



## **Allegato 6 : Follow up**

**A cura del Gruppo di Studio Tumori dell'Urotelio  
Anno di pubblicazione 2024**

## LG EAU 2024

### FOLLOW-UP NEL CARCINOMA UROTELIALE

#### NMIBC

A causa del rischio di recidiva e progressione, i pazienti affetti da NMIBC necessitano di follow-up dopo il trattamento. La prima cistoscopia dopo TURB a 3 mesi è un importante indicatore prognostico di recidiva e progressione. Pertanto, la prima cistoscopia dovrebbe essere eseguita sempre 3 mesi dopo la TURB in tutti i pazienti con tumori TaT1 e CIS. La successiva frequenza e durata della cistoscopia e del follow-up di imaging dovrebbe riflettere il grado di rischio del singolo paziente.

- Il **gruppo a basso rischio** è quasi sempre a stadio basso e LG/G1. Piccole recidive papillare Ta LG/G1 non rappresentano un pericolo immediato per il paziente e la diagnosi precoce non è essenziale per il successo della terapia. Inoltre, il rischio di recidiva dopo 5 anni liberi da malattia è basso. Pertanto, nei tumori a basso rischio, dopo 5 anni del follow-up, si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione della cistoscopia o la sua sostituzione con metodiche meno invasive.
- I pazienti nel **gruppo a rischio intermedio** presentano un rischio di progressione a metà tra il rischio basso e quello alto categorie; pertanto, l'intensità di qualsiasi programma di follow-up potrebbe essere adattata di conseguenza. Gli NMIBC a basso grado e a rischio intermedio possono essere seguiti in sicurezza con una cistoscopia a 3 mesi e, se negativa, con cistoscopie ogni 6 mesi per 2 anni seguite da una annuale fino a 10 anni. A causa della mancanza di dati a supporto della sicurezza di un ridotto schema nel sottogruppo di NMIBC a rischio intermedio HG, il gruppo di esperti raccomanda che questo gruppo venga seguito allo stesso modo degli NMIBC ad alto rischio.
- Nei tumori originariamente del **gruppo ad alto rischio o ad altissimo rischio** trattati in modo conservativo la tempestiva individuazione della muscolo-invasività e la recidiva non muscolo-invasiva HG/G3 è cruciale e la percentuale di tumori trascurati dovrebbe essere la più bassa possibile perché un ritardo nella diagnosi e nella terapia può essere pericoloso per la vita. Pertanto, la migliore strategia di sorveglianza per questi pazienti continuerà a includere cistoscopia e citologia frequenti. La ricorrenza di malattia dopo dieci anni senza tumore non è insolita; pertanto, la strategia di sorveglianza ottimale per questi pazienti include cistoscopia e citologia iniziali frequenti e follow-up per tutta la vita.

La strategia di follow-up deve riflettere il rischio di recidiva extravescicale (uretra prostatica negli uomini e UUT in entrambi i generi). Questo rischio diventa significativo per entrambi i siti nei tumori ad alto rischio, con tassi di tumore a 10 anni nell'UUT variando tra il 2,8% nel CIS e il 25% nei pazienti con NMIBC multiplo e ricorrente ad alto rischio. La citologia urinaria, la cistoscopia e l'URO-TC sono indagini fondamentali per la diagnosi precoce delle recidive extravescicali.

Secondo allo stato attuale delle conoscenze, nessun marcatore urinario può sostituire la cistoscopia durante il follow-up o ridurre la frequenza della cistoscopia in modo routinario.

CLASSE RISCHIO	DI	CITOLOGIA	CISTOSCOPIA	IMAGING	DURATA DEL FOLLOW-UP
LOW		NO	A 3 e 12 mesi Poi annualmente	NO, salvo casi specifici	5 anni
INTERMEDIATE		NO	A 3 mesi Poi ogni 3 mesi per 2 anni Poi annualmente	NO, salvo casi specifici	10 anni

<b>HIGH e VERY HIGH</b>	SI, alla frequenza della cistoscopia	Ogni 3 mesi per 2 anni Poi ogni 6 mesi fino al 5° anno Poi annualmente	TC annuale per 5 anni Poi TC ogni 2 anni fino al 10° anno	Tutta la vita
-------------------------	--------------------------------------	--	--	---------------

## MIBC

Al momento, non esistono dati provenienti da studi prospettici che dimostrino il potenziale beneficio della diagnosi precoce della recidiva e del suo impatto sull'OS.

Ricorrenza locale. La recidiva locale avviene nei tessuti molli del sito chirurgico o nei linfonodi. Dopo la cistectomia esiste una probabilità del 5-15% di recidiva pelvica che di solito si verifica durante i primi 24 mesi, il più delle volte entro 6-18 mesi dall'intervento. Tuttavia, le recidive tardive possono verificarsi fino a 5 anni dopo la RC. Fattori di rischio per recidiva a tale livello sono lo stadio patologico, il coinvolgimento linfonodale e la sua estensione, la positività dei margini positivi, la chemioterapia perioperatoria. Dopo la recidiva pelvica i pazienti generalmente hanno una prognosi sfavorevole; anche con il trattamento, la sopravvivenza mediana varia da 4 a 8 mesi dopo la diagnosi. La terapia può prolungare la sopravvivenza, ma soprattutto fornisce una significativa palliazione dei sintomi. La gestione trimodale generalmente comporta una combinazione di chemioterapia, radioterapia e chirurgia.

Ricorrenza a distanza. La recidiva a distanza si verifica fino al 50% dei pazienti sottoposti a cistectomia per tumore muscoloinvasivo. Come per la recidiva locale, lo stadio patologico e il coinvolgimento linfonodale costituiscono i fattori di rischio. La recidiva sistemica è più comune nei pazienti localmente avanzati malattia (pT3/4), con un rischio compreso tra 32 e 62%, e in pazienti con coinvolgimento dei LN (rischio del 52-70%). Le sedi più probabili di recidiva a distanza sono linfonodi, polmoni, fegato e ossa. Quasi il 90% delle recidive a distanza compare entro i primi 3 anni dopo la cistectomia, principalmente nei primi 2 anni, anche se recidive tardive sono state descritte anche dopo più di 10 anni. La sopravvivenza mediana dei pazienti con malattia progressiva trattati con chemioterapia a base di platino è di 9-26 mesi; tuttavia, una sopravvivenza più lunga (28-33% a 5 anni) è stato segnalato in pazienti con malattia metastatica minima sottoposti a trattamento trimodale comprendente la metastasectomia

Ricorrenza uroteliale. Dopo cistectomia, l'incidenza di nuovi tumori uretrali è stata del 4,4% (1,3-13,7%). Fattori di rischio per ricorrenza uretrale sono tumori maligni che coinvolgono l'uretra prostatica o la prostata (negli uomini) e il collo della vescica (nelle donne). La neovescica ortotopica era associata a un rischio significativamente inferiore di tumori uretrali dopo RC. Esistono dati limitati e poco accordo sul follow-up uretrale, con alcuni autori che raccomandano la sorveglianza routinaria con lavaggio uretrale e citologia urinaria e altri che dubitano della necessità di una sorveglianza uretrale di routine. Tuttavia, esiste un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza negli uomini con recidiva uretrale diagnosticata in modo asintomatico rispetto ai casi sintomatici, quindi il follow-up dell'uretra maschile è indicato nei pazienti a rischio di recidiva uretrale. Il trattamento è influenzato dallo stadio locale e dal grado di presenza uretrale. In caso di CIS uretrale, le instillazioni di BCG hanno tassi di successo dell'83%. Nella malattia invasiva, l'uretrectomia deve essere eseguita se l'uretra è l'unico sito di malattia; in caso di malattia a distanza è indicata la chemioterapia sistemica. La ricorrenza del tratto urinario superiore si verifica nel 4-10% dei casi e rappresenta la sede più comune di recidiva tardiva (a 3 anni dalla cistectomia). L'OS mediana è di 10-55 mesi e il 60-67% dei pazienti muore per malattia metastatica. Una meta-analisi ha rilevato che il 38% delle recidive di UTUC è stato diagnosticato tramite indagini di follow-up, mentre nel restante 62% la diagnosi si basava sui sintomi. La meta-analisi ha concluso che i pazienti con tumore non invasivo hanno il doppio delle probabilità di avere UTUC rispetto ai pazienti con malattia invasiva. La multifocalità aumenta il rischio di recidiva di 3 volte, mentre i margini ureterali o uretrali positivi aumentano il rischio di 7 volte. La nefroureterectomia radicale può prolungare la sopravvivenza

### Timing della sorveglianza

Sebbene basati solo su evidenze di basso livello, sono stati suggeriti alcuni programmi di follow-up guidati dal principio secondo cui le recidive tendono a verificarsi entro i primi anni successivi al trattamento iniziale.

Un programma suggerito da parte del Panel delle Linee Guida dell'EAU comprende una TAC (ogni 6 mesi) fino al 3° anno, seguita da un imaging annuale successivamente. I pazienti con malattia multifocale, NMIBC con CIS o margini ureterali positivi sono a maggior rischio di sviluppo di UTUC, che può svilupparsi tardivamente (> 3 anni); in questi casi, il monitoraggio con la TC è mandatorio.

Il momento esatto in cui interrompere il follow-up non è ben noto e recentemente è stato proposto uno schema adattato al rischio, basato sull'interazione tra rischio di recidiva e fattori sanitari concorrenti che potrebbero portare a raccomandazioni personalizzate e possono aumentare la detection delle recidive. Pazienti anziani e a rischio molto basso (quelli con malattia non muscolo invasiva o pT0 alla cistectomia) hanno un rischio competitivo più elevato di mortalità non dovuta alla malattia rispetto al rischio di mortalità da recidiva. D'altra parte, i pazienti con malattia localmente avanzata o coinvolgimento linfonodale sono a più alto rischio di recidiva per più di 20 anni. Tuttavia, questo modello non è stato validato, non distingue tra carcinoma uroteliale puro da varianti istologiche e non incorpora diversi fattori di rischio legati alla mortalità non dovuta alla malattia. Sottotipi istologici di tumore (inclusi sottotipi uroteliali, sottotipi non uroteliali e sottotipi misti) potrebbero essere associati a un rischio di recidiva maggiore rispetto al carcinoma uroteliale puro. Recentemente, è stato proposto uno schema di follow-up diverso per i pazienti con sottotipi di tumore. In caso di pazienti pT0 con pregresso sottotipo alla TURB o nei soggetti di età compresa tra 60 e 79 anni, il follow-up dovrebbe essere più lungo che nel carcinoma uroteliale puro poiché il rischio di recidiva persiste nel tempo. Così come descritto per il carcinoma uroteliale puro, i pazienti di età > 80 anni con tumore di sottotipo istologico diverso dall'uroteliale puro potrebbero non necessitare di sorveglianza oncologica dato il rischio più elevato di mortalità non-cancro rispetto al rischio di recidiva, mentre ai pazienti di età < 60 anni dovrebbe essere offerta una sorveglianza estesa (> 10 anni) poiché il rischio di recidiva supera quello della mortalità non cancro specifica. Inoltre, dovrebbero essere considerate le implicazioni prognostiche delle diverse sedi di recidiva: le recidive locali e le recidive sistemiche hanno una prognosi sfavorevole e la diagnosi precoce della malattia non influenza la sopravvivenza.

<b>EAU-ESMO consensus statements</b>
Dopo una cistectomia radicale con intento curativo, è necessario un follow-up regolare
Dopo la cistectomia radicale con intento curativo, è raccomandato il follow-up per l'individuazione di secondi tumori uroteliali
Dopo la cistectomia radicale con intento curativo, il follow-up dell'uretra con citologia e/o cistoscopia è raccomandato in pazienti selezionati (ad es. multifocalità, carcinoma in situ e tumore dell'uretra prostatica).
Dopo il trattamento trimodale con intento curativo, si raccomanda il follow-up per l'individuazione di recidive inizialmente 3-4 mesi; poi dopo 3 anni, ogni 6 mesi nella maggior parte dei pazienti
Dopo il trattamento trimodale con intento curativo, è necessaria una regolare valutazione cistoscopica della parete vescicale.
Dopo il trattamento trimodale con intento curativo, l'imaging di follow-up con TC del torace e dell'addome è necessario per valutare una recidiva locale o a distanza.
Nei pazienti con una risposta parziale o completa dopo la chemioterapia per cancro uroteliale metastatico, è necessario un follow-up regolare; gli esami di imaging possono essere eseguiti in base ai segni/sintomi.
Nei pazienti trattati con cistectomia radicale con intento curativo e che presentano una neovescica, la valutazione dell'equilibrio acido-base include misurazioni regolari del pH e terapia sostitutiva con bicarbonato di sodio secondo il valore misurato.
Per rilevare la recidiva dopo cistectomia radicale con intento curativo, è raccomandata la TC del torace e dell'addome fino a 5 anni dopo l'intervento.
I livelli di vitamina B12 devono essere misurati annualmente nel follow-up dei pazienti trattati con cistectomia radicale con intento curativo e derivazione con tratto intestinale

## UTUC

Il follow-up dovrebbe basarsi sulla stratificazione del rischio e sul tipo di trattamento; gli obiettivi del follow-up dopo il trattamento per UTUC sono rilevare tumori ricorrenti o nuovi all'interno dell'urotelio e rilevare metastasi regionali e distanti. La recidiva vescicale non è considerata una recidiva a distanza.

**Dopo RNU per tumore a basso rischio**, il follow-up della vescica dovrebbe adottare il protocollo di follow-up per i tumori a basso rischio: una cistoscopia a 3 mesi dall'intervento, una successiva cistoscopia 9 mesi dopo, poi una volta all'anno per 5 anni. Lo screening per le metastasi durante il follow-up non è obbligatorio. In ragione del basso rischio, l'imaging routinaria per le recidive del tratto superiore controlaterale dovrebbe essere discusso su base individuale.

**Dopo RNU eseguita per tumori ad alto rischio**, è mandatorio un follow-up rigoroso per individuare tumori vescicali metacroni (la cui probabilità aumenta nel tempo), recidive locali e metastasi a distanza. Il rischio di ricorrenza vescicale e di recidiva in altre sedi diminuisce 4 anni dopo la RNU, suggerendo che controlli cistoscopici e TC annuali meno stringenti possano essere applicati dopo tali tempistiche.

**Dopo kidney-sparing surgery per UTUC a basso rischio** in cui non si è verificato alcun successivo upstaging o upgrade dopo l'ureteroscopia di controllo precoce a 6-8 settimane o nel campione istologico da resezione ureterale segmentale, la cistoscopia e la TC devono essere eseguite a 3 e 6 mesi, quindi annualmente per 5 anni; il rischio di recidiva vescicale oltre i 5 anni è limitato (6%).

**Dopo kidney-sparing surgery per UTUC ad alto rischio**, l'indicazione (imperativa vs. non imperativa) influenza il regime di sorveglianza con le conseguenze della recidiva della malattia. Tuttavia, l'UUT ipsilaterale richiede follow-up attento e a lungo termine a causa dell'alto rischio di recidiva della malattia e di progressione successivi alla RNU, anche oltre i 5 anni.

<b>Dopo nefroureterectomia radicale</b>
<b>Tumori a basso rischio</b>
Eseguire la cistoscopia a tre mesi. Se negativo, eseguire la successiva cistoscopia dopo 9 mesi successivamente e poi annualmente, per 5 anni
<b>Tumori ad alto rischio</b>
Eseguire cistoscopia e citologia urinaria a 3 mesi. Se negativo, ripetere il successivo cistoscopia e citologia ogni 3 mesi per un periodo di 2 anni e ogni 6 mesi successivamente fino a 5 anni e poi annualmente.
Eseguire la tomografia computerizzata (TC) urografica e la TC del torace ogni 6 mesi per 2 anni e poi annuale
<b>Dopo chirurgia kidney-sparing</b>
<b>Tumori a basso rischio</b>
Eseguire la cistoscopia e l'urografia TC a 3 e 6 mesi, quindi ogni anno per 5 anni.
Eseguire l'ureteroscopia (URS) a 3 mesi se non è stata eseguita un'ureteroscopia di secondo controllo
<b>Tumori ad alto rischio</b>
Eseguire l'URS e la citologia di secondo controllo in 6 settimane. Se non c'è alcun tumore residuo, seguire una procedura simile principi di follow-up per le malattie ad alto rischio trattate con nefroureterectomia radicale