. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020; 323:1239.
258. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol*. 2020; 31:1088-9.
259. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395:1033-4.
260. Lee LY, Cazier J-B, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1919-26.
261. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; 323(18):1775-6.
262. Lewis MA. Between Scylla and Charybdis. Oncologic decision making in the time of Covid-19. *N Eng J Med*. 2020; 382:2285-7.
263. ESMO guidelines during COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
264. Nappi L, Ottaviano M, Rescigno P, et al. Management of germ cell tumors during the outbreak of the novel coronavirus disease-19 pandemic: a survey of international expertise centers. *Oncol*. 2020; 25:e1509-15.
265. Battershill PM. Influenza pandemic planning for cancer patients. *Curr Oncol*. 2006; 13:119-20.
266. Nawar T, Morjaria S, Kaltsas A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in COVID-19: is it stimulating more than just the bone marrow? *Am J Hematol*. 2020; 95:E210-3.

-
267. Lasagna A, Zuccaro V, Ferraris E, et al. How to use prophylactic G-CSF in the time of COVID-19. *JCO Oncol Pract.* 2020; 16(11):771-2.
 268. Ohrmalm L, Wong M, Rotzén-Östlund M, et al. Flocked nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for detection of respiratory tract viruses in immunocompromised adults: a matched comparative study. *BMC infectious diseases.* 2010; 10:340.
 269. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ cell tumors. *Ann Oncol.* 2010; 21:820-5.



**Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile
ed evidence to decision framework**



QUESITO 1

Autore/i: ACT

Domanda: L'impiego di carboplatino rispetto a RT in pazienti con seminoma stadio I

Setting: inpatients

Bibliografia: Oliver TR The Lancet 2005; 366: 293-300; Oliver TR J Clin Oncol 2011; 29: 957-962

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'impiego di carboplatino	RT	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relapse-free survival (follow up: mediana 6.5 anni; valutato con: Numero di ricadute)												
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	29/573 (5.1%)	37/904 (4.1%)	HR 1.25 (0.83 a 1.89)	1 più per 100 (da 1 meno a 4 più)	 Bassa	CRITICO
Controlateral germ cell tumor (follow up: mediana 6.5 anni; valutato con: numero di eventi di GCT)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	2/573 (0.3%)	15/904 (1.7%)	RR 0.21 (0.05 a 0.92)	1 meno per 100 (da 2 meno a 0 meno)	 Moderata	CRITICO
QOL (follow up: mediana 6.5 anni; valutato con: Capacità di svolgere le normali attività a 3 mesi)												
1	studi randomizzati	serio ^{c,d}	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	39/387 (10.1%)	76/546 (13.9%)	RR 0.72 (0.50 a 1.04)	4 meno per 100 (da 7 meno a 1 più)	 Bassa	CRITICO
Altri tumori (follow up: mediana 6.5 anni)												
1	studi randomizzati	non importante ^e	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	5/573 (0.9%)	10/904 (1.1%)	RR 0.22 (0.05 a 0.95)	1 meno per 100 (da 1 meno a 0 meno)	 Moderata	CRITICO
Tossicità severa - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Overall survival (follow up: mediana 6.5 anni)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	6/573 (1.0%)	10/904 (1.1%)	RR 0.91 (0.33 a 2.50)	0 meno per 100 (da 1 meno a 2 più)	 Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Rischio di performance bias dovuto alla mancanza di cecità. Tuttavia l'impatto potrebbe essere limitato dalla lunghezza del follow-up, dalla similitudine delle tempistiche dei check-up e dal basso numero di eventi.
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata per intervalli di confidenza molto ampi e numero di eventi basso.
- c. La certezza nelle prove è stata abbassata per performance bias dovuto alla mancanza di cecità.
- d. QOL non valutata con questionario dettagliato per distinguere l'impatto sui diversi domini.
- e. Follow-up breve per seconde neoplasie da chemioterapia e radioterapia.

DOMANDA

Dovrebbe l'impiego di carboplatino vs RT essere utilizzato per pazienti con seminoma stadio I	
POPULATION:	Pazienti con seminoma stadio I
INTERVENTION:	L'impiego di carboplatino
COMPARISON:	RT
MAIN OUTCOMES:	Relapse-free survival; Controlateral germ cell tumor; QOL; Altri tumori; Tossicità severa; Overall survival
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem																								
Is the problem a priority?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Da compilare.																							
Desirable effects																								
How substantial are the desirable anticipated effects?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2022. E' stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Oliver et al. ha incluso 1415 pazienti affetti da seminoma in stadio I randomizzandoli a trattamento con RT o singola somministrazione di carboplatino.</p> <table border="1" data-bbox="566 1038 1509 1401"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con RT</th> <th>Rischio con l'impiego di carboplatino</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Relapse-free survival valutato con: Numero di ricadute follow up: mediana 6.5 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 1.25 (0.83 a 1.89)</td> <td rowspan="2">1477 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>4 per 100</td> <td>5 per 100 (3 a 8)</td> </tr> </tbody> </table>				Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con RT	Rischio con l'impiego di carboplatino	Relapse-free survival valutato con: Numero di ricadute follow up: mediana 6.5 anni	Popolazione in studio		HR 1.25 (0.83 a 1.89)	1477 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}			4 per 100	5 per 100 (3 a 8)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																	
	Rischio con RT	Rischio con l'impiego di carboplatino																						
Relapse-free survival valutato con: Numero di ricadute follow up: mediana 6.5 anni	Popolazione in studio		HR 1.25 (0.83 a 1.89)	1477 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																			
	4 per 100	5 per 100 (3 a 8)																						

Controlateral germ cell tumor valutato con: numero di eventi di GCT follow up: mediana 6.5 anni	Popolazione in studio		RR 0.21 (0.05 a 0.92)	1477 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	2 per 100	0 per 100 (0 a 2)				
	QOL valutato con: Capacità di svolgere le normali attività a 3 mesi follow up: mediana 6.5 anni	Popolazione in studio		RR 0.72 (0.50 a 1.04)	933 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c,d}
14 per 100	10 per 100 (7 a 14)					
Overall survival follow up: mediana 6.5 anni	Popolazione in studio		RR 0.91 (0.33 a 2.50)	1477 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	
	1 per 100	1 per 100 (0 a 3)				
<p>a. Rischio di performance bias dovuto alla mancanza di cecità. Tuttavia l'impatto potrebbe essere limitato dalla lunghezza del follow-up, dalla similitudine delle tempistiche dei check-up e dal basso numero di eventi</p> <p>b. La certezza nelle prove è stata abbassata per intervalli di confidenza molto ampi e numero di eventi basso</p> <p>c. La certezza nelle prove è stata abbassata per performance bias dovuto alla mancanza di cecità</p> <p>d. QOL non valutata con questionario dettagliato per distinguere l'impatto sui diversi domini</p>						

Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																									
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2022. E' stato incluso uno studio. Lo studio di Oliver et al. ha incluso 1415 pazienti affetti da seminoma in stadio I randomizzandoli a trattamento con RT o singola somministrazione di carboplatino.</p> <table border="1" data-bbox="566 646 1507 1029"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con RT</th> <th>Rischio con l'impiego di carboplatino</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Altri tumori follow up: mediana 6.5 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.22 (0.05 a 0.95)</td> <td rowspan="2">1477 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>1 per 100</td> <td>0 per 100 (0 a 1)</td> </tr> <tr> <td>Tossicità severa - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Follow-up breve per seconde neoplasie da chemioterapia e radioterapia b. La certezza nelle prove è stata abbassata per intervalli di confidenza molto ampi e numero di eventi basso</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con RT	Rischio con l'impiego di carboplatino	Altri tumori follow up: mediana 6.5 anni	Popolazione in studio		RR 0.22 (0.05 a 0.95)	1477 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,b}		1 per 100	0 per 100 (0 a 1)	Tossicità severa - non riportato	-	-	-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																	
	Rischio con RT	Rischio con l'impiego di carboplatino																									
Altri tumori follow up: mediana 6.5 anni	Popolazione in studio		RR 0.22 (0.05 a 0.95)	1477 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,b}																						
	1 per 100	0 per 100 (0 a 1)																									
Tossicità severa - non riportato	-	-	-	-	-																						

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente bassa per rischio di performance bias e imprecisione.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare. Discorso su fertilità e sessualità Morti non cancro-correlate (sindrome metabolica, tossicità cardiaca).
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
--	--	--	--

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con seminoma in stadio I in setting adiuvante l'impiego di carboplatino può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto alla RT.

Justification

Rischio di secondi tumori

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESITO 2

Autore/i: ACT

Domanda: L'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino rispetto a dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND) in pazienti affetti da non-seminoma in stadio I

Setting: inpatients

Bibliografia: Albers P J Clin Oncol; 26: 2966-2972

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino	dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Relapse-free survival (follow up: mediana 4.7 anni; valutato con: Numero di ricadute)												
1	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	serio ^c	serio ^d	nessuno	2/174 (1.1%)	13/173 (7.5%)	HR 0.13 (0.03 a 0.55)	7 meno per 100 (da 7 meno a 3 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Nuovo Tossicità severa (follow up: mediana 6.5 anni; valutato con: NCIC di grado III-IV)^e												
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	69/174 (39.7%)	19/173 (11.0%)	RR 3.60 (2.29 a 5.64)	29 più per 100 (da 14 più a 51 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Overall survival - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Altri tumori - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Qualità della vita - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- Rischio di performance bias dovuto alla mancanza di cecità. Tuttavia l'impatto potrebbe essere limitato dalla lunghezza del follow-up, dalla similitudine delle tempistiche del check-up e dal basso numero di eventi (la certezza nelle prove non è stata abbassata per questo motivo).
- Il 10% dei pazienti nel braccio di controllo ha comunque ricevuto 2 cicli di PEB post-operatoria perchè riscontrati in stadio II
- I pazienti arruolati sono eterogenei (alto e basso rischio). Inoltre lo studio fa riferimento ad una realtà nazionale (Germania)
- Riportati i risultati basati sull'analisi per protocol. L'analisi per intenzione al trattamento conferma il dato ma essendo più conservativa introduce più variabilità all'interno dell'intervallo di confidenza. Il risultato, quindi, seppur rimanendo statisticamente significativo è più impreciso (HR 0.36, 95%CI 0.003-0.93)
- Le tossicità di grado 3/4 riportate nel braccio di controllo (chirurgia) sono prevalentemente di tipo ematologico e conseguenti ai due cicli di BEP post-chirurgia negli stadi II. La leucopenia di breve durata è l'effetto collaterale più frequente.

DOMANDA

Dovrebbe l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino vs dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND) essere utilizzata per pazienti affetti da non-seminoma in stadio I

POPULATION:	Pazienti affetti da non-seminoma in stadio I
INTERVENTION:	L'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino
COMPARISON:	Dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND)
MAIN OUTCOMES:	Relapse-free survival; Nuovo Tossicità severa; Overall survival; Altri tumori; Qualità della vita
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Da compilare.	

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2022. E' stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Albers et al. ha incluso 382 pazienti affetti da neoplasia del testicolo non -seminoma stadio I randomizzandoli a trattamento con dissezione chirurgica dei linfonodi retroperitoneali rispetto a singola somministrazione di PEB.</p> <table border="1" data-bbox="577 630 1498 1409"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND)</th> <th>Rischio con l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Relapse-free survival valutato con: Numero di ricadute follow up: mediana 4.7 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.13 (0.03 a 0.55)</td> <td rowspan="2">347 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>8 per 100</td> <td>1 per 100 (0 a 4)</td> </tr> <tr> <td>Overall survival - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Qualità della vita - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND)	Rischio con l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino	Relapse-free survival valutato con: Numero di ricadute follow up: mediana 4.7 anni	Popolazione in studio		HR 0.13 (0.03 a 0.55)	347 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,d}		8 per 100	1 per 100 (0 a 4)	Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-		Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																								
	Rischio con dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND)	Rischio con l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino																																
Relapse-free survival valutato con: Numero di ricadute follow up: mediana 4.7 anni	Popolazione in studio		HR 0.13 (0.03 a 0.55)	347 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c,d}																													
	8 per 100	1 per 100 (0 a 4)																																
Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-																													
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-																													

	<p>a. Rischio di performance bias dovuto alla mancanza di cecità. Tuttavia l'impatto potrebbe essere limitato dalla lunghezza del follow-up, dalla similitudine delle tempistiche del check-up e dal basso numero di eventi (la certezza nelle prove non è stata abbassata per questo motivo).</p> <p>b. Il 10% dei pazienti nel braccio di controllo ha comunque ricevuto 2 cicli di PEB post-operatoria perché riscontrati in stadio II</p> <p>c. I pazienti arruolati sono eterogenei (alto e basso rischio). Inoltre lo studio fa riferimento ad una realtà nazionale (Germania)</p> <p>d. Riportati i risultati basati sull'analisi per protocol. L'analisi per intenzione al trattamento conferma il dato ma essendo più conservativa introduce più variabilità all'interno dell'intervallo di confidenza. Il risultato, quindi, seppur rimanendo statisticamente significativo è più impreciso (HR 0.36, 95%IC 0.003-0.93)</p>	
Undesirable effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a luglio 2022. E' stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Albers et al. ha incluso 382 pazienti affetti da neoplasia del testicolo non-seminoma stadio I randomizzandoli a trattamento con dissezione chirurgica dei linfonodi retroperitoneali rispetto a singola somministrazione di PEB.</p>	<p>Da compilare: Difficoltà di confronto tra tossicità di diversi trattamenti rispetto a sequele a lungo termine.</p>

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con dissezione linfonodale retroperitoneale (RPLND)	Rischio con l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino				
Nuovo Tossicità severa valutato con: NCIC di grado III-IV follow up: mediana 6.5 anni ^a	Popolazione in studio		RR 3.60 (2.29 a 5.64)	347 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}	
	11 per 100	40 per 100 (25 a 62)				
Altri tumori - non riportato	-	-	-	-	-	

a. Le tossicità di grado 3/4 riportate nel braccio di controllo (chirurgia) sono prevalentemente di tipo ematologico e conseguenti ai due cicli di BEP post-chirurgia negli stadi II. La leucopenia di breve durata è l'effetto collaterale più frequente.

b. I pazienti arruolati sono eterogenei (alto e basso rischio). Inoltre lo studio fa riferimento ad una realtà nazionale (Germania)

c. Il 10% dei pazienti nel braccio di controllo ha comunque ricevuto 2 cicli di PEB post-operatoria perché riscontrati in stadio II

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente bassa per performance bias e indirectness.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare: Fertilità e sessualità. QoL Secondo tumore? Tossicità a lungo termine
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		Da compilare: Tossicità facilmente gestibile a breve termine. Pazienti ricevono 2 cicli PEB nel braccio di controllo se in stadio II patologico.

Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Da compilare: Non tutti i centri effettuano linfadenectomia retroperitoneale in maniera adeguata.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
--	--	--	--

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti affetti da non-seminoma in stadio I in terapia adiuvante l'associazione di bleomicina, etoposide e cisplatino può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto alla dissezione linfonodale retroperitoneale.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESITO 10

Autore/i: ACT

Domanda: La prosecuzione con un trattamento chemioterapico dose-dense che comprenda Paclitaxel + Oxaliplatino rispetto a somministrazione di ulteriori 3 cicli di PEB in pazienti con tumori germinali non-seminomatosi, in stadio avanzato a prognosi sfavorevole e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali dopo un ciclo di PEB

Setting: inpatients

Bibliografia: Fizazi K et al, Lancet Oncol 2014

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la prosecuzione con un trattamento chemioterapico dose-dense che comprenda Paclitaxel + Oxaliplatino	somministrazione di ulteriori 3 cicli di PEB	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival (follow up: mediana 49 mesi; valutato con: Kaplan-Meier)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	27/105 (25.7%)	32/98 (32.7%)	HR 0.78 (0.46 a 1.32)	6 meno per 100 (da 16 meno a 8 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Progression-free survival (follow up: mediana 49 mesi; valutato con: Kaplan-Meier)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	42/105 (40.0%)	52/98 (53.1%)	HR 0.66 (0.44 a 1.00)	14 meno per 100 (da 25 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Salvage High dose chemotherapy (valutato con: risk estimation)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	61/148 (41.2%)	81/144 (56.3%)	RR 0.64 (0.45 a 0.89)	20 meno per 100 (da 31 meno a 6 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
G3-G4 neutropenia (valutato con: risk estimation)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	63/105 (60.0%)	62/98 (63.3%)	RR 0.95 (0.76 a 1.18)	3 meno per 100 (da 15 meno a 11 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO

G3-G4 Trombocitopenia (valutato con: risk estimation)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	32/105 (30.5%)	16/98 (16.3%)	RR 1.87 (1.09 a 3.18)	14 più per 100 (da 1 più a 36 più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	---------------	---------------------------------	--	---	---------

G3-G4 Anemia (valutato con: risk estimation)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	47/105 (44.8%)	26/98 (26.5%)	RR 1.69 (1.14 a 2.50)	18 più per 100 (da 4 più a 40 più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	---------------	---------------------------------	--	---	---------

G3-G4 neurotoxic events (valutato con: risk estimation)

1 ¹	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	8/105 (7.6%)	1/98 (1.0%)	RR 7.47 (0.95 a 58.62)	7 più per 100 (da 0 meno a 59 più)	 Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	-------	----------------	----------------	--------------------	---------	--------------	-------------	----------------------------------	--	--	---------

G3-G4 Fatigue (valutato con: risk estimation)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	19/105 (18.1%)	7/98 (7.1%)	RR 2.53 (1.11 a 5.76)	11 più per 100 (da 1 più a 34 più)	 Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	-------------	---------------------------------	--	--	---------

Seconde neoplasie (valutato con: risk estimation)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	2/105 (1.9%)	4/98 (4.1%)	RR 0.47 (0.09 a 2.49)	2 meno per 100 (da 4 meno a 6 più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--------------	-------------	---------------------------------	--	--	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per basso numero di eventi
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance e detection bias

References

1.Fizazi, K., Pagliaro, L., Laplanche, A., Fléchon, A., Mardiak, J., Geoffrois, L., Kerbrat, P., Chevreau, C., Delva, R., Rolland, F., Theodore, C., Roubaud, G., Gravis, G., Eymard, J. C., Malhaire, J. P., Linassier, C., Habibian, M., Martin, A. L., Journeau, F., Reckova, M., Logothetis, C., Culine, S.. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*; Dec 2014.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1 GRADE: Nei pazienti con seminoma in stadio I dopo l'intervento di orchifunicolectomia è raccomandabile in setting adiuvante l'impiego di carboplatino o radioterapia in termini di sopravvivenza libera da recidiva (RFR), qualità di vita, riduzione del rischio di seconde neoplasie, riduzione del rischio di tumore al testicolo controlaterale e tollerabilità?

MEDLINE (Pubmed) (2020 to 17 luglio 2023)

(((((("Testicular Neoplasms"[Mesh]) OR ("Testicular Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Testicular Tumor*[Title/Abstract] OR "Testis Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Testicular Cancer*[Title/Abstract] OR "Tumor of Rete Testis"[Title/Abstract])) AND (((("Seminoma"[Mesh]) OR ("Stage I Seminoma"[Title/Abstract])) OR (((seminoma[Title/Abstract] OR "testicular seminoma"[Title/Abstract] AND ("stage I"[Title/Abstract] OR "stage 1"[Title/Abstract])))))))) AND ("Orchiectomy"[Mesh]) AND (((("Carboplatin"[Mesh]) OR (Carboplatin[Title/Abstract] OR Paraplatin[Title/Abstract] OR Paraplatine[Title/Abstract] OR Platinwas[Title/Abstract] OR Ribocarbo[Title/Abstract] OR Carboplat[Title/Abstract] OR Nealorin[Title/Abstract] OR Blastocarb[Title/Abstract])) OR (("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR (radiotherapy[Title/Abstract] OR radiotherap*[Title/Abstract] OR "adjuvant radiotherap*[Title/Abstract])) AND (("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR (radiotherapy[Title/Abstract] OR radiotherap*[Title/Abstract] OR "adjuvant radiotherap*[Title/Abstract])))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

Records: 2

Embase (2020 to 17 luglio 2023)

#1 'testis tumor'/exp/mj
 #2 'testicular neoplasm*' OR 'testicular tumor*' OR 'testis neoplasm*' OR 'testicular cancer*' OR 'tumor of rete testis':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'seminoma'/exp/mj
 #5 'seminoma':ti,ab
 #6 'stage i seminoma':ti,ab
 #7 ((seminoma OR 'testicular seminoma') NEXT/4 ('stage i' OR 'stage 1')):ti,ab
 #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7
 #10 'carboplatin'/exp/mj
 #11 'carboplatin' OR paraplatin OR paraplatine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR nealorin OR blastocarb:ti,ab
 #12 #10 OR #11
 #13 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj
 #14 'adjuvant radiotherapy' OR radiotherapy OR radiotherap*:ti,ab
 #15 #13 OR #14
 #16 #9 AND #12 AND #15
 #17 #9 AND #12 AND #15 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

Records: 1

Q2 GRADE: Nei pazienti con tumore del testicolo non-seminomatoso stadio I il trattamento adiuvante con chemioterapia secondo schema PEB (cisplatino, etoposide e bleomicina) è raccomandabile rispetto alla dissezione linfonodale retroperitoneali (RPLND) in termini di sopravvivenza globale (OS), probabilità di recidiva di malattia e tossicità precoce/tardiva?

MEDLINE (Pubmed) (2020 to 17 luglio 2023)

(Testicular Neoplasms"[Mesh] OR ((("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh]) OR (Nonseminoma[Title/Abstract] OR Nonseminomatous[Title/Abstract])) AND ("Carboplatin"[Mesh]) OR (Bleomycin[Title/Abstract] AND Etoposide[Title/Abstract] AND Carboplatin[Title/Abstract])) AND ("Lymph

Node Excision"[Mesh:NoExp]) OR ("Retroperitoneal Lymph Node Dissection"[Title/Abstract] OR "RPLND"[Title/Abstract]))))

Records: 19

Embase (2020 to 17 luglio 2023)

#1 'germ cell and embryonal neoplasms'/exp/mj
 #2 ((nonseminoma OR nonseminomatous) NEAR/4 'testicular germ cell'):ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'bleomycin'/exp/mj AND 'etoposide'/exp/mj AND 'carboplatin'/exp/mj
 #5 'bleomycin' AND 'etoposide' AND 'carboplatin':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'lymph node dissection'/exp/mj
 #8 'lymph node dissection' OR 'retroperitoneal lymph node dissection' OR 'rplnd':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9

Records: 4

Q3: Nei pazienti con seminoma stadio IIA è raccomandabile l'impiego della radioterapia o della chemioterapia?

MEDLINE (Pubmed) (1946 a Febbraio 2023)

(((((("Testicular Neoplasms"[Mesh]) OR ("Testicular Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Testicular Tumor*"[Title/Abstract] OR "Testis Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Testicular Cancer*"[Title/Abstract] OR "Tumor of Rete Testis"[Title/Abstract]))) AND (((Stage*[Title/Abstract] AND ("IIA"[Title/Abstract] OR "II"[Title/Abstract]))) AND (Seminoma[Title/Abstract] OR "testicular seminoma"[Title/Abstract]))) AND (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Title/Abstract] OR "drug therap*"[Title/Abstract])) OR (("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Title/Abstract])))

Records: 162

Embase (1974 a Febbraio 2023)

#1 'testis tumor'/exp/mj
 #2 'testicular neoplasm*' OR 'testicular tumor*' OR 'testis neoplasm*' OR 'testicular cancer*' OR 'tumor of rete testis':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'seminoma'/exp/mj
 #5 (stage* NEAR/3 ('ia' OR 'ii') NEAR/4 (seminoma OR 'testicular seminoma')):ti,ab
 #6 #3 AND (#4 OR #5)
 #7 'antineoplastic agent'/exp/mj AND 'radiotherapy'/exp/mj
 #8 chemotherap* OR 'drug therap*' AND radiotherap*:ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #6 AND #9

Records: 333

Q4: Nei pazienti con non-seminoma stadio IIA è raccomandabile l'impiego di RPLND oppure una stretta sorveglianza?

MEDLINE (Pubmed) (1946 a Febbraio 2023)

(Testicular Neoplasms"[Mesh] OR (("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh]) OR "Germinoma"[Mesh] OR (Nonseminoma[Title/Abstract] OR Nonseminomatous[Title/Abstract] OR "nonseminomatous germ cell tumo*"[Title/Abstract])) AND ("stage IIA"[Title/Abstract] OR "stage 2A"[Title/Abstract]))) AND (((("Lymph Node Excision"[Mesh:NoExp]) OR ("Retroperitoneal Lymph Node Dissection"[Title/Abstract] OR "RPLND"[Title/Abstract]))))

Records: 80

Embase (1974 a Febbraio 2023)

#1 'germ cell and embryonal neoplasms'/exp/mj

#2 ((nonseminoma OR nonseminomatous) NEAR/4 'testicular germ cell'):ti,ab
 #3 (stage NEAR/4 ('iia' OR '2a')):ti,ab
 #4 #1 OR #2 AND #3
 #5 'lymph node dissection'/exp/mj
 #6 'lymph node dissection' OR 'retroperitoneal lymph node dissection' OR 'rplnd':ti,ab
 #7 #5 OR #6
 #8 #4 AND #7
Records:66

Q5: Nei pazienti con non-seminoma in stadio clinico IIA m+ o IIB è raccomandabile l'impiego upfront di chemioterapia con 3 cicli PEB?

MEDLINE (Pubmed) (2020 to 17 luglio 2023)

(Testicular Neoplasms"[Mesh] OR ("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh]) OR (Nonseminoma[Title/Abstract] OR Nonseminomatous[Title/Abstract])) AND ("Carboplatin"[Mesh] OR (Bleomycin[Title/Abstract] AND Etoposide[Title/Abstract] AND Carboplatin[Title/Abstract])) AND (("Lymph Node Excision"[Mesh:NoExp]) OR ("Retroperitoneal Lymph Node Dissection"[Title/Abstract] OR "RPLND"[Title/Abstract])))

Records: 19

Embase (2020 to 17 luglio 2023)

#1 'germ cell and embryonal neoplasms'/exp/mj
 #2 ((nonseminoma OR nonseminomatous) NEAR/4 'testicular germ cell'):ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'bleomycin'/exp/mj AND 'etoposide'/exp/mj AND 'carboplatin'/exp/mj
 #5 'bleomycin' AND 'etoposide' AND 'carboplatin':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'lymph node dissection'/exp/mj
 #8 'lymph node dissection' OR 'retroperitoneal lymph node dissection' OR 'rplnd':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9

Records: 4

Q6: Nei pazienti con non-seminoma stadio II patologico è raccomandabile l'impiego di chemioterapia adiuvante con PE o PEB per 2 cicli oppure la sola sorveglianza?

Q7: Nei pazienti con seminoma stadio clinico IIB/IIC o III a buona prognosi è raccomandabile il regime chemioterapico PE per 4 cicli in alternativa a 3 cicli PEB?

MEDLINE (Pubmed) (1946 a Febbraio 2023)

((("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh] AND "Testicular Neoplasms"[Mesh]) OR ((Nonseminoma*[Title/Abstract] OR ("nonseminomatous germ cell tumor"[Title/Abstract])) AND ((("stage II"[Title/Abstract] OR "stage 2"[Title/Abstract])) OR (metastas*[Title/Abstract]))) AND (((("Bleomycin"[Mesh]) AND "Etoposide"[Mesh]) AND "Cisplatin"[Mesh]) OR (Bleomycin[Title/Abstract] AND Etoposide[Title/Abstract] AND Cisplatin[Title/Abstract])) OR ("BEP"[Title/Abstract] AND (chemothera*[Title/Abstract]))))

Records: 276

Embase (1974 a Febbraio 2023)

#1 'testis tumor'/exp/mj
 #2 'testicular neoplasm*' OR 'testicular tumor*' OR 'testis neoplasm*' OR 'testicular cancer*' OR 'tumor of rete testis':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 ((nonseminoma OR nonseminomatous) NEAR/4 ('stage ii' OR 'stage 2' OR metastas*)):ti,ab
 #5 #3 AND #4
 #6 'cisplatin'/exp/mj AND 'bleomycin'/exp/mj AND 'etoposide'/exp/mj
 #7 'cisplatin' AND 'bleomycin' AND 'etoposide':ti,ab
 #8 #6 OR #7

Records: 33

Q8: Nei pazienti con non-seminoma stadio clinico IIC o malattia metastatica a buona prognosi è raccomandabile il regime chemioterapico PEB per 3 cicli rispetto a 4 cicli?

Q9: Nei pazienti con malattia metastatica a prognosi intermedia o sfavorevole è raccomandabile il regime chemioterapico PEB per 4 cicli rispetto a 3 cicli?

MEDLINE (Pubmed) (1946 a Febbraio 2023)

(((((("Testicular Neoplasms"[Mesh]) OR ("Testicular Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Testicular Tumor*[Title/Abstract] OR "Testis Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Testicular Cancer*[Title/Abstract] OR "Tumor of Rete Testis"[Title/Abstract]))) AND (((Stage*[Title/Abstract] AND ("IIC"[Title/Abstract] OR "II"[Title/Abstract]))) OR (metastas*[Title/Abstract] AND (Seminoma[Title/Abstract] OR "testicular seminoma"[Title/Abstract]))) AND (((("Bleomycin"[Mesh]) AND "Etoposide"[Mesh]) AND "Cisplatin"[Mesh]) OR (Bleomycin[Title/Abstract] AND Etoposide[Title/Abstract] AND Cisplatin[Title/Abstract]))) OR ("BEP"[Title/Abstract] AND (chemothera*[Title/Abstract])))

Records: 112

Embase (1974 a Febbraio 2023)

#1 'testis tumor'/exp/mj

#2 'testicular neoplasm*' OR 'testicular tumor*' OR 'testis neoplasm*' OR 'testicular cancer*' OR 'tumor of rete testis':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'seminoma'/exp/mj

#5 (stage* NEAR/3 ('IIC' OR 'ii' OR metast*) NEAR/4 (seminoma OR 'testicular seminoma')):ti,ab

#6 #3 AND (#4 OR #5)

#6 'cisplatin'/exp/mj AND 'bleomycin'/exp/mj AND 'etoposide'/exp/mj

#7 'cisplatin' AND 'bleomycin' AND 'etoposide':ti,ab

#8 #6 OR #7

Records: 155

Q10 GRADE: Nei pazienti con tumori germinali non-seminomatosi, in stadio avanzato a prognosi sfavorevole e con decadimento subottimale dei marcatori tumorali sierici dopo 1 ciclo di chemioterapia PEB, la prosecuzione con un trattamento chemioterapico dose-dense è preferibile alla somministrazione di ulteriori 3 cicli PEB?

MEDLINE (Pubmed) (2020 to 17 luglio 2023)

(((((("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh]) OR ("Germ Cell Tumo*[Title/Abstract])) OR (Nonseminoma[Title/Abstract] OR Nonseminomatous[Title/Abstract])) AND (metastas*[Title/Abstract])) AND ("Carboplatin"[Mesh]) OR (Bleomycin[Title/Abstract] AND Etoposide[Title/Abstract] AND Carboplatin[Title/Abstract] Cisplatin[Title/Abstract]))) AND (chemotherapy[Title/Abstract])

Records: 9

Embase (2020 to 17 luglio 2023)

#1 'germ cell and embryonal neoplasms'/exp/mj

#2 ((nonseminoma OR nonseminomatous) NEAR/4 'testicular germ cell'):ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 metast* OR 'poor prognosis' OR 'poor-prognosis':ti,ab

#5 ('bleomycin'/exp/mj AND 'etoposide'/exp/mj AND 'carboplatin'/exp/mj) OR 'bleomycin' NEAR/4 'etoposide' NEAR/4 'carboplatin':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #4 AND #6

Records: 2

Q11: Nel seminoma, nella valutazione della malattia residua con diametro ≥ 3 cm, è raccomandabile l'effettuazione della PET con FDG?

MEDLINE (Pubmed) (1974 a Febbraio 2023)

((("Testicular Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("testicular neoplasm"[Title/Abstract] OR "testicular tumor"[Title/Abstract] OR "testis neoplasm"[Title/Abstract] OR "testicular cancer"[Title/Abstract] OR "Tumor of Rete Testis"[Title/Abstract]))) AND (((("Seminoma"[Mesh]) OR ("Stage I Seminoma"[Title/Abstract])) OR ((seminoma[Title/Abstract] OR "testicular seminoma"[Title/Abstract]))) AND (((("Fluorodeoxyglucose F18"[Mesh]) OR "Fluorodeoxyglucose F18"[Title/Abstract] OR "FDG-PET"[Title/Abstract] OR "18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography"[Title/Abstract]))) AND (("Positron-Emission Tomography"[Mesh]) OR ("Positron Emission Tomography"[Title/Abstract] OR "PET Scan"[Title/Abstract] OR "PET Imaging"[Title/Abstract]))

Records: 110

Embase (1974 a Febbraio 2023)

#1 'testis tumor'/exp/mj

#2 'testicular neoplasm*' OR 'testicular tumor*' OR 'testis neoplasm*' OR 'testicular cancer*' OR 'tumor of rete testis':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'seminoma'/exp/mj

#5 'seminoma':ti,ab

#6 #3 AND (#4 OR #5)

#7 'fluorodeoxyglucose f 18'/exp/mj AND 'positron emission tomography'/exp/mj

#8 'positron emission tomography' OR 'pet scan*' OR 'pet imaging*' OR 'fluorodeoxyglucose f18' OR 'fdg-pet' OR '18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #6 AND #9

Records: 104

Q12: Nel seminoma e non-seminoma recidivato/refrattario è raccomandabile la chemioterapia ad alte dosi rispetto alla chemioterapia a dosi standard?

MEDLINE (Pubmed) (1946 a Febbraio 2023)

((((((((((("Neoplasms, Germ Cell and Embryonal"[Mesh]) OR "Germinoma"[Mesh] OR (Nonseminoma[Title/Abstract] OR Nonseminomatous[Title/Abstract] OR "nonseminomatous germ cell tumor"[Title/Abstract]))) AND ((relapsed[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract]) AND ("germ-cell tumor"[Title/Abstract]))) AND ((("High-Dose"[Title/Abstract] OR "High Dose"[Title/Abstract] OR salvage[Title/Abstract]) AND (chemotherapy*[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract]))

Records: 67

Embase (1974 a Febbraio 2023)

#1 'germ cell and embryonal neoplasms'/exp/mj

#2 ((nonseminoma OR nonseminomatous) NEAR/4 'testicular germ cell'):ti,ab

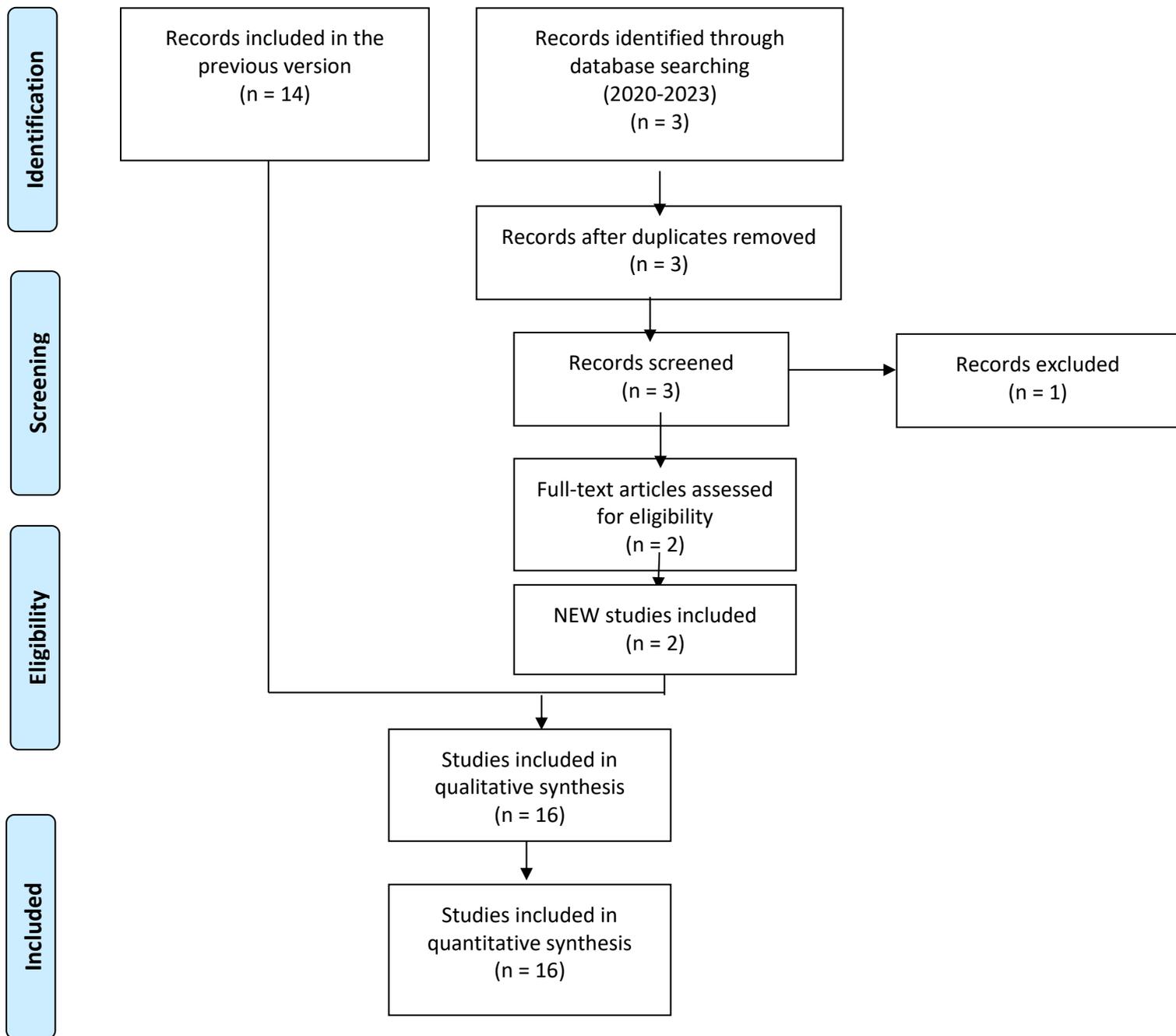
#3 #1 OR #2

#4 (('high-dose' OR 'high dose' OR salvage) NEXT/4 (chemotherapy* OR treatment*)):ti,ab

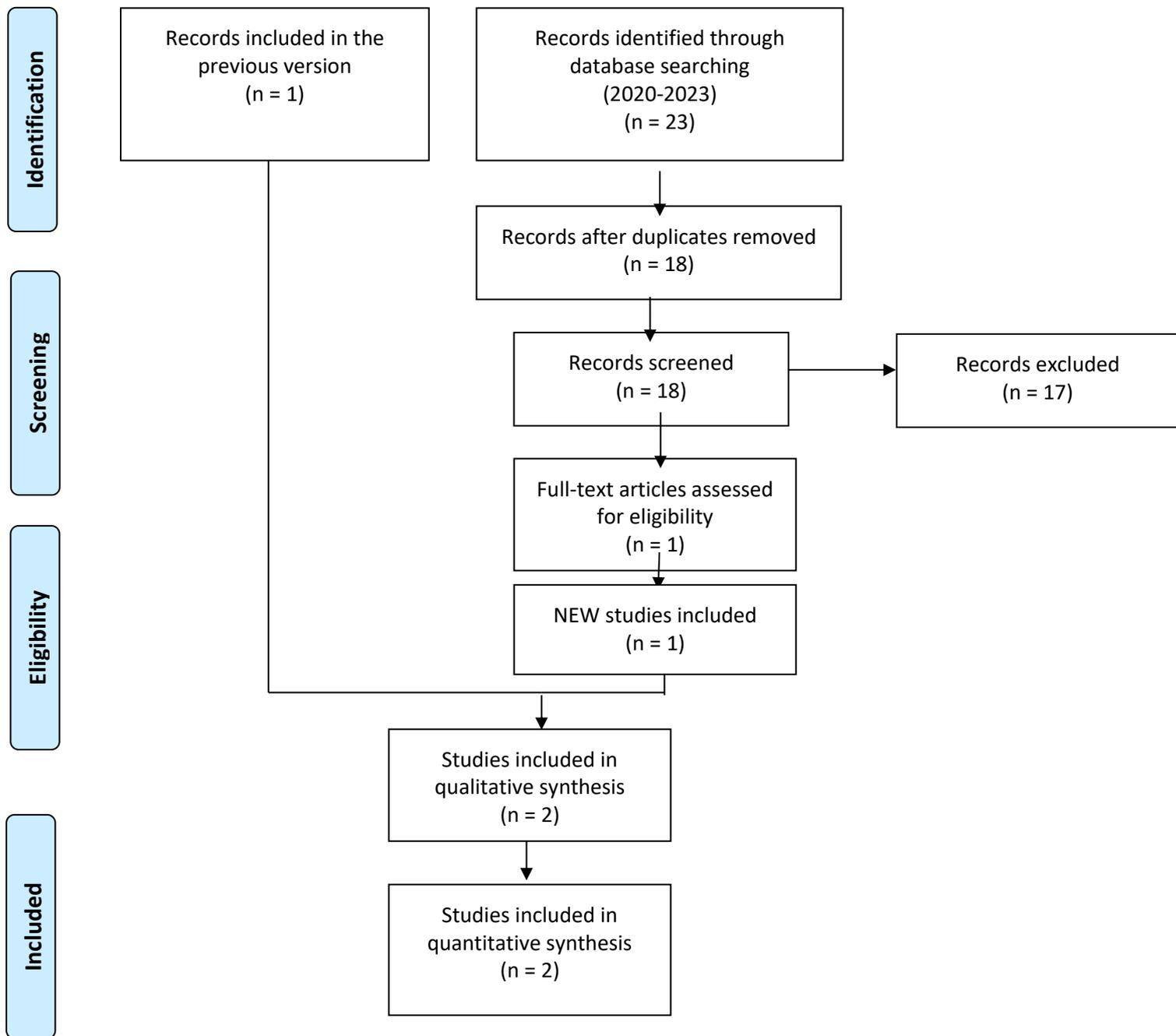
#5 #3 AND #4

Records: 99

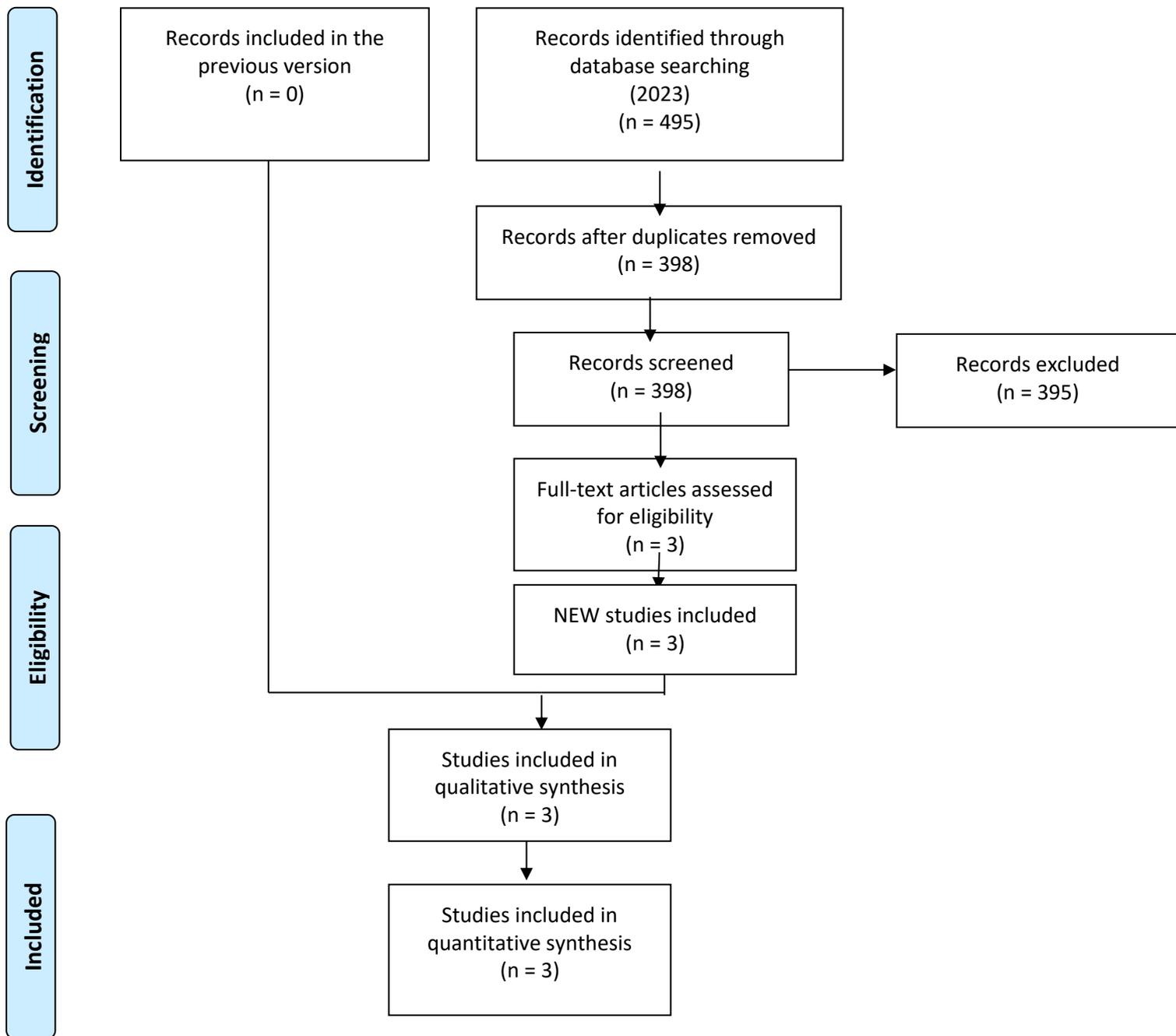
PRISMA 2009 Flow Diagram: GRADE 1



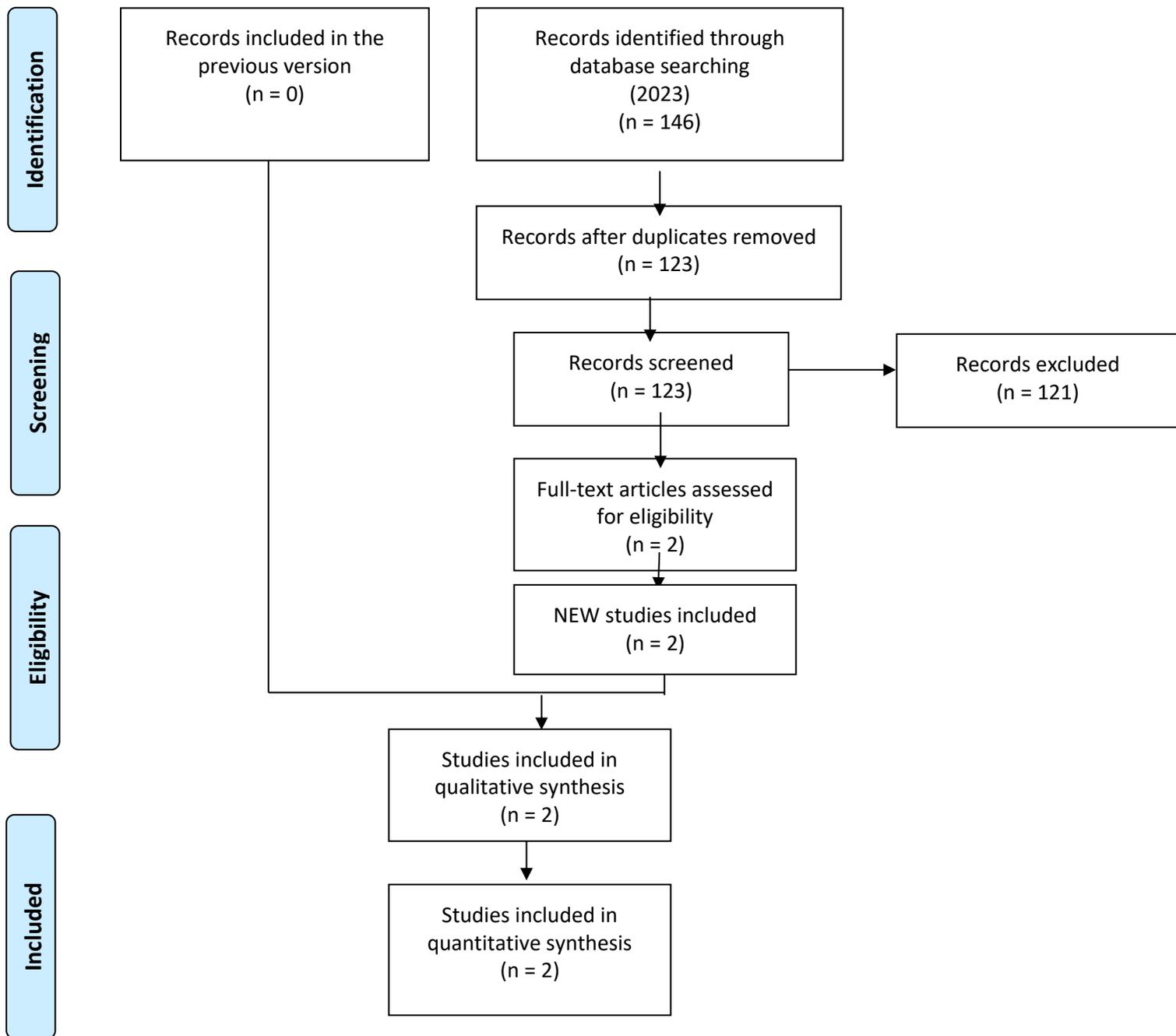
PRISMA 2009 Flow Diagram: GRADE 2



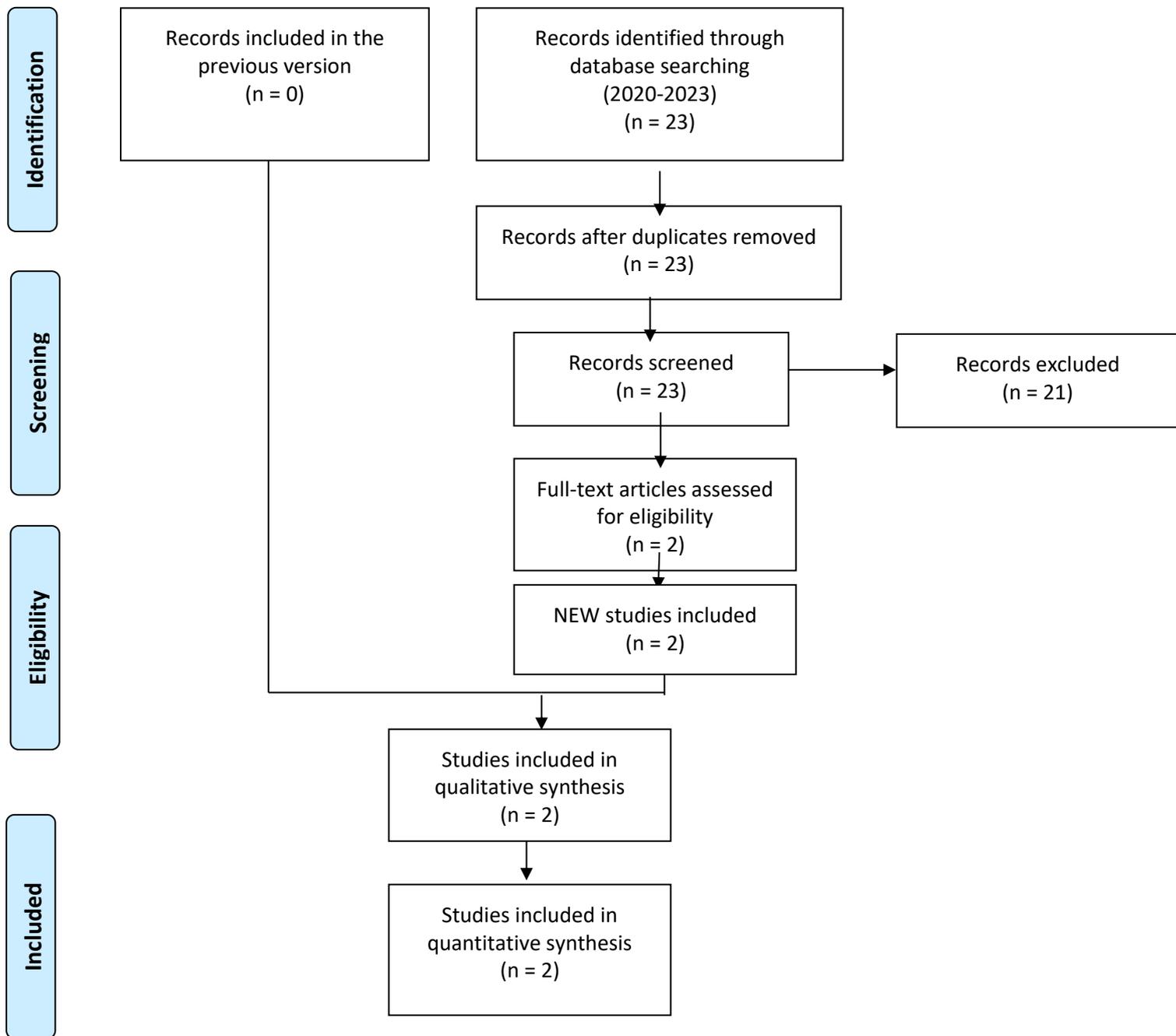
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3



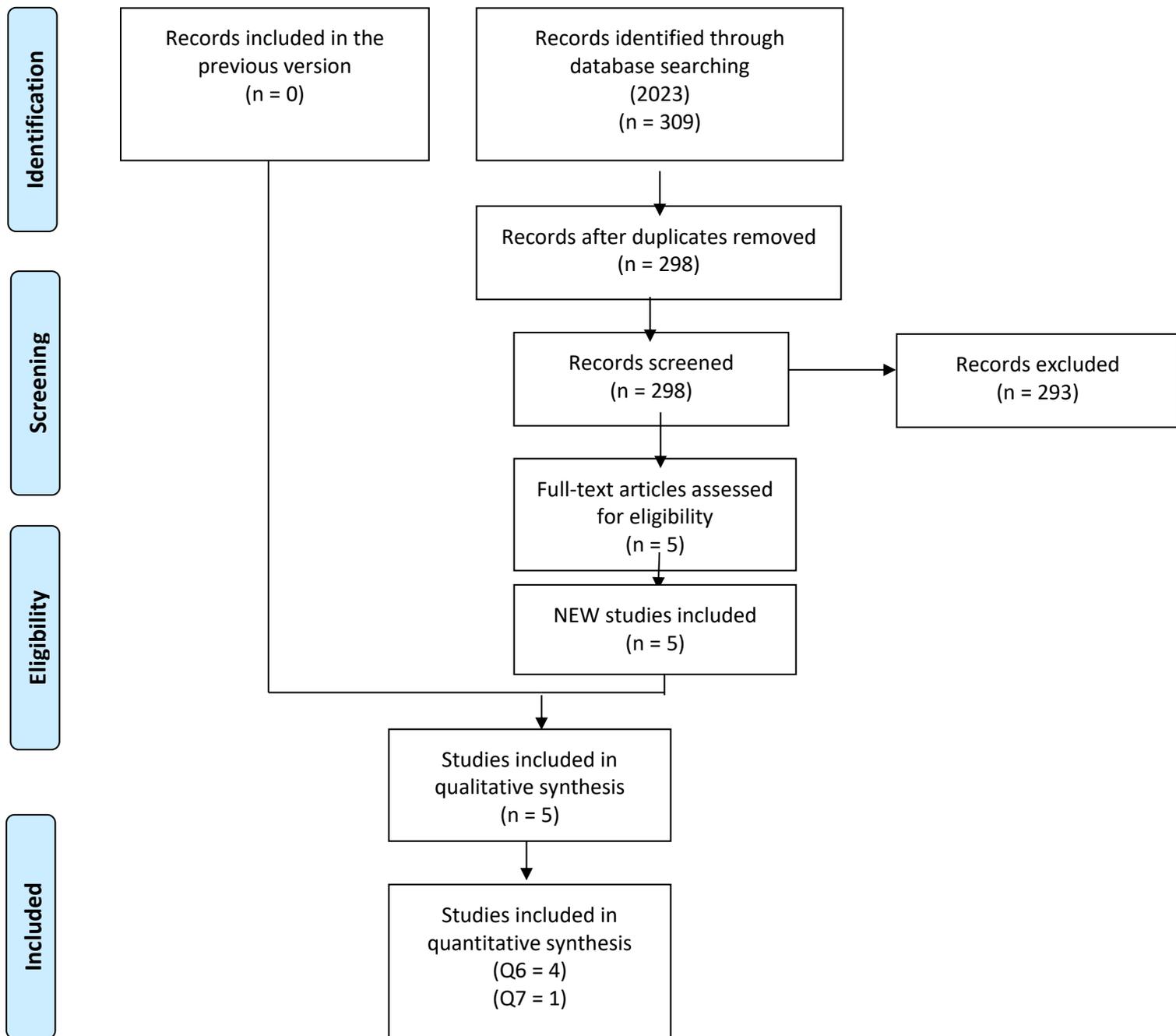
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4



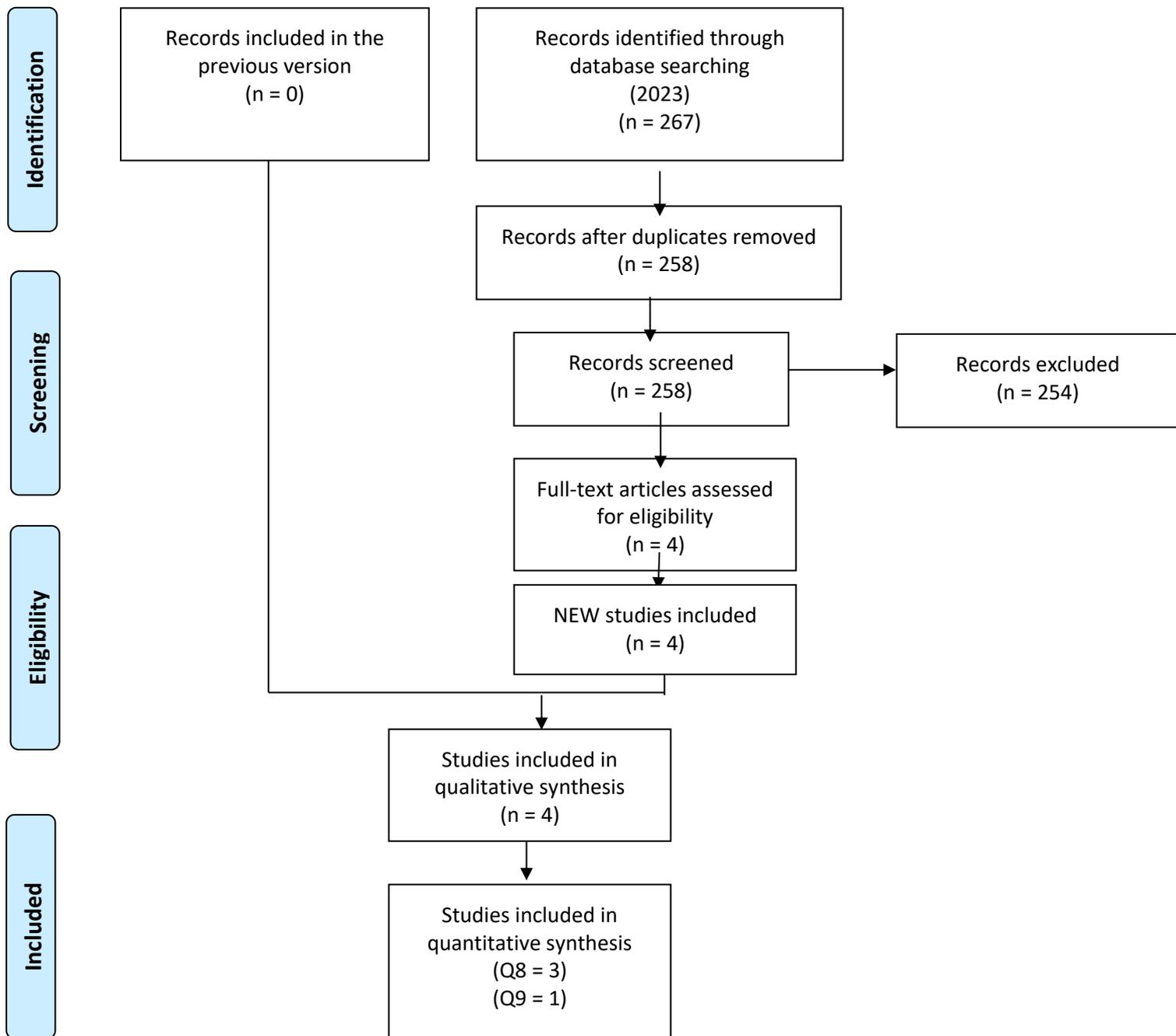
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5



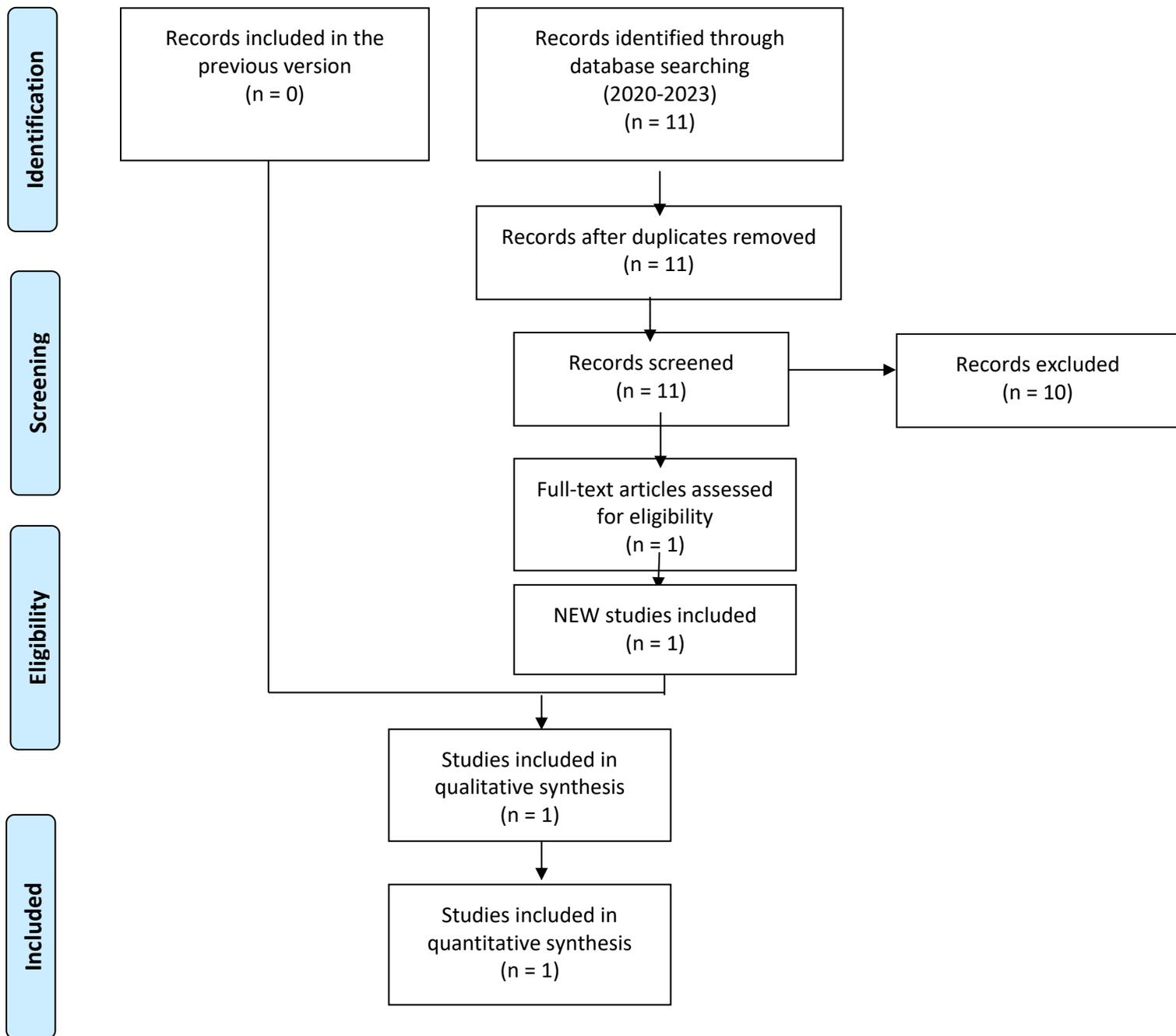
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6&7



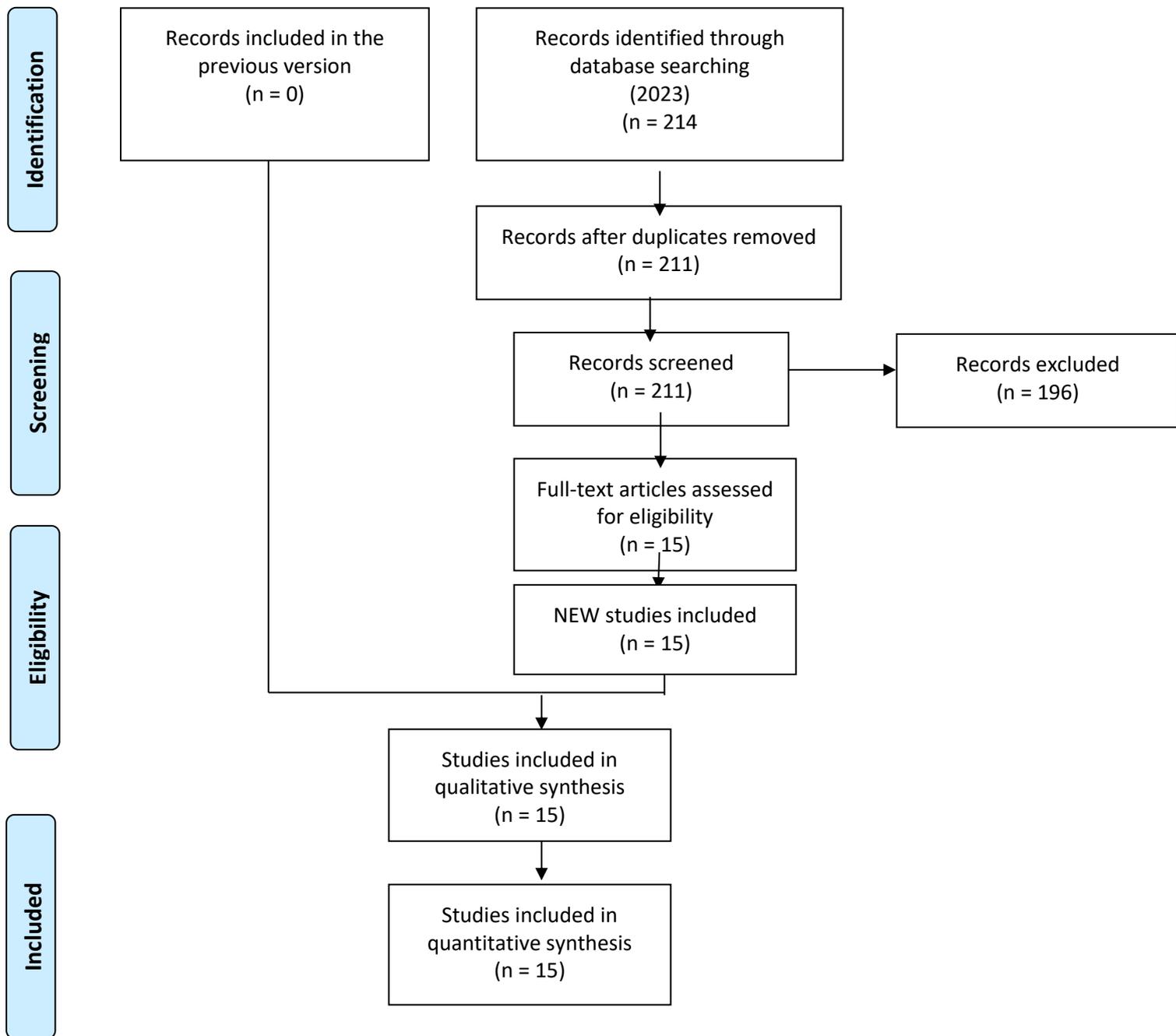
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8&9



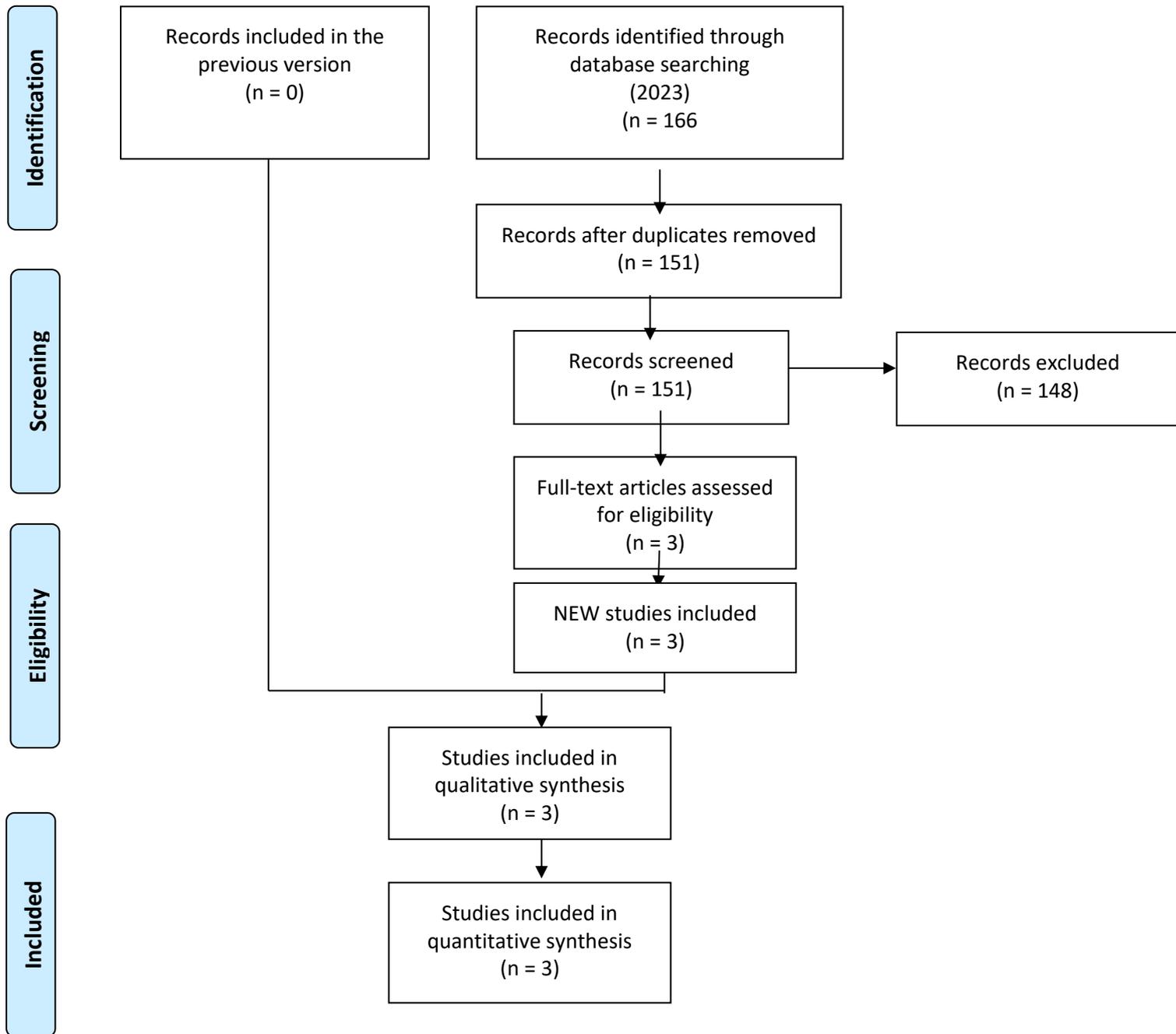
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM





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

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	147
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	147
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	147
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	147
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	147
C. METODOLOGIA	148
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	152
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	152
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	152
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	152
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	152
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	153
4. BIBLIOGRAFIA	155
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	156
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	156
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	156
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	156
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	157
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	157
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	157
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	158
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	160
Qualità dell'evidenza (GRADE)	161
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	163
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	163
3. Raccomandazioni cliniche.....	164
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	165
3.2. GRADE-Adolopment	167
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	167
5. CRITICAL APPRAISAL	167
6. Voci bibliografiche	170

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

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

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

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

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

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

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

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al., 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione.

In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

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

C. METODOLOGIA

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

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

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

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

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

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

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

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

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

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

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

- dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
- esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali).
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*).
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*). Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).

Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

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

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

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

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

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

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

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

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

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

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

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

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

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

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

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

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

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

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

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



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

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

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

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

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

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

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		✓	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		✓	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		✓	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa		✓	Non in tutte le LG

6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG		
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG		
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	Disponibile

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

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

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

21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

⁸solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

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

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

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

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

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

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

Esempio di quesito PIC(O):

– **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

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

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

1.3 **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*).

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

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

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

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

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

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

Tabella 1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica. A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

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

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

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

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

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

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

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

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

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

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

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

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

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

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

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

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

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

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**figura 1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (⊖), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (tabella 2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

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

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

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

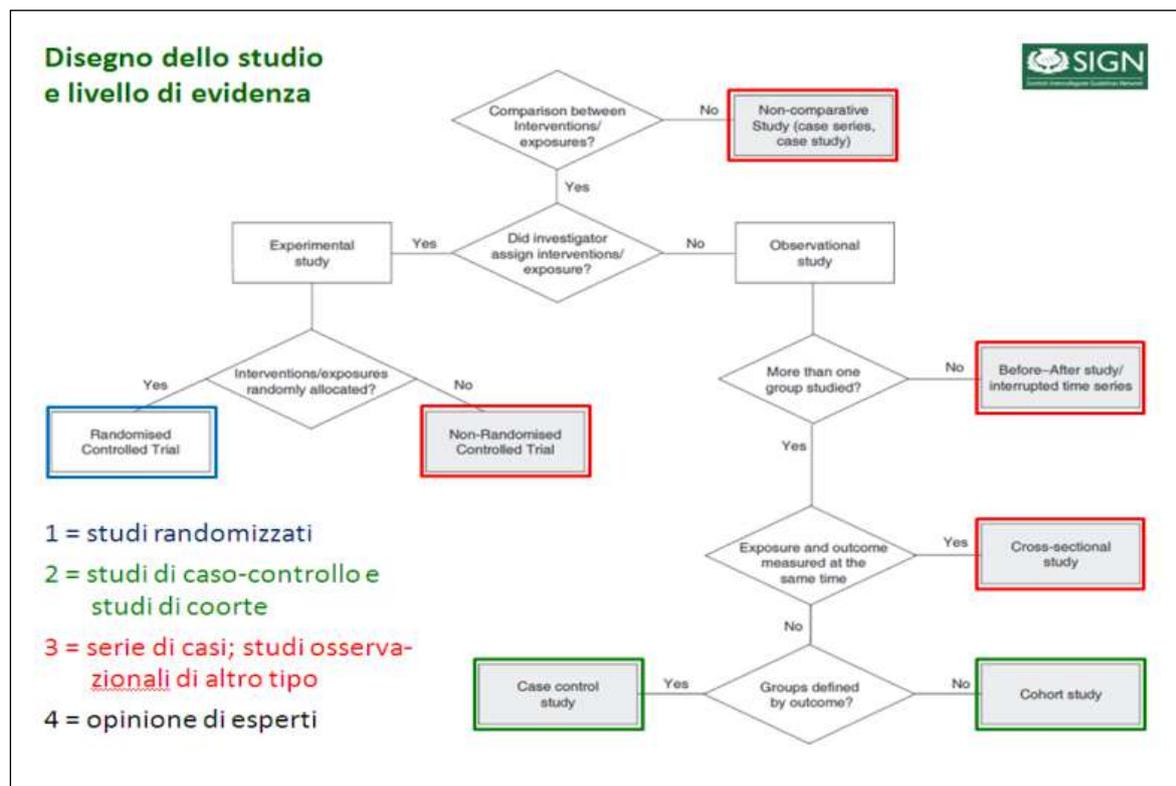


Figura 1

Tabella 2: Livelli di Evidenza SIGN

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

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

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

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

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

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

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

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A²** a **B³**.

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

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

Qualità dell'evidenza (GRADE)

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

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – *valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.

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

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

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

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

Tabella 4: criteri per l’aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

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

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

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

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

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

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

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

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

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

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

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

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

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

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

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

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

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

3. Raccomandazioni cliniche⁴

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

Tabella 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

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

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

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

specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

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

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

Tabella 7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

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

Tabella 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

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

Tabella 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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

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

3.2. **GRADE-Adolopment**

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

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

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

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

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

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

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

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

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

5. CRITICAL APPRAISAL

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

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

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

Tabella 11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

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

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

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

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

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

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

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

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali.

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

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

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

6. Voci bibliografiche

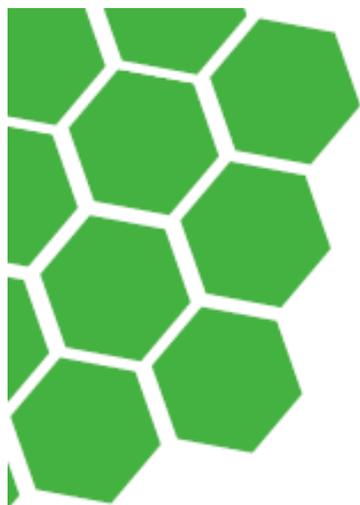
Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22;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

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

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

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb; 63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Andrea M. Isidori	a) Fare un accenno agli avanzamenti nella diagnosi pre-operatoria. b) Approfondire tailoring chirurgico per le lesioni di piccole dimensioni, multiple o bilaterali.	a) Revisione accettata b) Revisione accettata
Giulio Francolini	a) Forse nel paragrafo 5.1 (Seminoma Stadio IIA/B) si potrebbe valutare un commento sullo studio SAKK 01/10, relativamente alle potenzialità di una strategia terapeutica con radioterapia involved node.	a) Revisione accettata
Nicola Nicolai	a) nel diagramma di flusso NS stadio I la RPLND è data come alternativa nel basso rischio. Le evidenze disponibili fanno ritenere che in tale contesto non sia ravvisabile, mentre può essere considerata alternativa in casi selezionati nell'alto rischio. b) Non sono così d'accordo nel lasciare un'indicazione un poco più concessiva alla chemio adiuvante nel caso di PSII: buona parte della letteratura pare favorire la sola osservazione; lascerei più spiraglio a questa soluzione. c) E' stato proposto un paragrafo che considera SAKK 01. Sono d'accordo, ma dovrebbe essere un § che include tutta la possibile deescalation (quindi anche SEMITEP-GETUG e i vari trial di RPLND (primetest, sems, cotrim e lo studio del RMH) nel seminoma stadio II. d) Andrebbe rafforzata l'indicazione all'omissione della BLM (se ci pensiamo un farmaco davvero old) nei pazienti "anziani", almeno mettendo asteriscato laddove c'è indicazione ai 3 PEB che possono essere effettuati 4 PE e offrendo l'alternativa a VIP per 4 laddove c'è indicazione a PEB per 4.	a) Revisione accettata b) Revisione accettata c) Revisione non accettata (ogni indicazione deve seguire la metodologia implementata con i quesiti. Questo quesito/indicazione verrà affrontato per l'aggiornamento del prossimo anno nella versione successiva delle LG) d) Revisione accettata

<p>Giovanni Rosti, Fabrizio Calliada, Ugo De Giorgi</p>	<p>a) lo studio citato di PICO (2005) non prevedeva due cicli di CARBOPEC ma uno solo (si trova nel quesito 12)</p> <p>b) La voce 194 pare (Albers) non essere collegata a quanto si scrive (intracranici)</p> <p>c) Non trovo ma forse non lo vedo o alcun commento alla nuova valutazione IGCCCG (Consortium) Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium (del 2021)</p> <p>d) Forse varrebbe la pena di meglio mostrare in una tabella il Consortium 2021 o modificare la Tab 5</p> <p>e) Si richiede un accenno alla chirurgia dei seminomi IIA che ha solo due lavori in letteratura (2023) e andrebbe specificato che non va considerato standard al momento.</p>	<p>a) Revisione accettata</p> <p>b) Revisione accettata</p> <p>c) Revisione accettata (e discussa nel paragrafo 6.1 con relative citazioni bibliografiche).</p> <p>d) Revisione non accettata (la modifica potrebbe creare confusione circa l'utilizzo della classificazione attualmente in uso).</p> <p>e) Revisione non accettata (ogni indicazione deve seguire la metodologia implementata con i quesiti. Questo quesito/indicazione verrà affrontato per l'aggiornamento del prossimo anno nella versione successiva delle LG).</p>
<p>Barbara Avuzzi Mario Catanzaro Giuseppe Fornarini Domenico Di Nardo Giovannella Palmieri Pasquale Rescigno</p>	<p>a) Nessun commento</p>	



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... GIUSEPPE LUIGI
Cognome..... BARRA
Qualifica..... DIR. MEDICO
Ente di appartenenza..... ISTITUTO DI LINDIOLA, TORINO

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

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

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

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

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

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

..... ASTELLAS - ASTRA ZENECA (ADVISORY BOARD,
..... SPEAKER BUREAU)
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....

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

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

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

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

In fede  Data..... 22/12/2024.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PAOLO ANDREA
Cognome..... ZUCALI
Qualifica..... ONCOLOGO A.S.M.C.
Ente di appartenenza..... I.STITUTO CLINICA HUMANITAS - HUMANED

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

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

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

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

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

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

CONSULENZA SCIENTIFICA CONE COORDINATORE / MODERATORE DI EVENTI / SIMPOSI SCIENTIFICI: ASTELLAS - PFIZER - NOVARTIS - IPSEN - BAS - JANSSEN - SANOFI - ORS - ASTRA ZENECA - ROCHE - ANGEN - BAYER.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data.....

Paolo Andrea Uccelli

12/01/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Vurbersto
Cognome..... ROSSO
Qualifica..... di. medico 1° livello
Ente di appartenenza..... IOV IRCCS

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

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

.....
no
.....

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

.....
no
.....

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

.....
no
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

no

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

no

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

nessuno

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

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

In fede. Carlo Baso Data 30/7/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Michele

Cognome Bertolotto

Qualifica Professore associato / responsabile di struttura semplice

Ente di appartenenza ASU GI – Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina

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

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

nessuna

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

nessuna

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

nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

nessuno

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuna

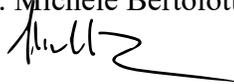
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno

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

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

In fede Prof. Michele Bertolotto



Data 14 marzo 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MAURIZIO
Cognome..... COLECCHIA
Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' VITA-SALUTE SAN RAFFAELE

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: /

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....Data..... 17/1/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Andrea.....

.....

Cognome...Garolla.....

.....

Qualifica...Medico.....

.....

Ente di appartenenza...Università degli Studi di

Padova.....

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

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

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

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

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

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

/.
.
.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.../.

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/.
.
.

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

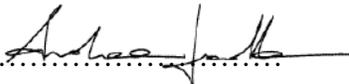
/.
.
.
.

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

/.
.
.

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

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

In fede. 

Data 23.04.2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede Pozzo Data 17/6/22
Cosulich



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....FRANCO
Cognome.....NOLE'
Qualifica.....MEDICO DIRETTORE
Ente di appartenenza.....ISTITUTO EUROPEO ONCOLOGIA - MILANO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

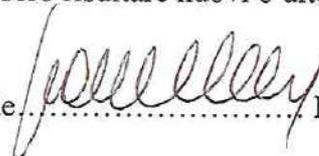
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede  Data 15 - GEN. 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome MARGARET Cognome OTTAVIANO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza U.O.C. ONCOLOGIA OSPEDALE DEL MARE, ASL NA1 CENTRO E CENTRO DI COORDINAMENTO DELLA REGIONE CAMPANIA (C.R.C.T.R.) PER I TUMORI RARI.

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

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

NESSUNA.....

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

NESSUNA.....

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

NESSUNO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA.....

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

NESSUNO.....

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

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

In fede



Data 15.01.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... SIWA
Cognome..... PALAZU
Qualifica..... DR MEDICO 1° LIVELLO
Ente di appartenenza..... UNO RADIOTERAPIA - Sede PAVESINA IRCCS MELDIA ^{"D. ATTARDI"}

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

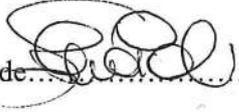
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.....  Data..... 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ROBERTO
Cognome..... SALVIONI
Qualifica..... LIBERO - CHIRURGO
Ente di appartenenza..... LIBERO PROFESSIONISTA

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

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

~~.....
.....
.....~~

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

~~.....
.....
.....~~

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

~~.....
.....
.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data 14/05/2022

Roberto Spina



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... TEODORO
Cognome..... SAVA
Qualifica..... DIRETTORE ONCOLOGIA
Ente di appartenenza..... AVLSS G. EVANGELISTA CITTASUCCA

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

.....

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

In fede Li Hohli Data 12/1/2022

Teodor Jeeu



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome SIMONA

Cognome SECONDINO

Qualifica Dirigente Medico Specialista in Oncologia

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS Policlinico Sa Matteo di Pavia

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

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

nessuna.....
.....
.....
.....

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

nessuna.....
.....
.....
.....

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

nessuna.....
.....

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna.....

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuno.....

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

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

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

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

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

In fede
Simona Secondino

Data 20/01/2022

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'SS', located below the typed name 'Simona Secondino'.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... CARLO
Cognome..... TROMBETTA
Qualifica..... DIRETTORE CLINICA UROLOGICA
Ente di appartenenza..... AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA GIULIANO ISOMINA

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

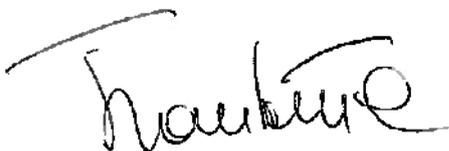
Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

15 MAR 2022

AZIENDA FEDERATA UNIVERSITARIA - Data

GIULIANO ISONTINA
CLINICA UROLOGICA

Direttore: prof. Carlo TROMBETTA





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... BAMBANA
Cognome..... AVUZZA'
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO I LIVELLO
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
MILANO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

NULLA DA DICHIARARE
.....
.....
.....

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

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

In fede.  Data 15 MAR 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Fabrizio

Cognome Calliada

Qualifica Consulente Radiologo

Ente di appartenenza Fondazione Neurologica Nazionale IRCCS Casimiro Mondino

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

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

No

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

No

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

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

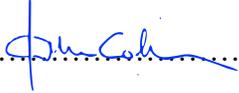
No

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

No

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

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

In fede...  Data 19/07/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Mario Achille

Cognome.....CATANZARO...

Qualifica...UROLOGO.....

Ente di appartenenza...Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori di Milano

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....Mario Achille CATANZARO..... Data.....04-07-2023

Mario Achille Catanzaro



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... UGO
Cognome..... DE GIORGIS
Qualifica..... DIRETTORE SC ONCOLOGIA CLINICA E SIBERNETICA
Ente di appartenenza..... I.R.C.C.S. MELDOLA

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

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

..... NO

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

..... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
..... SPENCER FEE & ADVISORY BOARD x MSD, BAYON BR, ASPELLAS, JANSSEN, IPSEN

ROCHE, NOVARTIS, PFIZER, MENARINI

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data.....
.....
.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Domenico

Cognome Di Nardo

Qualifica Presidente/Paziente

Ente di appartenenza AITT – Associazione Italiana Tumore del Testicolo

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

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

NESSUNA

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

NESSUNA

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

NESSUNA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

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

NESSUNA

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

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

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Antonio A. M. B.', written in a cursive style.

In fede

Data 14/06/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Giulio.....

Cognome...Francolini.....

Qualifica...Dirigente medico di I livello.....

Ente di appartenenza.....Radioterapia azienda ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze.....

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

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

...No.....
.....
.....

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

No.....
.....
.....

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

No.....
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....
.....
.....
...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

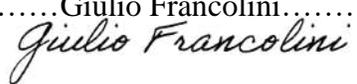
No.....
.....
.....
.....
.....

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

No.....
.....
.....
.....

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

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

In fede.....Giulio Francolini..... Data.....27/03/2022.....




Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Giuseppe

Cognome Fornarini

Qualifica Dirigente medico

Ente di appartenenza IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

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

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

Nessuna

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

Nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory board: Astellas, Pfizer, Merck, Janssen, BMS

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

Nessuno

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuna

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuna

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

Nessuna

.....

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

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

In fede Giuseppe Fornarini Data 21/06/2022

Giuseppe Fornarini



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ALESSANDRO
Cognome..... ISIDORI
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO I LIVELLO
Ente di appartenenza..... AORN - PESARO, EMATOLOGIA E CENTRO TRAPIANTI

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

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

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

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

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

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

.....
CONSULENTE: NYLAN, ASTELLAS, JANSSEN,
NOVARTIS, ABBVIE, ASTRAZENCA
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede Delelli Data 21 MARZO 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Nicola
Cognome..... Nicolai
Qualifica..... Dirigente Medico
Ente di appartenenza..... IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

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

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

NO

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

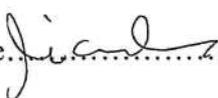
Ipsen Italia (iscrizione congresso)

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

NO

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

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

In fede.  Data 19 luglio 2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/19/17)

Nome Giovannella.....

Cognome Palmieri

Qualifica Direttore scientifico del Centro Coordinamento Regionale Tumori Rari AOU Federico II

Ente di appartenenza AOU Federico II

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

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

nessuna partecipazione

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

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

Nessuna appartenenza

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

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

NO

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NO

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

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

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

NO

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

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

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

In fede Guido C. L... Data 19.07.2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... PASQUALE
Cognome... RESCIANTO
Qualifica... DIRETTORE GRUPPO RICERCA TRANSLATIONALS E CLINICAL TRIALS (GRT-URO)
SPECIALISTA IN MEDICINA, MD, PHD
Ente di appartenenza... ISTITUTO GIANFRANCO FPO - IRCCS

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

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

... No

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

... No

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

... ADVISORY BOARD PER MSD E ASTRA ZENECA ITALIA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: No.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
No.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
No.....
.....
.....

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

No.....
.....
.....

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

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

In fede. [Signature] Data 31/01/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Giovanni

Cognome Rosti

Qualifica Contrattista Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

Ente di appartenenza Oncologia Medica Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

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

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

.....NO.....

.....

.....

...

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

.....NO.....

.....

.....

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

.....

.....NO.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....
.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede Data 17 febbraio 2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

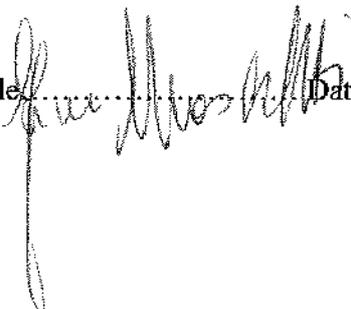
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.....
.....
Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

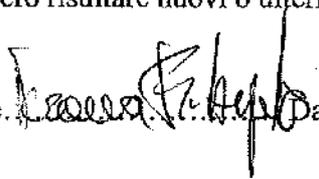
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... ANTONINO... PAVULO.....

Cognome... TRAKSNIKOV.....

Qualifica... DIRUTTA MEDIC.....

Ente di appartenenza... VIBRANTE I..... S.P.A.V.V.A.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede. S. RAWVA Data 17/6/2011

S. Rawva

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM