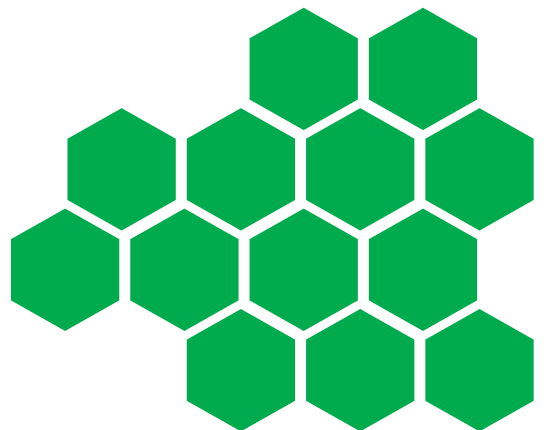


IL FOLLOW UP



Hanno collaborato alla stesura dei capitoli sul follow up:

Per il gruppo di lavoro sul follow up:

Gianmauro Numico (coordinatore)

Stefania Gori

Angela Ribecco

Nicola Silvestris

Antonio Gnoni

Anna Elisabetta Brunetti

Valentina Sini

Graziella Pinotti

Lucia Del Mastro

Fabio Puglisi

Nerina Denaro

Francesca Poggio

Angela Di Napoli

Michela Cinquini

Ivan Moschetti

Valter Torri

Giovanni Pappagallo

I coordinatori, i segretari dei gruppi delle Linee Guida e coloro che hanno collaborato attivamente nella revisione dei testi:

Carmelo Pozzo

Massimo Di Maio

Paolo Bossi

Giulio Metro

Ugo De Giorgi

Antonella Savarese

Pierfranco Conte

Roberto Sabbatini

Alessandra Dondi

Ilaria Proserpio

Carlo Carnaghi

Cinzia Ortega

Si ringrazia per la collaborazione e la grande disponibilità la segreteria dell'AIOM.

Indice

1. Introduzione.....	4
2. Neoplasie della mammella.....	7
3. Tumori dell'esofago e della giunzione gastroesofagea.....	11
4. Neoplasie dello stomaco.....	13
5. Tumori del colon retto.....	15
6. Epatocarcinoma.....	18
7. Carcinoma del pancreas esocrino.....	20
8. Neoplasie del polmone.....	22
9. Tumori del rene.....	26
10. Carcinoma della prostata.....	29
11. Carcinoma della vescica.....	33
12. Tumore del testicolo.....	35
13. Tumori dell'ovaio.....	37
14. Tumori della testa e del collo.....	40
15. Melanoma.....	44
16. Sarcomi dei tessuti molli e GIST.....	47
17. Linfomi.....	49
18. Neoplasie dell'utero: Endometrio e Cervice.....	53
19. Modulistica per la gestione del follo-up.....	58

1. Introduzione

Per follow up oncologico si intende normalmente la sorveglianza dei pazienti che, sottoposti a un trattamento con intento radicale di una neoplasia, sono liberi da malattia, pur mantenendo un rischio di ricaduta, variabile nel tempo e a seconda della patologia. La pratica del follow up è un'attività crescente e la cui importanza è sentita sia dai pazienti, che vivono con sentimenti di speranza e di ansia il succedersi di visite ed accertamenti, che dagli oncologi, che vi dedicano una ingente quantità di risorse.

La sorveglianza clinico-strumentale ha come obiettivo l'anticipazione diagnostica della ricidiva di malattia. Gli assunti che sono considerati impliciti a questa pratica sono i seguenti:

1. Sottoporre un paziente asintomatico ad una serie di visite ed esami di laboratorio e strumentali con cadenza pre-ordinata consente di anticipare la diagnosi di ricidiva rispetto alla comparsa dei sintomi;
2. L'anticipazione diagnostica consente l'effettuazione tempestiva di un trattamento e questo, a sua volta, è più efficace che se fosse iniziato alla comparsa di sintomi.

Purtroppo solo in un limitato numero di condizioni patologiche questi assunti sono stati dimostrati con adeguate prove di efficacia, a causa della carenza di studi clinici controllati o della loro inadeguatezza. Inoltre, mentre questi assunti potrebbero essere plausibili per quanto riguarda le ricadute locali o la malattia oligometastatica, suscettibili di trattamenti a potenziale finalità curativa, molto più dubbia è l'utilità dell'anticipazione diagnostica nel caso della malattia multi-metastatica.

Ci si trova così a sostenere una pratica ad impatto crescente su un sistema sanitario già povero di risorse senza sufficienti elementi per sostenerne l'utilità.

A questo si aggiunge che la sorveglianza clinica è soggetta a problemi di inappropriatezza, duplicazione e ridondanza delle prestazioni, disorganizzazione: sia il percorso intraospedaliero che la transizione dall'ospedale al territorio sono segnati dalla frequente mancanza di comunicazione e dall'assenza di percorsi condivisi.

Infine, se da una parte il follow up è soggetto ad una tendenza alla iper-medicalizzazione dei pazienti, dall'altra si sottovalutano i significati di sorveglianza delle tossicità tardive dei trattamenti, di diagnosi precoce di secondi tumori, di accompagnamento dei percorsi di riabilitazione, di correzione di stili di vita disfunzionali, di assicurazione e supporto. L'insieme di queste funzioni viene riconosciuta come *“survivorship care”*.

AIOM da tempo persegue l'obiettivo di dare strumenti utili al lavoro dell'oncologo e al tempo stesso informazioni corrette ai pazienti, che vadano nella direzione di una maggiore attenzione alle problematiche delle persone guarite dal tumore e di una maggiore appropriatezza nell'utilizzo delle risorse. Fin dal 2012 è stato suggerito lo strumento dei *“moduli di programmazione del follow up”*, molto simili ai *“Survivorship Care Plan”* raccomandati anche dall'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) come modalità di esplicitazione per gli operatori sanitari e per il paziente relativamente alle procedure da seguire e come strumento per la definizione delle attività e delle responsabilità assistenziali.

Nell'edizione 2014 delle Linee Guida si è deciso di rivedere i contenuti dei paragrafi riferiti al follow up di ognuna delle linee guida di patologia, in modo da garantire il maggior grado di omogeneità possibile.

Nella revisione delle raccomandazioni si è seguito uno schema uniforme consistente nelle seguenti 10 domande:

1. Sono disponibili dati relativi al miglioramento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a follow up e all'anticipazione del trattamento della ripresa di malattia?
2. Su quali evidenze sono basate le indicazioni relative agli accertamenti da eseguire?
3. Su quali evidenze sono basate le indicazioni relative alla frequenza delle visite di controllo?
4. Sono chiaramente indicati gli esami da eseguire routinariamente e sono esclusi gli esami da eseguire in caso di sospetto clinico di ripresa di malattia?
5. Se disponibile in letteratura, è prevista una distinzione delle procedure di follow up a seconda degli stadi o della caratterizzazione istologica/molecolare della neoplasia?
6. Sono raccomandate procedure per la sorveglianza delle tossicità tardive dei trattamenti?
7. E' raccomandata, se considerata utile, l'adozione di stili di vita corretti? Sono raccomandate procedure per la sorveglianza dei secondi tumori?
8. E' descritta una modalità alternativa di follow up per i pazienti anziani e/o fragili?
9. Sono suggeriti i ruoli dei diversi attori nel follow up e in particolare è descritto il ruolo del Medico di Medicina Generale?
10. Sono descritti i tempi e in particolare è suggerita l'interruzione del follow up specialistico?

La risposta a queste domande, e quindi la revisione dei contenuti delle raccomandazioni, è stata condotta utilizzando alcuni criteri di valutazione, che sono stati condivisi prima della revisione:

1. Si intende per follow up oncologico la sorveglianza dei pazienti sottoposti ad un trattamento radicale e che non presentano sintomi riferibili a ripresa di malattia. Le procedure di follow up vanno quindi rigorosamente distinte da quelle che si rendono utili in caso di sintomi o segni di allarme.
2. In assenza di evidenza circa l'utilità di una procedura tale procedura non va suggerita o comunque, tra diverse alternative, va raccomandata quella a minor costo. Il principio di contenimento delle risorse va applicato anche alla frequenza delle visite.
3. La visita di follow up, oltre alla diagnosi precoce della ripresa di malattia, ha altri importanti significati clinici che vanno presi in considerazione (dal "follow up" al "survivorship care"). In particolare devono essere valutati i seguenti rischi:
 - a. Tossicità tardive dei trattamenti eseguiti o di trattamenti cronici;
 - b. Conseguenze tardive della malattia oncologica;
 - c. Secondi tumori.
4. La presenza di una neoplasia maligna comporta una domanda di salute che non si esaurisce nel tempo. Sebbene siano possibili altre soluzioni organizzative, si stabilisce di utilizzare uno schema "sequenziale", in cui, a una fase "specialistica" fa seguito la fase territoriale del follow up. Il confine temporale delle due fasi è spesso arbitrario ma andrebbe suggerito sulla base dell'andamento del rischio di ripresa di malattia.
5. L'assenza di evidenze forti circa le procedure di follow up fa sì che sia necessario in molti casi esprimere raccomandazioni basate sul parere degli esperti e su un consenso. L'espressione della raccomandazione è in ogni caso rilevante per le implicazioni cliniche, organizzative e medico-legali.

Il lavoro è stato condotto dai componenti del Tavolo di Lavoro sul follow up in collaborazione con i referenti indicati dai coordinatori di ognuna delle Linee Guida di patologia. Il risultato è una profonda revisione dei contenuti delle raccomandazioni che sono quindi modificate rispetto alle precedenti edizioni. E' un lavoro che non si può considerare concluso e che richiederà uno sforzo continuo di aggiornamento e miglioramento. La ragione è che la frequente povertà delle evidenze a

favore delle procedure indicate lascia alla sensibilità individuale e alla cultura oncologica complessiva la libertà di evolversi.

Soprattutto lascia uno spazio rilevante ad un processo di integrazione con gli altri specialisti coinvolti nel follow up e con la medicina territoriale, che sarà sempre di più interlocutore necessario per una reale continuità assistenziale.

Abbiamo deciso di raccogliere le raccomandazioni in un volume separato dalle Linee Guida perché abbia una utilità pratica e possa essere utilizzato anche per una rapida consultazione.

Il Volume contiene le seguenti parti:

- Il testo delle raccomandazioni. I testi, nella maggior parte dei casi, sono identici a quelli presenti nel contesto delle singole linee guida. Abbiamo deciso di eliminare la bibliografia per rendere più agevole la lettura.
- Le tabelle sinottiche, che includono anche il tipo di evidenza (espresso o in termini di “qualità” dell’evidenza secondo il metodo SIGN o in termini di livello di evidenza derivato dall’analisi degli studi disponibili) insieme alla forza della raccomandazione emersa dalla discussione;
- Un modello di “modulo di programmazione del follow up” che può essere utilizzato come schema di base per la costruzione di moduli personalizzati;
- Un modello di lettera indirizzata al paziente, intesa come illustrazione dei significati del follow up da condividere all’inizio del percorso;
- Un modello di lettera indirizzata al Medico di Assistenza Primaria, che vuole chiarire i ruoli rispettivi e indicare la necessità di un coinvolgimento diretto anche successivo alla fase specialistica del follow up.

Consegniamo quindi agli oncologi italiani questo lavoro, che speriamo possa avere il significato di alimentare una riflessione continua e contribuisca a migliorare la qualità del follow up oncologico. Speriamo soprattutto possa essere di aiuto per orientare in modo più appropriato ed efficace i pazienti con una storia di tumore.

Carmine Pinto, Milano dicembre 2014

2. Neoplasie della mammella

Allo stato attuale non esiste alcuna evidenza che supporti la prescrizione routinaria degli esami sottoindicati nel follow-up del carcinoma mammario:

- Esame emocritometrico e profilo biochimico;
- Rx torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica;
- Marcatori tumorali.

Tali conclusioni sono state riportate da linee guida internazionali e si basano sui risultati di studi randomizzati che, tuttavia, risalgono ad anni in cui le opzioni diagnostico-terapeutiche e le informazioni sulla biologia tumorale erano più limitate.

L'obiettivo principale della sorveglianza dopo il trattamento primario del carcinoma mammario è il riconoscimento precoce di recidive di malattia potenzialmente suscettibili di trattamento con intento radicale. Inoltre, durante le visite di controllo, assume particolare importanza il monitoraggio, la gestione degli effetti collaterali della terapia e la sorveglianza per il rischio aumentato di secondi tumori.

Dall'analisi dei dati della letteratura emerge che il rischio di recidiva di malattia è più elevato nei primi 5 anni dopo la diagnosi. Tuttavia, una metanalisi recente dimostra come il tasso di mortalità tra le donne con carcinoma mammario che esprime i recettori per gli estrogeni (ER) trattate con tamoxifene per 5 anni sia di circa il 24% a 15 anni contro l'8% a 5 anni. Inoltre, è sempre maggiore l'evidenza che il pattern di recidiva varia in funzione delle caratteristiche biologiche della patologia e del trattamento effettuato. In altri termini, gli hazard rates di ricaduta differiscono tra i diversi immunofenotipi ai quali corrisponde un beneficio terapeutico distinto.

Le linee guida internazionali suggeriscono di eseguire una visita medica ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni dopo la diagnosi, ogni 6-12 mesi per i 2 anni seguenti e, successivamente, una visita annuale. Va comunque sottolineato come questa tempistica sia arbitraria, non essendo supportata da studi clinici disegnati *ad hoc*. Hortobagyi, in un editoriale del 2001, poneva l'accento sulle pazienti con patologia oligometastatica, rilevando come molto spesso possano andare in contro a un'efficace terapia di salvataggio. Ne conseguirebbe la necessità di identificare modelli prognostici validati, in grado di selezionare un gruppo ristretto di pazienti per le quali sia indicato un follow-up più intensivo, al fine di poter intervenire con un intento di guarigione sulle metastasi individuate precocemente. Un'accurata visita medica con una dettagliata raccolta anamnestica, associata alla mammografia annuale, rimangono i cardini di quello che attualmente viene considerato un follow-up ottimale.

La prima mammografia di controllo viene consigliata non prima di 6 mesi dal completamento del trattamento radioterapico sul parenchima mammario residuo e, quindi, circa 9-12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Successivamente, è raccomandato ripeterla annualmente.

Non si dispone di dati in merito all'età alla quale sospendere il controllo mammografico, al contrario è noto come nelle donne più anziane l'indagine risulti essere altamente sensibile. Pertanto, la decisione di sospendere i controlli annuali dovrebbe essere individualizzata per ogni paziente e pesata in relazione alla qualità e all'aspettativa di vita.

L'utilizzo routinario della risonanza magnetica mammaria è consigliato nelle donne portatrici di mutazione a livello dei geni BRCA1/2, per le quali è notevolmente aumentato il rischio di sviluppare un secondo carcinoma sia ispilaterale che contro laterale.

Una valutazione ginecologica periodica è suggerita per tutte le donne. Nelle pazienti sottoposte a trattamento antiormonale quinquennale con inibitori delle aromatasi (AIs), soprattutto se di età inferiore ai 60 anni, dovrebbero essere indagati i livelli basali di FSH, LH e 17-beta-estradiolo.

Inoltre, nelle pazienti in post-menopausa, o in quelle in pre-menopausa ma con fattori di rischio per l'osteoporosi, può essere indicata una densitometria ossea (MOC-DEXA) per valutare la mineralizzazione dell'osso all'inizio del trattamento.

Due importanti studi condotti su un totale di 2.563 donne non hanno dimostrato alcun vantaggio in sopravvivenza nell'utilizzo routinario di scintigrafia ossea, ecografia epatica, radiografia del torace ed esami di laboratorio rispetto alle sole visite cliniche regolari.

Anche se potenzialmente fornisce un metodo più specifico per l'individuazione di metastasi polmonari asintomatiche di quanto non faccia la radiografia del torace, pochi studi retrospettivi hanno valutato l'utilità della tomografia computerizzata (TC) del torace di routine durante la sorveglianza post-trattamento. Al contrario, un'analisi retrospettiva condotta su 250 pazienti con carcinoma mammario in fase precoce evidenzia la scarsa utilità di questa indagine in fase di follow-up. Infatti, delle 10 pazienti che hanno sviluppato malattia metastatica (il 4% del totale), solo in due casi (pari a 0,8%) la malattia è stata diagnosticata grazie alla radiografia del torace e nessuno tramite la TC del torace. Di conseguenza, né la radiografia né la TC del torace trovano un ruolo tra le procedure diagnostiche da raccomandare nel follow-up.

Le metastasi ossee sono solitamente diagnosticate a seguito di sintomatologia algica e questo è vero anche in pazienti sottoposte a follow-up con scintigrafia ossea periodica. Inoltre, non vi è alcuna prova che l'evidenza di lesioni secondarie ossee asintomatiche determini un vantaggio in termini di prognosi.

Pertanto, né la scintigrafia ossea né l'analisi routinaria dei livelli sierici di fosfatasi alcalina sono raccomandate routinariamente nel follow-up.

Per motivi analoghi, né l'ecografia epatica né la TC dell'addome sono raccomandate di routine in fase di follow-up.

In particolare, uno studio randomizzato italiano ha dimostrato che le strategie di sorveglianza intensiva che comprendano l'ecografia epatica non forniscono alcun beneficio in termini di sopravvivenza o di qualità della vita.

Fra le analisi di laboratorio, il monitoraggio degli indici di funzionalità epatica non è raccomandato a causa della scarsa specificità: studi risalenti agli anni ottanta indicano come un'alterazione laboratoristica occasionale si possa riscontrare nel 60-80% delle donne senza metastasi epatiche. Inoltre, la misurazione seriatà degli indici di funzionalità epatica è sconsigliata in assenza di altri segni o sintomi che facciano ipotizzare la presenza di metastasi a distanza. Infatti, non è stato dimostrato alcun beneficio in sopravvivenza in studi clinici randomizzati.

Fra i marcatori sierici la cui concentrazione plasmatica correla con l'aumento del carico di malattia, i più studiati sono l'antigene carcinoembrionario (CEA) ed il CA 15.3.

Questi marcatori biochimici sono potenzialmente più sensibili delle immagini radiologiche per individuare una recidiva precoce di malattia. Coerentemente con questo concetto, l'analisi combinata di più studi clinici separati, che coinvolgono complessivamente oltre 9000 pazienti, dimostra come un aumento di tali marcatori possa effettivamente documentare precocemente una ripresa di malattia.

Tuttavia, esistono diverse argomentazioni valide per sconsigliare l'utilizzo routinario dei marcatori tumorali sierici durante la fase di follow-up attivo: in primo luogo la limitata specificità e sensibilità; in secondo luogo, l'assenza di studi clinici prospettici randomizzati che dimostrino una relazione tra anticipazione diagnostica e prognosi.

Le linee guida ASCO suggeriscono che se una paziente con tumore mammario in fase precoce desidera proseguire la sorveglianza esclusivamente presso il proprio Medico di Medicina Generale (MMG), la presa in carico può avvenire circa un anno dopo la diagnosi. In questi casi, sia la paziente che il MMG devono essere informati in merito al più appropriato programma di follow-up. A supporto di questa strategia, uno studio randomizzato condotto in Canada nel 2006 su 968 donne, dimostra come per le pazienti affette da carcinoma mammario il follow-up possa essere offerto dal MMG, senza ripercussioni negative né sulla sopravvivenza globale né sulla qualità della vita. Nella realtà italiana, un modello condiviso che integri sia gli specialisti oncologi che i MMG per l'assistenza in corso di follow-up potrebbe fornire una buona aderenza alle linee guida. Tuttavia, attualmente mancano le prove a sostegno di tale strategia.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Sono consigliati anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6-12 mesi nei successivi 2 anni e poi ogni anno.	1++	Positiva forte
Mammografia	È consigliabile una mammografia ad un anno dopo la mammografia che ha diagnosticato la neoplasia (nelle donne sottoposte a chirurgia conservativa, una mammografia dopo almeno 6 mesi dalla fine della radioterapia), poi una volta all'anno.	3	Positiva forte
Auto-esame della mammella	Questa procedura non sostituisce la mammografia. Pur in assenza di dati, viene consigliato autoesame della mammella mensilmente.	4	Positiva debole
Controllo ginecologico	E' consigliabile eseguire visita, ecografia ginecologica e Pap-test regolarmente.	4	Positiva debole
	Nel caso di assunzione di tamoxifene è necessario riferire al medico ogni episodio di "sanguinamento" vaginale.		
Consulto genetico	Riferire al medico la presenza in famiglia di altri casi di neoplasia: il consulto genetico può permettere l'eventuale identificazione di eventuali e rare forme di carcinoma mammario	1++	Positiva forte

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
In caso di assunzione di inibitori dell'enzima aromatasi	- Nel caso di assunzione di inibitori dell'aromatasi è aumentato il rischio di ipercolesterolemia.	4	Positiva forte
	E' consigliabile un controllo annuale dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi.		
	- Nel caso di assunzione di inibitori dell'aromatasi è aumentato il rischio di fratture ossee.	4	Positiva forte
	E' consigliabile un controllo della densitometria ossea basale: in caso di osteopenia/osteoporosi trattamento specifico e monitoraggio periodico della densità minerale ossea.		
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": RMN della mammella; TC encefalo-torace-addome; TC-PET con FdG; esami del sangue; radiografia del torace; ecografia addominale, scintigrafia ossea; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3, CA 125 ecc.)	1++	Positiva forte

3. Tumori dell'esofago e della giunzione gastroesofagea

Malgrado sia opinione comune che un regolare follow-up possa giocare un ruolo fondamentale nell'individuare precocemente la ricaduta locale o a distanza, ad oggi mancano studi randomizzati controllati nel carcinoma dell'esofago e della giunzione gastroesofagea che possano indicare il follow-up appropriato dei pazienti dopo resezione chirurgica o dopo trattamento CT/RT definitivo. Idealmente, in una patologia così complessa, il follow-up dovrebbe essere coordinato da un team multidisciplinare che coinvolga chirurgo, oncologo medico, radioterapista, otorinolaringoiatra e nutrizionista.

In realtà, ad eccezione dei pazienti che possono essere candidati a chirurgia di salvataggio dopo CT/RT definitiva, non vi è evidenza che un regolare follow-up possa influenzare la sopravvivenza.

Il tasso di recidiva post-resezione raggiunge ~80% dei pazienti operati, di cui la maggior parte recidiva nei primi due anni: il follow up dovrebbe essere più intensivo nei pazienti sottoposti a resezione endoscopica (Tis-T1 N0) o a CT/RT definitiva rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia primaria, associata o meno a trattamento perioperatorio; tuttavia, non sono disponibili studi randomizzati di confronto tra diverse strategie di follow up.

Linee Guida per il trattamento dei tumori dell'esofago (*SIGN 2006, ESMO 2013, NCCN 2013*) riportano la mancanza di significativo impatto sulla sopravvivenza dei pazienti utilizzando un regolare follow-up di *imaging*, (TC, EGDS o Rx baritato vie digestive superiori). Tali Linee Guida propongono che il follow-up clinico e strumentale sia maggiormente indirizzato al controllo della sintomatologia soggettiva, allo stato nutrizionale, alla natura degli eventuali disturbi di transito èpostattinici o da recidiva (**Livello di evidenza 4**).

Una revisione della letteratura ha mostrato una incidenza di secondi tumori sia per l'istotipo squamoso che per l'adenocarcinoma variabile tra 8.3-27.1%. E' opinione degli autori prevedere anche visite di screening quali la visita otorinolaringoiatra o l'effettuazione di indagini radiologiche del torace allo scopo di prevenire l'insorgenza di seconde neoplasie, solitamente tumori testa-collo e polmonari (**Livello di evidenza 4**).

Per quel che riguarda la frequenza dei controlli, le Linee Guida NCCN propongono visita medica ogni 4-6 mesi nei primi 2 anni, ogni 6-12 mesi nei successivi 3, quindi annualmente. Molti centri suggeriscono una prima visita entro 4-6 settimane dal trattamento chirurgico per valutare eventuali complicanze e stato nutrizionale, quindi visita medica ad intervalli di 3-4 mesi per il primo anno, ogni sei mesi al secondo anno, quindi annualmente. Per il sottotipo squamoso, la recidiva locale metacrona si attesta sul 10-15%, anche diversi anni dopo la resezione, perciò c'è indicazione ad un follow-up prolungato. Inoltre, vista l'incidenza di secondi tumori (~ 20%), è utile suggerire l'astensione da fumo e alcool e l'adozione di stili di vita salutari.

Il follow-up dovrebbe rappresentare un efficace strumento di controllo delle complicanze post-chirurgia o CT/RT, dello stato nutrizionale ed un supporto psicosociale per il paziente.

Per quanto riguarda la durata del follow-up specialistico, in considerazione dell'alta percentuale di recidiva nei primi anni, si ritiene che possa essere limitato ai primi 5 anni.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Nella pratica clinica quotidiana è consigliabile che tutti i pazienti sottoposti a esofagectomia o chemioradioterapia esclusiva seguano un programma di controlli in follow-up.	Positiva forte
D	In attesa di precise indicazioni, potrebbero essere proposti controlli clinici ogni 4-6 mesi per 2 anni, quindi ogni 6-12 mesi x 3 anni, quindi annualmente.	Positiva debole
D	Per quanto riguarda gli esami strumentali in follow-up (principalmente endoscopia digestiva, TC) è ragionevole riservarne una maggior intensità ai pazienti sintomatici e/o ad alto rischio di ripresa locale o a distanza.	Positiva debole

4. Neoplasie dello stomaco

Circa il 40-60% dei pazienti trattati chirurgicamente svilupperà una recidiva e nell'80% accadrà entro i primi due anni. Le recidive loco regionali si presentano nel 20-30% dei casi, mentre il fegato e peritoneo sono gli organi a distanza che più frequentemente presentano un ripresa. Viene riportato in letteratura che il tipo istologico (intestinale o diffuso secondo la classificazione di Lauren), l'entità dell'interessamento linfonodale possano in parte predire le possibili sedi di ripresa. In particolare il carcinoma di tipo diffuso presenta più frequentemente ripresa peritoneale, mentre quello di tipo intestinale metastatizza più frequentemente a livello epatico (**Livello di evidenza 3**) (**Livello di evidenza 4**).

I markers e le indagini strumentali possono anticipare di qualche mese l'insorgenza dei sintomi ma questo non comporta una ricaduta positiva sulla sopravvivenza. Ad oggi mancano studi randomizzati controllati nel carcinoma gastrico che possano indicare il follow up appropriato dei pazienti dopo resezione chirurgica o dopo trattamento (**Livello di evidenza 3**) (**Livello di evidenza 4**).

I principali obiettivi di una strategia di follow up sono la diagnosi precoce di recidive anastomotiche che possono essere curate chirurgicamente, la valutazione di anomalie che riguardano lo stato nutrizionale (anemia, dumping syndrome) o individuazione di segni clinici legati alla recidiva.

Vista la mancanza di un significativo impatto sulla sopravvivenza dei pazienti utilizzando un regolare follow up di imaging, le linee guida internazionali propongono un follow up clinico, costituito dai soli parametri ematochimici e markers, lasciando le indagini strumentali in relazione alla sintomatologia riferita dal paziente. In caso di sospetto clinico di recidiva, la TC sembra avere maggiore sensibilità degli esami ecografici (**Livello di evidenza 3**).

Potrebbe essere suggerito lo schema seguente:

- Ogni 3-4 mesi per i primi due anni (0-2 anni): visita clinica incluso il peso, esami ematochimici (livelli di emoglobina, sideremia, funzionalità renale ed epatica) e strumentali da eseguire su necessità clinica a giudizio del medico;
- Ogni 6 mesi nei successivi tre anni (3-5 anni): visita clinica incluso il peso, esami ematochimici (livelli di emoglobina, sideremia, funzionalità renale ed epatica) e strumentali da eseguire su necessità clinica a giudizio del medico;
- La EGDS appare utile in particolare in caso di gastrectomia subtotale per la ricerca di recidive locali o cancro su moncone; potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni.

Pur non essendoci dati pubblicati, si ritiene accettabile che dopo 5 anni di follow up specialistico la sorveglianza possa essere proseguita annualmente dal medico di medicina generale.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Visita clinica, incluso il peso, ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni	4	Positiva forte
Esami ematochimici (Hb, sideremia, funzionalità epatica e renale, CEA)	Ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni	4	Positiva debole
TAC Torace-addome	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva	2	Positiva forte
EGDS	La EGDS potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni.	4	Positiva debole
Gestione delle complicanze	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia e dumping syndrome). Controllo della tossicità renale tardiva nei pazienti sottoposti anche a radioterapia	4	Positiva forte
Interruzione del FU	Interruzione del follow-up specialistico dopo cinque anni.	4	Positiva forte
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono “sconsigliati”: TC-PET con fdG; scintigrafia ossea	4	Positiva forte

5. Tumori del colon retto

L'obiettivo di un percorso di follow-up post-trattamento ha la finalità di individuare una ricaduta di malattia potenzialmente resecabile, identificare seconde neoplasie e rilevare le possibili sequele delle cure ricevute.

Circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia e il 95% entro i 5 anni.

L'opportunità di utilizzare un sistema "intensivo" di follow-up è emersa da alcuni studi e supportata da 3 meta-analisi. Sebbene i singoli studi randomizzati non abbiano mai evidenziato un beneficio del follow-up sulla sopravvivenza va sottolineato come tali non solo siano sottodimensionati dal punto di vista statistico ma soprattutto risultano essere antecedenti alla disponibilità di trattamenti efficaci quali LOHP e CPT-11, nonché svoltisi in assenza di una attività multidisciplinare che può consentire il recupero ad intervento chirurgico di lesioni metastatiche. Attualmente sono in corso due grossi studi randomizzati i cui risultati dovrebbero rendersi disponibili a breve. Negli ultimi anni sono però state pubblicate 4 meta-analisi che dimostrano il beneficio di un follow-up intensivo in termini di sopravvivenza con una riduzione del rischio di morte del 20-33% ed un beneficio assoluto a 5 anni del 7-13% (**Livello di evidenza 1++**). Per le neoplasie in stadio I, visto il rischio di ricaduta estremamente limitato è ragionevole attuare una sorveglianza con soli esami endoscopici. A causa della eterogeneità degli studi, non è possibile definire con certezza né la tipologia di esami da effettuare né la frequenza né la durata del follow-up stesso. Poiché una recente analisi di outcome in oltre 20.000 pazienti evidenzia come la maggior parte delle recidive avvenga nei primi 3 anni, appare ragionevole proporre un follow-up più intenso nei primi anni dopo l'intervento chirurgico (**Livello di evidenza 1+**). Un recente studio randomizzato condotto su 1202 pazienti conferma che l'utilizzo di un follow-up intensivo utilizzando TC e/o CEA incrementa la percentuale di pazienti che vengono sottoposti a chirurgia delle metastasi con intento curativo. Lo stesso studio evidenzia che il follow-up intensivo offre solo un piccolo vantaggio di sopravvivenza globale rispetto ad una strategia minimalista (esami attuati alla comparsa dei sintomi) (**Livello di evidenza 1+**).

Al momento non vi sono chiare evidenze sull'utilità del follow-up dopo resezione di metastasi epatiche o polmonari con intento curativo. Da una recente ampia analisi retrospettiva condotta sui dati del database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) non emergono chiare indicazioni in merito a frequenza e tipologia di indagini da utilizzare (**Livello di evidenza 2++**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il follow-up nel carcinoma coloretale comporta un beneficio in termini di sopravvivenza.	Positiva forte
D*	ESAME CLINICO: ogni 4-6 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono evidenze che indichino l'utilità del monitoraggio degli enzimi epatici né di altri esami ematochimici (ad eccezione del CEA).	Positiva forte
D*	Se CEA elevato alla diagnosi ripetere dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	CEA: ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma.	Positiva forte
D*	COLONSCOPIA: nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-12 mesi dall'intervento.	Positiva forte
D*	COLONSCOPIA: nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l'età.	Positiva forte
D*	SIGMOIDOSCOPIA: nel carcinoma del retto vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni.	Positiva debole
D*	TAC TORACE e ADDOME SUPERIORE con contrasto: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici.	Positiva debole
D*	Dopo il III anno può essere consigliabile un'ecografia dell'addome e un'Rx del torace da eseguire una volta l'anno fino al V anno. Eventuali approfondimenti diagnostici da valutare secondo giudizio clinico.	Positiva debole
D*	Per i pazienti in Stadio I, visto il rischio estremamente limitato di ricaduta può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda soli esami endoscopici in accordo a quanto sopra specificato.	Positiva debole
D*	Nei pazienti sottoposti a metastasectomia TAC TORACE ADDOME con mezzo di contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.	Positiva debole
D*	TAC o RMN PELVICA: ogni 6-12 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Rx TORACE: non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame.	Negativa debole
D*	PET FDG: non vi è indicazione all'uso routinario di tali esami.	Negativa forte

*Opinione del panel

L'esecuzione di una FDG-PET può essere indicata, ove possibile, in caso di sospetto clinico di recidiva/ripresa di malattia con "imaging negativo o dubbio" e in caso di incremento progressivo dei marcatori (CEA e/o Ca 19.9) non altrimenti giustificabile.

6. Epatocarcinoma

Il vantaggio di un trattamento precoce delle riprese di malattia, nella fase asintomatica, rispetto ad un trattamento avviato a comparsa di sintomi *non è dimostrato da studi randomizzati*. Tuttavia, i dati provenienti da piccole esperienze istituzionali dimostrano un vantaggio in sopravvivenza nei pz suscettibili di trattamenti radicali (trapianto, resezione, ablazione) alla recidiva di malattia, in relazione alla possibilità di trattare radicalmente la malattia quando diagnosticata in una fase precoce. Tuttavia, recentemente Hyder et al (*J Gastrointest Surg.* 2013), mediante analisi retrospettiva su 1467 pz sottoposti a terapia locoregionale (no trapianto), non hanno osservato alcun vantaggio in OS da un follow up intensivo (una TAC/anno vs due TAC/anno). Pertanto, malgrado sia opinione comune che un regolare follow-up possa giocare un ruolo fondamentale nell'individuare precocemente la ricaduta locale o a distanza, ad oggi mancano studi randomizzati controllati nell'epatocarcinoma che possano indicare il follow-up appropriato dei pazienti dopo resezione chirurgica, trapianto o trattamento ablativo. Idealmente, in una patologia così complessa, il follow-up dovrebbe essere coordinato da un team multidisciplinare che coinvolga chirurgo, oncologo medico, epatologo e radiologo interventista.

Le Linee Guida per il trattamento dell'epatocarcinoma (*AASLD 2011; ESMO 2012; NCCN 2014*) propongono che il follow-up clinico e strumentale sia intensificato nei primi due anni, quindi semestrale (*Livello di evidenza 3, ESMO 2012*). Le linee guida NCCN suggeriscono, inoltre, il dosaggio dell'AFP se elevata alla diagnosi ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni, ogni 6-12 mesi successivamente. Poiché nella maggior parte dei casi l'HCC insorge in pazienti cirrotici ed essendo il fegato cirrotico un fattore di rischio per l'HCC, non si prevede l'interruzione del follow-up.

E' stato rilevato che i pz sottoposti a trapianto allogenico hanno, in confronto con la popolazione sana di pari età e sesso, un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, di *bone disease* e di secondi tumori. Il riconoscimento precoce e il trattamento dei fattori di rischio modificabili, in particolare ipertensione (presente fino al 77%), diabete (in fino al 22%), obesità (fino al 40%), insufficienza renale (fino al 50%), e iperlipidemia (fino al 66%) sono necessari per mantenere la il prolungamento della sopravvivenza. Pertanto, la visita di follow up dovrebbe provvedere ad informare i pazienti circa le possibili comorbidità *in itinere*, allo scopo di migliorare in toto la qualità della vita.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi successivamente (<i>C. Verslype, Ann Oncol 2012</i>)	3	Positiva forte
Ecografia epatica con mdc, TAC addome o RMN addome con mdc	TAC o RMN ogni 6 mesi (<i>C. Verslype, AnnOncol 2012</i>). Ecografia con mdc da intervallare a 3 mesi dalla TAC/RMN	3	Positiva forte
Sorveglianza per lo screening di secondi tumori	E' opinione degli autori l'effettuazione regolare di visite/imaging di screening per la prevenzione di secondi tumori (<i>Mells G, SeminLiverDis 2009</i>)	4	Positiva debole
Gestione delle complicanze	E' indicato un attento monitoraggio dei fattori di rischio modificabili, in particolare ipertensione, diabete, obesità, insufficienza renale e iperlipidemia (<i>Mells G, SeminLiverDis 2009</i>)	4	Positiva debole
Interruzione del FU	Non si prevede l'interruzione del follow-up.	4	Positiva forte
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": prelievo per ematochimici; determinazione dei marcatori tumorali (AFP, Ca 19.9); TC-PET con fdG; scintigrafia ossea, radiografia del torace	4	Positiva forte

7. Carcinoma del pancreas esocrino

Ad oggi non è chiaro se la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico trattati con chirurgia radicale possano essere migliorate dal follow up e della diagnosi precoce di recidiva, con conseguente eterogeneità osservata nella pratica clinica da alcuni autori in relazione alla tempistica delle visite cliniche e alla prescrizione degli esami TAC. L'assenza di significative evidenze in letteratura è peraltro espressa dalle differenti proposte di follow up riportate nelle linee guida internazionali. Uno studio prospettico italiano ha valutato sia le complicanze post-chirurgiche che il FU dei pazienti resecati con patologia maligna pancreaticata; le rilevazioni sono state fatte semestralmente. Lo studio ha dimostrato una riduzione della QoL prima dell'intervento mentre i pazienti che sopravvivono hanno una QoL che migliora nei 2 anni dopo chirurgia.

Quali sono i dati della letteratura oggi disponibili che indicano come la sopravvivenza di questi pazienti possa essere migliorata dall'anticipazione diagnostica della recidiva asintomatica attraverso il follow up?

In un ampio studio retrospettivo (2217 pazienti), condotto quando non erano disponibili trattamenti oncologici attivi ed efficaci per la malattia metastatica, Witkowski et al. non hanno osservato alcun vantaggio in termini di miglioramento della sopravvivenza correlato al follow up clinico ed alla esecuzione di un esame TAC eseguito con cadenza annuale. Un risultato differente è stato riportato in uno studio più recente condotto su una casistica molto più piccola (77 pazienti) da Heye et al. Infatti, gli autori hanno osservato un vantaggio in termini di sopravvivenza associato ad una diagnosi precoce di recidiva ed alla conseguente possibilità di attuare, in casi selezionati, trattamenti chirurgici potenzialmente curativi delle sedi metastatiche.

Un'altra delle domande cruciali è rappresentata dal momento in cui eseguire un esame TAC: ad intervalli regolari oppure alla comparsa dei sintomi?

Nordby et al. hanno cercato di rispondere a questa domanda conducendo uno studio retrospettivo su 164 pazienti sottoposti a pancreatectomia ed ad un follow up con TAC torace-addome-pelvi ogni 6 mesi oppure alla comparsa dei sintomi. Il primo dato che è emerso è rappresentato dal fatto che circa i 3/4 dei pazienti asintomatici hanno ricevuto un trattamento oncologico rispetto a solo 1/3 dei pazienti sintomatici. Inoltre, gli autori hanno osservato una differenza significativa in termini di tempo mediano alla recidiva tra i pazienti asintomatici (12 mesi) e sintomatici (7 mesi). Questa differenza è stata mantenuta nella sopravvivenza mediana post-recidiva (10 mesi versus 4 mesi, $p < 0.00001$). Analoghi risultati sono stati osservati da alcuni ricercatori del MD Anderson Center secondo i quali il follow up mediante TAC potrebbe identificare i pazienti con buon PS e biologia favorevole che presentano una maggiore probabilità di beneficiare di trattamenti oncologici specifici. Gli stessi autori hanno costruito un modello di Markov per confrontare il rapporto costo-efficacia delle seguenti 5 strategie di sorveglianza post-chirurgica: 1) visita ed indagini radiologiche solo a comparsa dei sintomi, 2-3) esame clinico e determinazione del CA 19.9 ogni 3 o 6 mesi, 4-5) esame clinico e TAC addome-pelvi + Rx torace ogni 3 o 6 mesi. I risultati di questo studio hanno indicato come l'esame clinico e la valutazione del marcatore ogni 6 mesi si sia associata ad una sopravvivenza assoluta di 32.8 mesi (rispetto ai 24.6 mesi in assenza di follow up). Una strategia di follow up più intensiva ha comportato un aumento del rapporto costo-efficacia in assenza di un significativo beneficio clinico.

Alcuni autori hanno proposto di definire la strategia di un follow up individualizzata sulla base della stima del rischio di recidiva e sulla probabilità di ottenere un beneficio dalla terapia della recidiva. Hartwig et al. hanno stratificato i pazienti trattati chirurgicamente in 4 gruppi di rischio sulla base delle caratteristiche del soggetto, del tumore e del tipo di resezione con una variabilità di

sopravvivenza a 5 anni compresa tra lo 0% ed il 54.5%. Tuttavia, Katz et al. hanno recentemente osservato come le probabilità di sopravvivenza di tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico migliori nel tempo dal momento della diagnosi indipendente dalle caratteristiche del paziente così come dalle variabili patologiche della neoplasia primitiva.

E' opportuno infine ricordare come nei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico trattato con chirurgia radicale le ragioni per eseguire il follow up comprendano l'identificazione di problematiche post-chirurgiche correlate all'alimentazione ed al supporto nutrizionale e, soprattutto, l'offerta di un supporto psicologico al paziente con conseguente riduzione del timore di recidiva di malattia e del suo conseguente impatto negativo sulla qualità di vita.

Alla luce dei dati retrospettivi ad oggi disponibili in letteratura ed in assenza di ampi studi prospettici, noi raccomandiamo l'esecuzione di un esame TAC torace-addome-pelvi associata a dosaggio Ca 19.9 ogni 6 mesi nei primi 2-3 anni, corrispondente al periodo di maggiore incidenza di recidive. Questa raccomandazione riteniamo essere motivata dalla attuale disponibilità di trattamenti oncologici attivi ed efficaci nella malattia avanzata dei quali trarrebbero vantaggio soprattutto i pazienti asintomatici. Utile eseguire contestualmente valutazione degli indici di funzionalità epatica e renale per evidenziare precocemente problematiche correlate al supporto nutrizionale. Una indicazione nel follow up può trovarla la TC-PET esclusivamente nei casi in cui ci sia una TAC/RMN negative o dubbie per esiti cicatriziali correlati all'intervento chirurgico. La TC-PET e la scintigrafia ossea non sono indicate come esami routinari nel follow up di questi pazienti.

Dopo i primi 3 anni il paziente potrebbe eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante; ogni centro dovrebbe definire le modalità più consone di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia.

Procedura	Raccomandazione	Qualità della evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Ogni 6 mesi per i primi 3 anni	D	Positiva forte
Esami ematochimici + Ca 19.9	Emocromo, funzionalità epatica e renale e Ca 19.9 ogni 6 mesi per i primi 3 anni	D	Positiva forte
TC torace-addome-pelvi	Ogni 6 mesi nei primi 3 anni (<i>motivato dalla attuale disponibilità di trattamenti oncologici attivi nella malattia avanzata</i>)	D	Positiva forte
Gestione delle complicanze	Identificazione di problematiche post-chirurgiche correlate all'alimentazione ed al supporto nutrizionale	D	Positiva forte
Procedure non raccomandate	Scintigrafia ossea; TC-PET Solo nei casi in cui ci sia TC/RMN negative o dubbie per esiti cicatriziali correlati all'intervento chirurgico	D	Positiva forte
Dopo i primi 3 anni	Il paziente può eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante; ogni centro dovrebbe definire le modalità più consone di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia	D	Positiva debole

8. Neoplasie del polmone

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo chirurgia nello stadio I patologico è del 60-80%, nello stadio II del 40-60%. La sopravvivenza nello stadio III è del 20-40%. La maggior parte delle morti è dovuta a ripresa di malattia. La cinetica delle riprese di malattia presenta un picco intorno al nono mese dopo l'intervento e due picchi successivi alla fine del secondo e del quarto anno. Alcuni dati suggeriscono che il rischio di ricaduta, nei pazienti operati, non si esaurisce nei primi 5 anni dopo il trattamento primario: il rischio di ricaduta dopo il 5° anno dall'intervento è tra il 3,5% e il 15%.

Si stima che solo il 30% delle riprese locali di malattia sia suscettibile di ulteriore chirurgia. Nonostante ciò, un vantaggio in sopravvivenza di un trattamento precoce delle riprese di malattia, nella fase asintomatica, rispetto ad un trattamento avviato a comparsa di sintomi non è dimostrato da studi randomizzati. A tal riguardo esistono solo evidenze retrospettive e non sono disponibili studi randomizzati di confronto tra diverse strategie di follow up. Anche le linee guida disponibili su tale argomento non sono completamente sovrapponibili.

Non ci sono studi che confrontino modalità diverse di follow up. Si sottolinea l'importanza di un tempestivo riconoscimento dei sintomi d'allarme per l'avvio di un iter diagnostico e di un trattamento mirato alla preservazione o al miglioramento della qualità di vita. Il paziente dovrebbe essere istruito a rivolgersi al medico in caso di sintomi d'allarme. Nel paziente asintomatico si ritiene consigliabile una visita medica ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.

Ad oggi non sono disponibili in letteratura dati che suggeriscano una diversificazione del follow up in base alle caratteristiche della malattia o del paziente. Non ci sono evidenze che giustifichino un follow up diversificato per il tumore polmonare a piccole cellule.

Imaging

Studi retrospettivi e analisi di casistiche negli stadi iniziali dopo chirurgia e nello stadio III dopo trattamenti integrati hanno suggerito la possibile anticipazione diagnostica delle riprese di malattia con l'uso della TC. Alcuni dati di letteratura, per contro, evidenziano il rischio di falsi positivi e di anomalie non significative attraverso l'uso routinario della TC. Il riscontro di anomalie alla TC comporta l'esecuzione di ulteriori accertamenti e in molti casi la necessità di procedure invasive potenzialmente dannose. I dati disponibili a favore dell'imaging TC periodico sono pertanto non conclusivi. Tuttavia, in considerazione di uno studio retrospettivo che suggeriva un beneficio in sopravvivenza con l'uso della TC e sulla base delle linee guida disponibili, appare ragionevole suggerire l'esecuzione periodica di una TC torace con mdc per i pazienti suscettibili di un successivo trattamento attivo.

Il grado di raccomandazione è basso e, in caso di controindicazioni o nei pazienti unfit/anziani o comunque non suscettibili a successivi trattamenti attivi, tale esame può essere sostituito con una TC torace senza mdc o con un Rx torace.

La frequenza suggerita dell'imaging è una volta ogni 6 mesi nei primi due anni e una volta all'anno successivamente. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mezzo di contrasto.

Vi sono popolazioni di pazienti selezionate per i quali una sorveglianza broncoscopicapotrebbe essere utile: queste includono i pazienti con neoplasie centrali, visibili alla broncoscopia diagnostica, i pazienti con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici <1cm) e i pazienti con sedi bronchiali di displasia o carcinoma in situ. In questi pazienti la percentuale di recidive asintomatiche del moncone evidenziabili con una broncoscopia eseguita ad un anno

dall'intervento è dell'ordine del 4%. Sebbene non siano disponibili dati relativi al vantaggio in sopravvivenza l'esecuzione di una broncoscopia ad un anno dall'intervento in questo gruppo di pazienti può essere consigliata.

Non sono disponibili dati relativi a modalità "attenuate" di follow up. In considerazione tuttavia della limitata efficacia dei trattamenti successivi alla ripresa di malattia, per i pazienti che non potranno essere sottoposti a trattamenti attivi si consiglia un follow up basato solo sul controllo dei sintomi.

Non hanno indicazione nel follow up i seguenti accertamenti:

TC-PET con fdg; ecografia addominale; ecocardiografia; imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori.

Survivorship care

Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia e/o la chemioterapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute.

Non sono disponibili studi controllati relativi all'utilizzo della spirometria per la valutazione del danno funzionale indotto dai trattamenti. Tuttavia, alcune linee guida suggeriscono l'esecuzione di una spirometria completa con la valutazione della diffusione del CO a distanza di 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.

I pazienti per i quali è eseguito un trattamento radioterapico come parte della strategia terapeutica hanno una incidenza di tossicità tardive dell'ordine del 25%. I più comuni eventi sono rappresentati dalla polmonite post-attinica e dalle miocardiopatie. L'imaging del torace, ed in particolare la TC rappresenta l'indagine più adeguata per la valutazione iniziale delle problematiche respiratorie. Ad oggi non sono disponibili studi che consentano di dare raccomandazioni sull'esecuzione di esami nei pazienti asintomatici. Si consiglia pertanto di utilizzare la visita periodica come strumento per indicare successivi accertamenti.

L'incidenza di secondi tumori polmonari è di circa 2% all'anno. Hanno inoltre incidenza aumentata le neoplasie del distretto cervico-cefalico, della vescica e dell'esofago che condividono con le neoplasie polmonari l'abitudine al fumo come fattore di rischio principale. Non ci sono studi di confronto tra diverse strategie di screening e prevenzione delle seconde neoplasie; non sono suggeriti quindi esami routinari. Occorre tuttavia mantenere una bassa soglia di attenzione per sintomi o segni suggestivi della comparsa di un'altra neoplasia.

La misura preventiva più efficace per prevenire i secondi tumori polmonari e i tumori primitivi di altre sedi fumo-correlati è l'astensione dal fumo: dovrebbe essere messa in atto ogni strategia possibile per incoraggiare e suggerire gli strumenti più efficaci per l'interruzione del fumo. Anche l'adozione di stili di vita salutari (dieta equilibrata e attività fisica) dovrebbe essere proposta.

Va suggerita la vaccinazione anti-influenzale annuale e la vaccinazione anti-pneumococcica come prevenzione del rischio di complicanze.

Durata del follow up

I pazienti con una storia di neoplasia polmonare rimangono a rischio di eventi correlati alla neoplasia di base o a condizioni cliniche non correlate per tutta la durata della vita. Il follow up va quindi proseguito per una durata indefinita.

Non vi sono dati relativi all'efficacia della prosecuzione della sorveglianza TC oltre il 5° anno dal trattamento primario. Alcune linee guida suggeriscono un comportamento simile a quello utilizzato per lo screening radiologico, considerando il livello di rischio non dissimile rispetto a quello della popolazione inserita negli studi di screening. Altre linee guida invece non ritengono ci sia una

evidenza sufficiente che i benefici della prosecuzione di un follow up TC oltre il 5° anno superino i rischi (in particolare esposizione prolungata alle radiazioni e procedure diagnostiche per falsi positivi). Si ritiene quindi di suggerire l'interruzione del follow up radiologico al 5° anno. Qualora, nel singolo centro o per pazienti selezionati si decida di proseguire il follow up con la TC si consiglia l'utilizzo della TC a bassa dose senza mezzo di contrasto.

Organizzazione

La durata del periodo di follow up specialistico può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente e di specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle situazioni si ritiene che possa essere limitato ai primi cinque anni successivi al trattamento primario. Si consiglia, in ogni caso, che in ogni centro sia stabilita la durata del follow up specialistico e che, a seguire, il paziente possa eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante. Si raccomanda infine che ogni centro definisca delle modalità agevoli di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia e/o la chemioterapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute, ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.	4	Positiva forte
TC torace con mdc	Ogni 6 mesi nei primi due anni e annuale successivamente fino al 5° anno. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza mezzo di contrasto. Nei pazienti unfit, anziani o comunque non suscettibili di successivi trattamenti attivi può essere sostituita con una TC torace senza mdc o un rx torace.	3	Positiva debole
Broncoscopia	Dopo chirurgia di una neoplasia centrale, visibile alla broncoscopia diagnostica, con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) o presenza di displasia o carcinoma in situ: broncoscopia ad un anno dall'intervento.	3	Positiva debole
Spirometria completa con valutazione della diffusione del CO	A 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.	4	Positiva debole
Survivorship care	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari. Vaccinazione anti-influenzale annuale e vaccinazione anti-pneumococcica. L'esecuzione della TC dopo il 5° anno non è suggerita routinariamente. In ogni caso andrebbe eseguita una TC a basse dosi senza mdc.	1	Positiva forte

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono “sconsigliati”: TC-PET con fdg; ecografia addominale; ecocardiografia; imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori	4	Positiva forte

9. Tumori del rene

Il follow-up del carcinoma del rene sottoposto a chirurgia radicale è volto ad identificare la ripresa di malattia, a monitorare le complicanze post-operatorie e la funzionalità renale. L'importanza del follow-up dopo chirurgia radicale è determinata dal fatto che circa il 50% dei pazienti va incontro ad una ricaduta di malattia (due terzi dei pazienti entro il primo anno dalla diagnosi). La ricomparsa della malattia deve essere identificata precocemente per la possibilità progressivamente ridotta con il tempo di poter procedere a resezione chirurgica della recidiva o della/e metastasi (specie nel caso di recidiva in un'unica sede). Non vi sono però studi randomizzati che confermino un aumento di sopravvivenza globale correlato alla precocità di identificazione della ripresa di malattia.

Per quanto riguarda il monitoraggio della funzionalità renale a lungo termine (2-3 anni), questo è indicato nei pazienti con insufficienza renale già presente al momento dell'intervento chirurgico ed in coloro che nel post-intervento hanno manifestato un aumento dei valori serici di creatinina. In questi ultimi è utile una determinazione dei valori di creatinina già a 4-6 settimane dall'intervento chirurgico. Viene raccomandata una attenta valutazione della funzionalità renale specialmente nel paziente anziano, per il quale dati da studi retrospettivi consigliano di associare alla valutazione della creatinina sierica anche il valore della *clearance*. Viene difatti evidenziato come il GFR < 60 ml/min definisca come *unfit* il paziente con concomitanti comorbidità urologiche.

Non ci sono *trial* prospettici randomizzati in letteratura che indichino con precisione il *timing* dei controlli da eseguire e il *setting* di pazienti candidati. Per contro disponiamo di dati di follow-up a lungo termine estrapolati da ampie casistiche che indicano quali pazienti siano a maggior rischio di ricaduta e quindi da sottoporre a protocolli di più stretto monitoraggio in relazione ai fattori prognostici clinici e molecolari identificati al momento della diagnosi. Viene quindi utilizzato un approccio *risk-adapted* secondo diversi protocolli attualmente non validati da studi clinici con elevati livelli di evidenza e decisi a discrezione dello specialista di riferimento. La maggior parte dei protocolli di follow-up prende in considerazione per stimare il rischio di ricaduta lo stadio iniziale di malattia.

Per i pazienti a basso rischio di ricaduta, con comorbidità, insufficienza renale post-trattamento o pazienti anziani e/o *frail* è sufficiente un controllo periodico con esami di primo livello quali la radiografia del torace e l'ecografia dell'addome, mentre per i pazienti a rischio intermedio - alto di ricaduta l'esame di scelta resta la TC torace + addome.

In uno studio retrospettivo condotto su 559 pazienti stratificati esclusivamente in relazione al T ed al *performance status* in tre classi di rischio basso: T1, G1-2, ECOG0; rischio alto: T3-4, G1-4, ECOG 0-3; rischio intermedio: casi non ascrivibili alle classi precedenti) sono state prodotte le seguenti raccomandazioni:

- Pazienti a basso rischio: eseguire a cadenza annuale un controllo clinico, gli esami ematochimici e esami strumentali (prevalentemente ecografia addome e Rx torace annuali o, in alternativa ed in assenza di particolari comorbidità, TC torace ogni anno e la TC addome ogni due anni per 5 anni complessivi);
- Pazienti ad intermedio rischio: follow-up protratto a 10 anni con esame clinico ogni 6 mesi, TC torace ogni sei mesi fino al terzo anno poi annuale, TC addome ad un anno e successivamente ogni due anni;
- Pazienti ad alto rischio: controlli più serrati con esame clinico e TC ogni 6 mesi fino al terzo anno.

Nella pratica clinica è consuetudine, ma non vi sono studi clinici che lo confermino, che venga effettuata nel forte sospetto clinico di ripresa di malattia anche una TC encefalo poiché la presenza di metastasi encefaliche seppur asintomatiche può cambiare il *timing* del trattamento medico della malattia metastatica. Anche la durata ottimale del follow-up non è definita da studi clinici randomizzati, ma sembra che questo non sia *cost-effective* dopo i 5 anni.

Attualmente l'esame PET/TC non si è rivelato utile come tecnica di imaging nel follow up del tumore renale, così come già espresso negli esami diagnostici, per la scarsa avidità delle cellule renali al FDG (rischio elevato di falsi negativi).

La durata ottimale del periodo di follow up specialistico non è definita da studi clinici randomizzati; può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente (*frail* o anziano), delle classi di rischio e degli specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle situazioni è più intenso nei primi due anni successivi al trattamento primario. I dati retrospettivi in nostro possesso documentano recidive di malattia anche dopo il quinto anno nelle forme ad alto rischio, pertanto in tali casi è consigliato un follow up prolungato fino al 10° anno prima di demandare i controlli al medico di medicina generale. Nei casi che vengono destinati al territorio, è opportuno creare un circuito che, una volta accertata la ripresa di malattia, consenta il rientro del paziente nel circuito specialistico. Si ritiene utile suggerire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari e corretta alimentazione (correlazione tra fumo, obesità e carcinoma renale). Non vi è invece evidenza in letteratura di particolari procedure di sorveglianza per secondi tumori. Per i pazienti sottoposti a chirurgia *nephron-sparing* il follow-up previsto è lo stesso adottato nel caso di nefrectomia radicale poiché gli *outcome* delle due metodiche chirurgiche sono sovrapponibili. Per quanto concerne le metodiche mini-invasive i dati sono pochi ed i pareri controversi. A tutt'oggi non vi sono indicazioni precise circa il follow-up dopo chirurgia mini-invasiva.

Nota L- Follow-up per RCC ereditario

Non vi sono studi in letteratura riguardo al follow-up dei pazienti con RCC ereditario. I tumori ereditari sembrano avere un basso potenziale metastatico rispetto alle neoplasie sporadiche e sembra che il rischio di metastatizzazione aumenti con le dimensioni della neoplasia (T >3 cm). Su queste basi il follow-up è principalmente basato sulle dimensioni del tumore piuttosto che sull'istologia, localizzazione e multifocalità. Tuttavia i pazienti che presentano un fenotipo aggressivo dovrebbero essere sottoposti a stretto monitoraggio con esami strumentali ogni 3-6 mesi. Per contro, i pazienti con basso rischio di progressione o ripresa di malattia potrebbero essere ristudiati con tecniche di *imaging* ogni 2-3 anni.

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Nei pazienti a basso rischio anamnesi ed esame obiettivo annuali fino al 5° anno. Nei pazienti a rischio intermedio ed alto ogni 6 mesi fino al 5° anno.	D	Positiva forte
Controlli ematochimici	Monitoraggio della funzionalità renale nei pazienti con insufficienza renale già presente al momento dell'intervento chirurgico ed in coloro che nel post-intervento hanno evidenziato un aumento dei valori sierici di creatinina. In questi ultimi e nei pazienti con comorbidità o frail sono utili una determinazione dei valori di creatinina già a 4-6 settimane dall'intervento chirurgico più una valutazione della <i>clearance</i> . Viene difatti evidenziato come il GFR < 60 ml/min definisca come unfit il paziente con concomitanti comorbidità urologiche.	D	Positiva forte
Imaging	Nei <u>pazienti a basso rischio</u> : Rx torace ed ecografia addome annuali come alternative valide rispetto a TC torace annuale e TC addome ogni 2 anni fino al 5° anno. Nei pazienti a <u>rischio intermedio/alto</u> : TC torace + addome con mdc ogni 6 mesi fino al terzo anno. La TC del cranio è considerata opzionale.	D	Positiva debole
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": prelievo per emocromo ed esami biochimici; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, NSE, CYFRA 21.1, CA 125, ecc.); TC-PET con FDG; scintigrafia ossea; ecografia addome e Rx torace (nel sottogruppo dei pazienti a rischio intermedio/alto).	D	Positiva debole

10. Carcinoma della prostata

Attualmente non si dispone di studi randomizzati che dimostrino chiare evidenze di miglioramento della sopravvivenza tra diverse strategie di follow up. Solo nel sottogruppo dei pazienti in ricaduta biochimica dopo chirurgia radicale (15-40% dei pazienti), da uno studio retrospettivo l'applicazione di una RT di salvataggio dimostra un aumento significativo della sopravvivenza cancro-specifica rispetto ai pazienti non avviati a tale procedura (HR 0,32, $p < 0.001$). Anche se non esiste un consenso unanime sul tipo e sulla periodicità degli esami da eseguire nei pazienti con carcinoma prostatico, la maggior parte dei medici e dei pazienti ritiene opportuna una valutazione periodica dello stato di malattia.

Nei pazienti operati e in quelli trattati con radioterapia con fini di radicalità, lo scopo del follow-up è fondamentalmente quello di identificare l'eventuale ripresa di malattia a livello locale o a distanza. Nei pazienti con malattia avanzata in trattamento con terapia ormonale e/o chemioterapia, il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alle terapie.

In tutti i casi, inoltre, il follow-up del paziente ha lo scopo di valutare l'incidenza e di controllare, se possibile, l'evoluzione degli effetti collaterali indotti dai vari tipi di trattamento o delle complicanze causate dalla malattia. Si rimanda al paragrafo dedicato delle linee guida per le tossicità correlate al trattamento chirurgico e radioterapico, di cui bisogna tener conto anche nei controlli di follow up. Anche se la maggior parte dei pazienti è rassicurata da un follow-up assiduo e dalla periodica ripetizione di esami in grado di valutare lo stato di salute, occorre considerare tuttavia che la ripetizione troppo frequente di esami clinici e strumentali può in realtà essere un disagio per i pazienti stessi, di solito per quelli più anziani. Pertanto, a prescindere dall'esame clinico, di fatto indispensabile nella rivalutazione periodica di questi pazienti, è oggi proponibile modulare, in linea generale, l'esecuzione degli esami strumentali sulla base dei livelli di PSA. Il comportamento dei livelli di PSA si correla, infatti, piuttosto fedelmente con il decorso della malattia, sia dopo i trattamenti locoregionali sia in corso di terapia ormonale.

10.1 PSA dopo prostatectomia radicale

Dopo chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard (non ultrasensibili) deve scendere a valori indosabili. L'emivita del PSA (circa 3 giorni) suggerisce che una valutazione della radicalità dell'atto chirurgico sia già possibile a 30 giorni dall'intervento, anche se un periodo di 6-8 settimane è probabilmente più affidabile, considerate le possibili variazioni individuali del metabolismo del marcatore. Il minimo livello di PSA misurabile dipende dal metodo di misura e dal criterio decisionale adottato. Livello, metodo analitico e criterio dovrebbero essere riportati nel referto del PSA. Si raccomanda comunque di confrontarsi con il laboratorio per definire un livello concordato.

Qualora si riscontrino livelli dosabili di PSA dopo prostatectomia radicale, è raccomandabile considerare le variazioni nel tempo del biomarcatore in prelievi seriati; se livelli minimi dosabili rimangono stabili, è possibile che non si tratti di malattia residua, ma di un rilascio da parte di tessuto prostatico residuo o di tessuti extraprostatici. Per contro, se i livelli mostrano una tendenza verso l'incremento è ipotizzabile la presenza di malattia residua. E' comunque necessario un livello di PSA $>0,2/ >0,4$ ng/ml confermato a un successivo prelievo eseguito a 4 settimane dal precedente controllo per definire la ripresa biochimica di malattia. Il monitoraggio nel tempo può aiutare a discriminare fra incrementi spuri e incrementi legati alla ripresa di malattia.

L'analisi dei dati serati ed il calcolo del tempo di raddoppiamento è un criterio che permette di prevedere con ragionevole probabilità il rischio di ricaduta clinica; tuttavia, l'affidabilità del tempo di raddoppiamento è elevata per valori estremi (molto rapido o molto lento), mentre rimane controversa per valori intermedi, che sfortunatamente sono di più frequente riscontro.

10.2 PSA dopo radioterapia con intenti curativi

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico. Le variazioni del PSA sono quindi legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato. Tuttavia, dai risultati riportati in letteratura si possono trarre le seguenti indicazioni:

1. Il raggiungimento al nadir di un valore di PSA < 1.0 ng/ml riflette la "radicalità" del trattamento ed è associato ad una prognosi migliore
2. La riduzione dei livelli di PSA richiede un tempo piuttosto lungo: infatti, il nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. Un tempo prolungato di raggiungimento del nadir è di solito caratteristico delle neoplasie più differenziate ed è un indice prognostico favorevole.
3. Secondo il Consensus Panel della Società americana ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) la recidiva biochimica corrisponde al valore intermedio fra il nadir del PSA e il primo di tre aumenti consecutivi del PSA. E' tuttavia ampiamente riconosciuto che tale definizione ha in realtà diversi punti critici, quali ad esempio il mancato "utilizzo" del livello di PSA al nadir come parametro di nota e l'obbligo, di fatto, di retrodatare il tempo della recidiva biochimica, senza contare l'indagnosità delle tre ripetizioni seriali del PSA, che devono essere tutte in incremento per soddisfare la definizione. Una definizione alternativa (detta "di Phoenix") prevede che il valore del PSA alla recidiva biochimica sia raggiunto alla progressione del PSA stesso oltre i 2 ng/ml rispetto al nadir postradioterapico. Tale criterio, già adottato da altre autorevoli società scientifiche, quali ad esempio EAU (European Urology Association), oltre ad una maggiore semplicità ed immediatezza nel calcolo, ha mostrato una maggiore precisione rispetto a quello ASTRO nel predire i fallimenti clinici e appare come il criterio più valido per "identificare" la recidiva biochimica.

10.3 PSA in corso di terapia ormonale

Numerose dimostrazioni sperimentali indicano che la deprivazione androgenica può inibire il PSA in modo indipendente rispetto al blocco della crescita cellulare. Queste informazioni, indubbiamente rilevanti dal punto di vista conoscitivo, hanno per altro un'influenza non critica sull'utilizzo clinico del marcatore.

Infatti, il PSA rimane un ottimo indicatore di risposta alla terapia o di progressione. Pur non essendo disponibili ancora algoritmi d'interpretazione standardizzati, si può concordare sui seguenti punti:

- Se il PSA raggiunge valori prossimi allo zero, la durata della risposta è maggiore;
- La rapidità della riduzione dei valori di PSA è un indice prognostico favorevole;
- La progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia;
- Nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali (incluso PETcolina) sono superflui (essendo molto poco probabile, anche se non impossibile, che la progressione di malattia avvenga senza un concomitante rialzo anche del PSA, per quanto possano fare eccezione le forme di alto grado).

10.4 PSA in corso di chemioterapia

In corso di chemioterapia, l'utilizzo del PSA come indice di risposta al trattamento deve essere sempre considerato con molta attenzione: sono infatti note oscillazioni del marcatore in corso di trattamento indipendenti dall'evoluzione della malattia, ma correlate all'effetto dei farmaci citotossici stessi sulla produzione del PSA.

È stato infatti evidenziato che fino al 20% dei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico con beneficio in termini di risposta del PSA a completamento della terapia stessa (decremento del PSA $\geq 50\%$, confermato a 4 settimane) o quantomeno una sua stabilizzazione, possono tuttavia presentare un incremento del marcatore all'inizio della terapia (per lo più nelle prime 8 settimane), talora anche considerevole (fino a due volte rispetto al valore basale), secondo quella che è stata denominata "PSA surge syndrome".

L'effetto dei farmaci citotossici sull'espressione del PSA deve pertanto essere attentamente considerato allorché si debba interpretare l'andamento del marcatore come indice di risposta ai trattamenti: questo infatti va sempre confrontato e contestualizzato con l'andamento degli altri parametri clinico-strumentali.

Peraltro è stato anche dimostrato che decrementi del PSA $\geq 50\%$ rispetto ai valori pre-trattamento si accompagnano ad un significativo vantaggio di sopravvivenza. Kelly e coll. in una casistica di 110 pazienti, hanno riportato un vantaggio di sopravvivenza statisticamente significativo per coloro che hanno sperimentato un decremento del PSA $\geq 50\%$ (> 25 mesi) rispetto a quelli senza tale declino (sopravvivenza media di 8,6 mesi). Smith e coll. hanno invece dimostrato che una riduzione del PSA $\geq 50\%$ per almeno 8 settimane, a seguito della chemioterapia, correla con una mediana di sopravvivenza significativamente maggiore (91 settimane vs 38) rispetto a pazienti che non hanno raggiunto tale riduzione.

Un miglioramento della sopravvivenza correlabile alla risposta del PSA è stato anche osservato nello studio TAX 327, con una mediana di sopravvivenza di 33 mesi quando il PSA è sceso a valori <4 ng/mL, rispetto ai 15,8 mesi per PSA superiori a tale soglia. Peraltro va sottolineato che, sempre in questo studio, benché una risposta biochimica sia stata evidenziata in entrambi i bracci di trattamento con docetaxel, quello settimanale e quello trisettimanale, e con percentuali di risposta del marcatore sostanzialmente sovrapponibili, il miglioramento della sopravvivenza si è poi dimostrato solo per il regime trisettimanale.

Come ulteriore elemento di riflessione, giova ricordare che, per quanto il PSA venga utilizzato come strumento di screening rapido per verificare l'attività di nuovi agenti oggetto di ricerca, ci sono prove contraddittorie sul suo ruolo come marcatore di risposta in tali contesti, specie laddove vengano sperimentati farmaci non chemioterapici a bersaglio molecolare o ad azione immunomodulatoria: si consideri ad esempio il fatto che i vaccini Sipuleucel-T (Provenge) e TRICOM (PROSTVAC) hanno dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale senza alcun cambiamento nei valori di PSA, sollevando dubbi circa il suo reale valore in tale ambito.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Esame clinico ed esplorazione rettale dovrebbero essere effettuati ogni 3 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi fino al quinto anno, poi ogni anno.	Positiva debole
D	Il dosaggio del PSA dovrebbe essere ripetuto ogni 3 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi fino al quinto anno, poi ogni anno. In caso di controllo post-chirurgico, è necessaria una prima valutazione del PSA dopo quattro-otto settimane, per la definizione della recidiva biochimica.	Positiva debole
D	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono sconsigliati: scintigrafia ossea, TC-PET con colina; radiografia del torace; ecografia addominale.	Negativa debole

11. Carcinoma della vescica

In considerazione del rischio di ripresa di malattia e di progressione nei pazienti con carcinoma uroteliale Ta, T1, il follow-up va eseguito regolarmente con una frequenza che deve essere basata sul grado di rischio considerando che la rilevazione precoce di malattia infiltrante può essere determinante e che il fattore prognostico più importante è il risultato della prima cistoscopia a 3 mesi.

Non esistono studi prospettici per valutare la frequenza del follow-up cistoscopico.

Sulla base di studi retrospettivi si può quindi suggerire il seguente schema:

- **Pazienti a basso rischio:** una prima cistoscopia a 3 mesi e se negativa una successiva dopo 9 mesi e quindi ogni anno per i successivi 5 anni
- **Pazienti ad alto rischio:** una prima cistoscopia a 3 mesi dalla TUR. Se negativa è consigliabile ripetere la cistoscopia ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi il terzo anno ed ogni 6 mesi fino al quinto anno e successivamente annualmente: E' consigliabile anche un controllo annuale dell'apparato urinario superiore. La citologia urinaria rappresenta uno strumento importante nel follow-up di questi pazienti.
- **Pazienti a rischio intermedio:** in questi pazienti il follow-up va adattato in maniera intermedia tra i 2 precedenti sulla base di fattori di rischio (**Livello di evidenza 4**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con malattia non muscolo invasiva dovrebbero essere sottoposti a cistoscopia secondo le seguenti modalità: Basso rischio: a tre mesi e se negativa dopo 9 mesi; quindi ogni anno fino al 5° anno. Alto rischio: ogni 3 mesi nei primi due anni, ogni 6 mesi fino al 5° anno. Rischio intermedio: comportamento intermedio tra i 2 precedenti sulla base dei fattori di rischio.	Positiva Debole
D	I pazienti con malattia non muscolo invasiva dovrebbero effettuare un esame citologico urinario ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi ad intervalli crescenti	Positiva Debole

11.1 Follow up malattia infiltrante

La schedula di follow-up per pazienti con malattia infiltrante è legata alle probabilità di ripresa di malattia ed alle possibilità di trattamento al momento della ripresa di malattia.

Le sedi più tipiche di ripresa di malattia dopo cistectomia sono le recidive pelviche (5-15%), le riprese di malattia a distanza (fino al 50%) in dipendenza dello stadio patologico, le riprese di malattia uretrale in correlazione con il tipo di intervento effettuato (diversione ortotopica vs non ortotopica) e con la presenza di invasione stromale prostatica e secondi tumori nel tratto superiore dell'apparato urinario.

Le indicazioni per il follow-up sono basate esclusivamente sulla opinione di esperti e sono basate sulla evidenza che il rischio di ripresa di malattia è strettamente dipendente dallo stadio patologico al momento della cistectomia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con malattia infiltrante che siano stati trattati con conservazione della vescica la cistoscopia dovrebbe essere effettuata ogni 3 mesi il primo anno, ogni 6 mesi fino al 5° anno.	Positiva Debole
D	La citologia urinaria dovrebbe essere effettuata ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi ad intervalli crescenti	Positiva Debole
D	Il monitoraggio di creatinina, elettroliti, funzionalità epatica e dell'acidosi metabolica dovrebbe essere effettuato ogni 6 mesi fino al 5° anno	Positiva Debole
D	Una Tc torace-addome completo con m.d.c. dovrebbe essere effettuata secondo le seguenti modalità: Stadio pT2pN0: ogni 6 mesi nei primi due anni ed annualmente per i successivi 3 anni Stadio pT3-4 e/o pN+: ogni 4 mesi per i primi due anni ed ogni 6 mesi per i successivi 3 anni	Positiva Debole
D	In assenza di indicazioni cliniche i pazienti non dovrebbero essere sottoposti ai seguenti esami: determinazione dei marcatori tumorali (CEA, NSE, CYFRA 21.1, CA 125, ecc.); TC-PET con FDG; ecografia addominale, scintigrafia ossea	Negativa Debole

12. Tumore del testicolo

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.

A seconda di tali fattori, i clinici dovrebbe considerare i seguenti aspetti:

- quasi tutti i casi di ricaduta avvengono nei primi due anni di follow-up, ma possono occorrere anche successivamente, per cui, la sorveglianza dovrebbe essere intensiva nei primi due anni, ma il follow-up dovrebbe poi essere proseguito annualmente anche oltre i cinque anni;
- nel seminoma le ricadute sono meno frequenti di quelle da nonseminoma, ma tendono a essere più distribuite nell'arco degli anni;
- ogni visita di follow-up dovrebbe includere la palpazione testicolare, Un'ecografia scrotale dovrebbe essere eseguita regolarmente in pazienti ad alto rischio (storia di criptorchidismo, atrofia del testicolo, infertilità) e dovrebbe essere proseguita anche dopo 5 anni. La microlitiasi è comune dopo la chemioterapia e come tale non dovrebbe essere considerata un'anomalia [EBM IV]. Ciononostante tale rischio dovrebbe essere monitorato in tutti i pazienti anche dopo 5 anni di follow-up, specie nei pazienti con testicolo superstito ipoplasico;
- 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 psico-sociali) il monitoraggio e la prevenzione di queste specifiche complicanze a lungo termine dovrebbe essere parte della gestione del follow-up di questi pazienti.

Le informazioni circa le ottimali strategie di follow-up sono limitate a causa della carenza di studi clinici prospettici. Una recente revisione della letteratura esistente ha portato a indicazioni sulle diverse strategie di follow-up in base a istologia e trattamenti effettuati, cui ci si può riferire. In ogni caso, è necessario fare attenzione al carico di radiazioni complessive cui sono sottoposti questi pazienti, cercando di limitare il più possibile l'uso della TAC laddove chiaramente indicato, ad esempio nei pazienti con buona prognosi in remissione completa di malattia. L'uso routinario della TAC dopo 5 anni di follow-up dovrebbe essere evitato a eccezione di sospetti di ricaduta tardiva o altre rare circostanze. La RMN e l'ecografia addominale non sono metodiche standard di follow-up per questi pazienti. Ciononostante la RMN può essere impiegata in alternativa alla TAC in centri con esperienza con tale metodica e/o in caso di precedenti severe reazioni al mezzo di contrasto iodato TC. La PET non ha alcun ruolo nel follow-up dei pazienti con tumore del testicolo. Per un maggiore dettaglio sul follow-up dei tumori germinali si rimanda a linee guida AIOM per il follow-up, che sarà presto disponibile.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo, palpazione del testicolo ogni 3-6 mesi nei primi due anni, poi ogni 6-12 mesi fino al 5° anno, poi ogni anno fino al 10° anno.	3	Positiva forte
Ecografia scrotale	Da eseguire nei pazienti ad alto rischio (storia di criptorchidismo, atrofia del testicolo, infertilità) e da proseguire fino al 10° anno.	3	Positiva debole
Imaging	TC torace-addome con mdc ogni 6 mesi nei primi 2 anni, ogni 12 mesi fino al 5° anno.	3	Positiva debole
	RM addome come eventuale alternativa alla TC nei casi di reazioni precedenti a mezzo di contrasto iodato e rischio di esposizione a radiazioni ravvicinate.	4	
Marcatori	<u>Determinazione di alfafetoproteina, beta-HCG e LDH:</u> Ogni 3 mesi nei primi due anni, ogni 6-12 mesi fino al quinto anno, ogni anno successivamente.	3	Positiva debole
Monitoraggio effetti collaterali	Il monitoraggio degli effetti collaterali a lungo termine delle terapie e la prevenzione di alcune specifiche complicanze (secondi tumori, malattie cardiovascolari e renali, disturbi uditivi, sindrome metabolica e disfunzioni gonadiche) dovrebbe essere parte della gestione del follow-up di questi pazienti	4	Positiva debole
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono “sconsigliati”: prelievo per emocromo o esami biochimici; TC-PET con FDG, scintigrafia ossea; Rx del torace.	4	Positiva debole

13. Tumori dell'ovaio

Attualmente non sono disponibili in letteratura dati provenienti da studi clinici randomizzati che dimostrino un incremento della sopravvivenza a lungo termine per le pazienti cui la recidiva di malattia è diagnosticata in una fase asintomatica.

Nonostante il raggiungimento di una risposta clinica completa, i tassi di ricaduta di malattia permangono elevati. I dati di letteratura indicano che il 25% delle pazienti con malattia precoce e oltre l'80% delle pazienti con malattia avanzata va incontro a ricaduta di malattia. I trattamenti attuabili in tale fase di malattia raramente presentano un intento curativo, ma le pazienti possono presentare risposte significative ai trattamenti di salvataggio.

Dai risultati dello studio MRCOV05/EORTC55955 non è stato evidenziato un beneficio clinico in sopravvivenza globale dalla precoce somministrazione di un trattamento chemioterapico nel caso di incremento del CA 125 in pazienti asintomatiche (ricidiva biochimica), che al contrario comporta un peggioramento della qualità di vita. Pertanto le pazienti con sola recidiva biochimica non sono ad oggi da sottoporre a trattamento chemioterapico.

Le indicazioni relative agli accertamenti da eseguire derivano da evidenze retrospettive, revisioni della letteratura e consensi di esperti. I tipi delle procedure e la frequenza di esecuzione delle stesse non sono chiaramente codificati.

Nonostante ciò, esistono comunemente almeno due tipologie di monitoraggio definite "minimalista" ed "intensiva". Il monitoraggio definito "minimalista" prevede l'esecuzione del solo esame clinico. Al contrario, nonostante non esistano dati a supporto di un'anticipazione diagnostica e conseguente miglioramento della sopravvivenza, il follow-up intensivo prevede esame clinico, esami radiologici, marcatori.

Poiché il 26-50% delle recidive avvengono nel contesto della pelvi, è fondamentale l'esecuzione di un esame clinico approfondito, che dovrebbe includere palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale. Tuttavia i tassi di riscontro diagnostico all'esame obiettivo variano significativamente dal 15 al 78%. Si tratta infatti di una metodica comunemente utilizzata ma gravata da una scarsa riproducibilità e non in grado di individuare ulteriori sedi comuni di recidiva, quali i linfonodi retroperitoneali, parenchimi dell'addome superiore e polmonare.

L'uso del marcatore CA 125 è stato estesamente valutato nella sorveglianza del carcinoma ovarico. Circa l'80% dei tumori epiteliali dell'ovaio presenta elevati livelli del CA 125 al momento della diagnosi. Diversi studi hanno riportato che i livelli del CA 125 correlano con lo stato di malattia nella maggioranza dei casi ed appare spesso elevato dai 2 ai 5 mesi prima della rilevazione clinica di recidiva. Tale marcatore presenta sensibilità e specificità del 62-94% e 91-100% rispettivamente. Tuttavia secondo altri studi la diagnosi di recidiva di malattia con i soli livelli del CA 125 non ha prodotto alcun beneficio prognostico. Secondo lo studio prospettico randomizzato MRCOV05/EORTC55955 precedentemente riportato, che valutava l'andamento clinico di 527 pazienti con carcinoma ovarico in remissione dopo terapia primaria (chirurgia e chemioterapia) per carcinoma ovarico, il trattamento delle pazienti con il solo rialzo del CA 125 in assenza di evidenza clinica di recidiva non determinava alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto al posticipare il trattamento ad una fase sintomatica di malattia.

Pertanto in pazienti che presentano un incremento del CA125 in assenza di segni o sintomi di ripresa di malattia, lo studio OV05/55955 dimostra chiaramente che non c'è bisogno di intraprendere il trattamento chemioterapico fino a comparsa di sintomi. Quindi l'utilità della sua determinazione nel corso del follow-up va discussa con la paziente. Nel carcinoma ovarico appare inoltre estremamente interessante il ruolo della glicoproteina HE4, Human epididymis protein 4, caratterizzata da un'elevata accuratezza diagnostica superiore rispetto al CA-125 in fase diagnostica, poiché dotata di elevata specificità nella distinzione tra carcinoma ovarico e patologie ginecologiche benigne. Non esistono però al momento dati che ne supportano il suo uso durante il follow-up.

E' stato inoltre investigato il ruolo delle indagini radiologiche nella diagnosi precoce di ricaduta di malattia. In un'analisi retrospettiva, l'uso della tomografia computerizzata (TC) ogni 6 mesi per 2 anni, seguita da

esami annuali, è stata associata ad un incremento del tasso di chirurgia citoriduttiva secondaria ed un miglioramento della sopravvivenza globale nelle pazienti la cui recidiva veniva diagnosticata in una fase asintomatica. La sensibilità della metodica appare compresa tra il 40 e 93% ed una specificità del 50-98% nella diagnosi di recidiva di malattia. Tale beneficio in sopravvivenza non è stato confermato da ulteriori studi. Non appaiono ad oggi comunque disponibili dati prospettici volti alla definizione del ruolo di tale metodica.

Inoltre l'uso della risonanza magnetica nucleare (RMN) è stato valutato per il suo ruolo nella sorveglianza del carcinoma ovarico. Sebbene la RMN sia associata a valori di sensibilità e specificità compresi tra 73-86% e 83-100% rispettivamente paragonabili ai tassi di rilevazione della TC, tale esame è gravato da costi superiori che ne hanno limitato l'interesse.

L'uso dell'ecografia pelvica nella ricerca di ricadute della neoplasia ovarica appare controverso. Tale metodica è caratterizzata da una sensibilità del 45-85% ed una specificità tra il 60-100% ma con una variabilità interoperatore e limitata visibilità, per cui non è tipicamente utilizzata per la valutazione della malattia recidivante.

L'uso delle metodiche radiologiche e degli esami di laboratorio deve essere riservato alle pazienti sintomatiche, nelle quali il solo esame clinico può non essere sufficiente ad identificare ricaduta di malattia.

Più recentemente è stato valutato il ruolo della PET-TC. Tale metodica presenta una sensibilità del 45-100% e specificità del 40-100%, con una accuratezza diagnostica oltre il 95%. Di interesse è il suo impiego in pazienti con sospetto clinico di recidiva di malattia. Infatti l'esame PET-TC in tali pazienti si è dimostrato più sensibile rispetto alla TC nell'identificazione della recidiva di malattia. Attualmente l'utilizzo di tale metodica nelle pazienti trattate per carcinoma ovarico è da riservarsi come indagine di secondo livello in caso di anomalie rilevate all'esame clinico, nei livelli del CA 125 o sintomi che pongono il sospetto di recidiva.

Le indicazioni relative al *timing* delle visite di controllo derivano dall'evidenza che le recidive di malattia in pazienti trattate per carcinoma dell'ovaio avvengono nei primi 2 anni successivi al trattamento radicale.

Si raccomanda l'esame clinico ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni di sorveglianza ed un controllo semestrale fino al 5° anno.

Nei primi 5 anni di sorveglianza la paziente è generalmente seguita dal medico oncologo (fase "specialistica"), cui potrebbe essere utile far seguire una fase "territoriale", poiché, trascorso tale periodo, la paziente dovrebbe essere affidata al proprio medico di medicina generale.

Nell'ambito della visita specialistica periodica è inoltre auspicabile da parte del clinico, l'identificazione di eventuali sindromi eredo-familiari nel cui ambito il tumore dell'ovaio potrebbe essersi sviluppato (es. mutazioni BRCA). Tali pazienti portatrici di mutazioni ereditarie dei geni BRCA1 o BRCA2 presentano un rischio molto elevato (50-80 %) di sviluppare un carcinoma mammario ed un rischio sensibilmente aumentato di tumori al colon (4-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale). Pertanto un'accurata anamnesi familiare è indispensabile per il riconoscimento di tali forme eredo-familiari, che dovrebbero essere avviate ad un ambulatorio di *counseling* genetico per la corretta pianificazione della sorveglianza clinica e per attuare programmi di sorveglianza dedicati.

La visita medica costituisce inoltre un momento utile ai fini dell'educazione in merito all'adozione di stili di vita corretti nonché dell'indicazione ad aderire agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon).

Non esistono attualmente protocolli codificati per il monitoraggio delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica come strumento per rilevare il sospetto di danni iatrogeni, es. neurotossicità periferica in esito a trattamento con taxani, ed avviare la paziente a successivi accertamenti.

Per concludere, secondo i dati ad oggi disponibili, la sorveglianza di tali pazienti deve avvalersi di una accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ricaduta ed esame clinico, che deve includere un'accurata valutazione della pelvi. Il ruolo del CA 125 deve essere discusso con la paziente.

Non è raccomandata l'esecuzione di esami radiologici programmati. L'uso di tali indagini è da riservarsi a quelle pazienti in cui esiste un fondato sospetto clinico di recidiva.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	4	Positiva forte
Visita ginecologica	Ogni 3 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	4	Positiva forte
Determinazione del CA125	L'incremento del solo CA125 (ricidiva biochimica) non costituisce indicazione a trattamento fino ad evidenza clinica/radiologica di ripresa di malattia. I rischi/benefici circa l'opportunità della determinazione del CA125 nel corso del follow-up va discussa con la paziente.	1	Positiva forte Positiva debole
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> si raccomanda di <u>non</u> eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione di altri marcatori quali CEA, CA 19.9, AFP, ecc.; TC con mdc; TC-PET con fdG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie.	2	Positiva debole

14. Tumori della testa e del collo

Le finalità del percorso di follow up al termine dei trattamenti per un tumore del distretto cervico-facciale sono molteplici: oltre infatti alla valutazione sull'esito oncologico delle terapie vi è anche l'analisi degli effetti tardivi dei trattamenti, il percorso di riabilitazione, il ripristino dello stato nutrizionale, il monitoraggio dello stato psicosociale del paziente.

Per quanto attiene alla valutazione principale relativa allo stato di malattia, gli esami e le visite sono volte a diagnosticare recidive o secondi tumori ad uno stadio precoce, per istituire, quando possibile, trattamenti che possano massimizzare la sopravvivenza.

La pianificazione del follow-up dovrebbe essere personalizzata secondo le caratteristiche del singolo individuo, della sottosede di malattia e del trattamento eseguito.

Infatti lo scopo del percorso di follow up potrebbe variare a seconda del tipo di cura già effettuata (tipicamente chirurgia vs radioterapia), della finalità e delle tossicità attese di un eventuale ulteriore trattamento.

Poiché i partner di pazienti con neoplasia dell'orofaringe legata ad HPV hanno una incidenza molto bassa di infezione HPV rispetto alla popolazione generale, non vi è motivo di indicare modifiche dei comportamenti sessuali dopo la diagnosi oncologica (**grado di evidenza 4, forza raccomandazione positiva debole**).

Similarmente, non vi è indicazione alla vaccinazione del partner, poiché l'infezione è stata molto verosimilmente già contratta in precedenza (**grado di evidenza 4, forza raccomandazione negativa debole**).

Poiché la diagnosi di neoplasia legata a HPV come infezione a potenziale trasmissione sessuale può alterare l'equilibrio psicosociale del soggetto e del partner, può vedersi indicazione a counseling psicologico e a discussione franca sui dati sinora noti e ignoti nelle neoplasie orofaringee HPV-relate.

Non vi è evidenza di necessità di screening del partner rispetto a neoplasia del distretto (**grado di evidenza 3, forza raccomandazione negativa debole**)

Si suggerisce comunque la pianificazione del follow-up e del piano riabilitativo già al momento della scelta terapeutica nell'ambito della valutazione clinica multidisciplinare, salvo poi modificarne il profilo se dovessero intervenire situazioni che possano alterare la finalità, l'intensità della cura e quindi lo scopo del follow-up stesso.

Alcuni punti fermi relativi al percorso di follow up sono i seguenti:

- a) Occorre valutare le tossicità acute e subacute delle terapie in modo stretto nelle prime settimane dopo il termine della radio(chemio)terapia, per almeno un mese o fino a regressione delle tossicità acute a grado < 2;
- b) È consigliabile, stante le peculiari tossicità dei trattamenti in questo distretto, monitorare gli effetti del trattamento sulla qualità di vita del paziente attraverso ad esempio la somministrazione di questionari di qualità di vita (ad es. EORTC QoL HN35);
- c) Occorre programmare periodicamente una valutazione degli effetti collaterali dei trattamenti attraverso i seguenti esami:
 - Studio della *funzionalità tiroidea* in pazienti irradiati al collo o della funzionalità *dell'asse ipotalamo-ipofisario* in irradiazioni della base cranica. La determinazione del TSH andrebbe ripetuta con cadenza annuale per almeno 5 anni dalla fine del trattamento.
 - Valutazione della *disfagia* con endoscopia o RX dinamico della deglutizione
 - *Esame audiometrico* in pazienti che presentino sintomatologia ipoacusica da terapie

- Studio *ecodoppler dei vasi del collo* in pazienti a rischio per stenosi carotidea sottoposti a irradiazione.

In base all'esito degli esami sarà poi effettuata la programmazione del percorso riabilitativo o delle cure necessarie quando possibili;

- d) In caso di Pazienti che siano ancora fumatori, si suggerisce di mettere in atto tutti gli interventi di provata efficacia per la disassuefazione da fumo; analogamente i pazienti con alcolismo attivo devono essere riferiti a servizi territoriali specifici per la disassuefazione da alcol.

La valutazione obiettiva del distretto cervico-facciale va eseguita periodicamente, soprattutto nei primi anni dopo il trattamento primario, per la sorveglianza delle tossicità acute e tardive sulle mucose, per la valutazione precoce delle recidive locali e delle seconde neoplasie. La valutazione obiettiva dovrebbe comprendere tutte le sottosedì esplorabili del distretto ORL (cavo orale, faringe, laringe).

Imaging radiologico

Si consiglia, negli stadi avanzati (III-IV), l'effettuazione di un controllo radiologico (con TC o RM del distretto cervico-facciale) a documentare gli esiti dei trattamenti effettuati.

La prima valutazione oncologica della risposta al trattamento (chemio)radiante deve avvenire in genere in un range di tempo compreso tra le 8 e 12 settimane dalla fine delle terapie

Il valore predittivo negativo della TC-PET con fdg, se effettuata non prima delle 12 settimane, può permettere di discriminare residui di malattia soprattutto a livello linfonodale. Tale esame può essere ritenuto utile nel caso sia preso in considerazione un intervento di dissezione linfonodale del collo. Successivamente al primo controllo radiologico, non esiste una evidenza chiara sul beneficio nell'effettuazione di esami radiologici per il riscontro precoce di recidiva o di secondo tumore, relativamente al possibile miglior controllo di malattia.

La TC torace (senza mdc) può essere suggerita annualmente nei soggetti sopra i 50 anni con una storia di fumo > 20 pack/year per un maggior rischio di secondi tumori polmonari. La TC torace può essere potenzialmente utile anche nei tumori localmente avanzati delle ghiandole salivari, per la possibile metastatizzazione a distanza, che potrebbe beneficiare di un approccio chirurgico se con basso carico di malattia.

Frequenza e durata del follow up

La frequenza delle visite non è standardizzata e può essere personalizzata sulla base della sottosedì di malattia, potendo permettere un riconoscimento più precoce di potenziali recidive; anche su questo punto non esistono però evidenze da letteratura, ma ci si basa sul parere di esperti.

Dopo i 5 anni si considera ragionevolmente concluso il follow up specialistico programmato, invitando tuttavia il paziente a rivolgersi al medico di assistenza primaria in caso di comparsa di sintomi o segni di rilievo e dando disponibilità al rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta ripresa di malattia. Questa condizione non si applica ai Pazienti che hanno sofferto di estesioneuroblastoma o di carcinoma adenoide-cistico, per cui il follow up è consigliato sino a 10 anni per il rischio di recidiva tardiva.

Marcatore tumorali

Non esistono nel distretto cervico-facciale marcatori dalla comprovata sensibilità diagnostica, ad eccezione del valore di EBV DNA plasmatico quantitativo per i carcinomi rinofaringei EBV-relati. Questo dato, seppur mutuato da casistiche orientali, può trovare un razionale nella valutazione al termine dei trattamenti (tra 1 e 4 settimane) e per un monitoraggio periodico.

Questioni non ancora risolte

Le seguenti tematiche rappresentano ancora dei punti non risolti, su cui sono attivi/auspicabili studi clinici a chiarimento del percorso ideale di follow up:

- Necessità o meno di proseguire con imaging radiologico dopo un primo controllo negativo dal termine dei trattamenti;
- Deintensificazione del follow up loco-regionale nei pazienti con tumore orofaringeo a basso rischio (HPV positivo e fumatore < 10 pack/years o HPV positivo, fumatore > 10 pack/years e con N < N2b)

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico comprensivo di valutazione ORL	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radio(chemio)terapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute e subacute.	3	Positiva forte
Imaging radiologico loco-regionale	Controllo con RM o TC massiccio facciale e collo entro le 12 settimane dal termine del trattamento radio(chemio)terapico, in caso di malattia localmente avanzata.	3	Positiva forte
	Successivi controlli radiologici da programmare a seconda di terapie già effettuate, sottosede, rischio presunto di ripresa di malattia potenzialmente recuperabile	4	Positiva debole
TC torace con mdc	Annualmente, se sopra i 50 anni con una storia di fumo > 20 pack/year, per un maggior rischio di secondi tumori polmonari	3	Positiva debole
PET	Dopo le 8-12 settimane dalla fine delle terapie in caso di dubbio di persistenza di malattia a livello linfonodale nel collo e di possibilità di intervento di dissezione laterocervicale	3	Positiva forte
Studio degli effetti collaterali delle terapie	Esami ematici di funzionalità tiroidea con TSH come primo step (se RT su collo) e asse ipotalamo/ipofisario (se RT su base cranio)	3	Positiva forte
	Valutazione endoscopica della deglutizione	3	Positiva forte
	Ecodoppler tronchi sovraortici se RT su collo	3	Positiva forte

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
EBV DNA plasmatico quantitativo	Per carcinomi rinofaringei EBV-relati:		
	- Da 1 a 4 settimane dalla fine delle terapie - Annualmente nel follow up	3 4	Positiva forte Positiva debole
Survivorship care	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e dall'alcol e l'adozione di stili di vita salutari.	1	Positiva forte
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": PET, ecografia addominale, ecocardiografia; imaging del sistema nervoso centrale; marcatori ematici	4	Positiva forte

15. Melanoma

La sorveglianza delle lesioni pigmentate della cute, attraverso una visita annuale specialistica, deve essere raccomandata in tutti i pazienti con anamnesi positiva per melanoma anche in fase iniziale (stadio 0 in-situ). La frequenza dei controlli dovrebbe essere determinata individualmente in base alla presenza di fattori di rischio come la positività per melanoma nell'anamnesi familiare, la presenza di nevi displasici e il fototipo. E' anche utile educare il paziente all'auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie.

Per i pazienti con melanoma in stadio IA viene consigliato un controllo clinico specialistico a cadenza minima semestrale per tre anni.

Per i pazienti in stadio IB-III viene consigliata una visita clinica specialistica ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, quindi ogni 4-12 mesi per ulteriori 2 anni ed in seguito annualmente se clinicamente indicato. Attualmente si ritiene potenzialmente indicato l'utilizzo di esami strumentali di elevata complessità (TAC, PET, RMN) per melanomi a medio-alto rischio con cadenza semestrale per i primi tre anni di follow-up. Dopo i primi tre anni gli esami radiologici di routine, compresi Rx torace, ecografia addominale ed esami ematochimici possono essere eseguiti ogni 6-12 mesi a discrezione del medico. **[Livello di evidenza 4, (panel decision)]**

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita in quanto la ricaduta nei soggetti affetti da melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni; tuttavia ricadute a distanza, anche oltre i 10 anni dall'atto chirurgico, sono documentate. E' probabile che il costo-beneficio di un follow-up strumentale per valutare la presenza di secondarismi occulti non sia giustificato in tutti i pazienti dopo il quinto anno dalla chirurgia. Tuttavia è giustificata una visita specialistica annuale per il resto della vita in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8%.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nel melanoma in situ i pazienti dovrebbero eseguire una visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio associata a visita oculistica. Nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IA [Breslow \leq di 1 mm senza ulcerazione (pT1a), numero di mitosi $<$ 1/mm ² . Assenza di coinvolgimento metastatico linfonodale] <u>Follow-up clinico</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico dovrebbe avere cadenza semestrale/annuale a giudizio del clinico per 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali. Visita dermatologica: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale <u>Esami strumentali</u> : solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Opzionale: ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico).	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	<p>Nel melanoma in Stadio IB-IIA [Breslow \leq di 1 mm con ulcerazione, o numero di mitosi $>$ 1/mm² (pT1b), Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 senza ulcerazione (pT2a). Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 con ulcerazione (pT2b), Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 senza ulcerazione (pT3a). In tutti i casi assenza di coinvolgimento metastatico linfonodale]</p> <p><u>Follow-up clinico</u>: Si dovrebbe effettuare una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3-12 mesi a giudizio del clinico per 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali. Visita dermatologica: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali</u>: Rx Torace ed ecografia epatica (ogni 6/12 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ogni 6 mesi).</p>	Positiva debole
D*	<p>Nel melanoma in Stadio IIB [Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 con ulcerazione (pT3b) oppure Breslow $>$ di 4 mm senza ulcerazione (pT4a). Assenza di coinvolgimento linfonodale]</p> <p><u>Follow-up clinico</u>: dovrebbe consistere in visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali</u>: Rx Torace (ogni 12 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico); Ecografia epatica (ogni 6 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.</p>	Positiva debole
D*	<p>Stadio IIC-III [Breslow $>$ di 4 mm con ulcerazione (pT4b); qualsiasi T con coinvolgimento neoplastico dei linfonodi regionali]</p> <p><u>Follow-up clinico</u>: Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali</u>. TAC o PET/TC, ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino al 5° anno; negli anni successivi rx torace ed ecografia addominale annuale. Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva ed ecografia epatica (ad ogni controllo clinico).</p>	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	<p>Nel melanoma in Stadio III inoperabile e IV Si dovrebbe effettuare una stadiazione mediante PET-TAC Total body, o altre indagini se clinicamente indicate (RMN, Scintigrafia ossea, etc.). Si dovrebbe inoltre verificare lo stato mutazionale del gene BRAF o del gene c-Kit (in caso di melanomi delle mucose, acrali o delle zone cronicamente esposte al sole).</p> <p><u>Follow-up clinico:</u> Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi.</p> <p><u>Esami strumentali:</u> TAC o PET/TAC (ogni 3-6 mesi); RMN encefalica ogni 12 mesi (opzionale). In caso di trattamento con ipilimumab, considerando lo scarso effetto del farmaco sulle risposte obiettive, si raccomanda la rivalutazione strumentale (TAC/RMN) dopo 16 settimane dal trattamento. In caso di sospetta PD si consiglia una TAC di conferma dopo 4 settimane.</p>	Positiva debole

* Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

16. Sarcomi dei tessuti molli e GIST

16.1 Sarcomi dei tessuti molli di qualsiasi sede

Per follow up intendiamo controlli clinici e strumentali proseguiti nel tempo, per giungere ad una diagnosi tempestiva di recidive locali o di metastasi a distanza, ritenendo utile un anticipo diagnostico rispetto alla fase sintomatica. Altro scopo del follow up è di diagnosticare effetti tossici o complicanze tardive delle terapie. Si ritiene che nei sarcomi ad alto grado il rischio di ricaduta sia massimo nei primi 2-3 anni dopo l'intervento, mentre il rischio di ricaduta sembra più prolungato nel tempo nei sarcomi a basso grado.

Peraltro questi scenari stanno cambiando con l'applicazione della Chemioterapia neoadiuvante ed adiuvante, con una tendenza anche nelle forme ad alto grado a protrarre nel tempo il rischio di ricaduta.

Non esistono peraltro nei STM delle prove conclusive sull'efficacia del follow up.

Gli esami proposti e la tempistica dei medesimi provengono da esperienze limitate e non da studi randomizzati. Vi è comunque evidenza che l'asportazione chirurgica radicale di recidive o di metastasi polmonari può prolungare la sopravvivenza del Paziente.

Metastasi polmonari diffuse o multiorgano (osso, fegato) non si giovano di un anticipo diagnostico.

Nei STM a basso grado vi è consenso nel raccomandare controlli ogni 4-6 mesi per 5 anni e successivamente ogni 12 mesi fino a 10 anni.

Nelle forme ad alto grado vi è consenso nel raccomandare controlli ogni 3 mesi per 2 anni e poi ogni 4-6 mesi fino al 5° anno. Successivamente la tempistica può essere annuale.

Per il tumore primitivo, la visita clinica supportata dalla ecografia e/o dalla RM della sede anatomica sono le metodiche da raccomandare.

Per diagnosticare eventuali metastasi polmonari la radiografia del torace può essere appropriata con la possibilità di ulteriore approfondimento con la TAC in caso di dubbi.

Alcune Istituzioni consigliano invece, soprattutto nelle forme ad alto grado, una TAC torace ogni 3 mesi, nell'ottica di un anticipo diagnostico.

Vi è infine consenso che, in caso di comparsa di sintomi, gli oncologi curanti debbano essere a disposizione per visitare il paziente ed eventualmente anticipare gli esami previsti.

(Livello di evidenza 4)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti trattati per sarcomi dei tessuti molli devono essere seguiti in follow up per almeno 10 anni, differenziando il calendario ed il tipo di esame sulla base del tipo istologico e del grado istologico.	Positiva forte

16.2 Tumori stromali gastrointestinali (GIST)

Non vi è consenso sul tipo di follow up da adottare dopo intervento per GIST. I controlli in pazienti liberi da malattia possono prevedere un esame TC o RM dell'addome ogni 3 mesi per i primi 2-3 anni, poi ogni 6 mesi e quindi su base annuale dopo i 5 anni. La cadenza temporale va comunque orientata sulla base del livello di rischio (**Livello di evidenza 4**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Non esiste consenso sul tipo di follow up da adottare nei GIST operati. I controlli dovrebbero essere temporizzati sui fattori di rischio del paziente.	Positiva debole

17. Linfomi

17.1 Linfomi diffusi a grandi cellule B

Le recidive dei linfomi a grandi cellule B sono passibili di trattamenti di seconda linea con buone percentuali di remissione dopo terapia di salvataggio (58%). Non ci sono studi prospettici randomizzati che dimostrino che l'uso sistematico di esami radiologici, nei pazienti in remissione completa ed in assenza di sintomi specifici migliori la sopravvivenza. La maggior parte delle recidive viene diagnosticata per la presenza di sintomi e/o per alterazione degli esami di laboratorio.

I dati disponibili a favore dell'utilizzo routinario della TC non sono conclusivi ma è comunque prassi diffusa sia nei centri nordamericani sia europei eseguire esami radiologici periodici (TC e/o PET) nei programmi di follow-up. In uno studio del 2003 su 117 pazienti in remissione completa solo il 5.7% dei ricaduti è stato individuato con una TC (eseguita a 3 e 12 mesi dal termine della chemioterapia) in assenza di altri sintomi specifici, mentre nell'86% dei casi la recidiva era riscontrata in seguito alla comparsa di segni e/o sintomi.

In uno studio nel quale il follow-up dei pazienti comprendeva l'uso periodico della TC (ogni 6 mesi per i primi 2 anni) una diagnosi precoce di recidiva riscontrata mediante imaging non hanno mostrato un vantaggio nell'outcome dei pazienti.

I dati di un recente studio retrospettivo multicentrico condotto su pazienti con NHL aggressivi e HL dimostrano, nei paziente affetti da linfomi diffusi a grandi cellule B, che nel 41% dei casi la recidiva è riconosciuta per la comparsa di sintomi e per anomalie agli esami di laboratorio e solo nel 26% dei casi la tac aveva anticipato la diagnosi di recidiva con un modesto beneficio sulla sopravvivenza a scapito di un elevato numero di indagini radiologiche eseguite.

Non vi è indicazione all'utilizzo della PET al di fuori di uno studio clinico controllato (**Livello di evidenza 3**).

Sulla scorta di questi dati, i pazienti con DLBCL in remissione completa dopo terapia di prima o anche seconda linea devono essere seguiti:

- Routine ematochimici, LDH ed esame clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 6 mesi per i 3 anni successivi, poi annualmente (NCCN Practice Guidelines in Oncology: Diffuse large B-cell Lymphoma. 2014; version 2) (**Livello di evidenza 4**);
- La TC può essere eseguita a 6,12 e 24 mesi dal termine del trattamento (**Livello di evidenza 3**).

Nel caso sussista un dubbio clinico e/o radiologico di ricaduta di malattia è raccomandata la biopsia diagnostica.

Procedure durante il follow up

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3 mesi nei primi due anni, poi ogni 6 mesi nei successivi 3 anni, poi annualmente.	D	Positiva debole
Esami ematici (routine+LDH)	Ogni 3 mesi nei primi due anni, poi ogni 6 mesi nei successivi 3 anni.	D	Positiva debole
TC collo-torace-addome completo con mdc	A 6-12 e 24 mesi dal termine del trattamento.	D	Positiva debole

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono "sconsigliati": TC-PET con fdG.	D	Positiva Forte

17.2 Linfomi follicolari

A differenza dei linfomi aggressivi i pazienti non vengono guariti dai trattamenti standard per cui si ritiene necessario un utilizzo più sistematico delle indagini strumentali e una più lunga durata del follow-up al fine di individuare le recidive/progressioni di malattia che nella maggior parte dei casi sono asintomatiche e/o tardive. Esistono pochi dati sul ruolo della sorveglianza radiologica in questi pazienti. In uno studio retrospettivo pazienti in remissione completa erano valutati periodicamente con esame clinico, ematochimici e TC. Globalmente la recidiva è stata riscontrata con imaging nel 4% dei casi. In un più recente studio prospettico è stato valutato il ruolo della PET nel follow-up di pazienti affetti da linfomi non-Hodgkin. Nel gruppo di pazienti con linfomi indolenti (n:78) la PET ha identificato la recidiva nel 10% dei pazienti a 6 mesi, 12% a 12 mesi, 9% a 18 e 24 mesi, 8% a 36 mesi, 6% a 48. Dei 48 pazienti con ricaduta PET positiva 38 erano stati identificati con la TC e 30 erano stati identificati per la comparsa di sintomi.

Sulla scora di questi dati si raccomanda di eseguire (NCCN Practice Guidelines in Oncology: Follicular Lymphoma. 2014; version 2):

- Una visita completa ogni 3-6 mesi per 5 anni, quindi annualmente (**Livello di evidenza 4**).
- Gli esami di laboratorio (emocromo, LDH, β 2-microglobulina, routine) ogni 3-6 mesi per 5 anni, quindi annualmente (**Livello di evidenza 4**).
- Per quanto riguarda gli esami radiologici è opportuno eseguire una TC total body, ogni 6 mesi nei primi due anni e successivamente ogni 12 mesi (**Livello di evidenza 4**).

Ad oggi non esistono dati a sostegno dell'utilizzo della PET nel follow-up dei pazienti con LF.

Durante il follow-up è importante riconoscere la trasformazione in linfomi ad alto grado (3 % all'anno per i primi 15 anni). Bisogna considerare la probabilità di tale evento in caso di aumento LDH, marcato aumento di volume di una singola stazione linfonodale o di una sede extranodale e/o la comparsa di sintomi B (NCCN Practice Guidelines in Oncology: Follicular Lymphoma. 2014; version 2). In queste situazioni l'utilizzo della PET-TC potrebbe essere dirimente, indispensabile comunque la conferma istologica (**Livello di evidenza 3**).

Nonostante alcuni studi abbiano documentato il ruolo prognostico favorevole del raggiungimento di uno stato di remissione molecolare, definito come la scomparsa dopo il trattamento di un marcatore molecolare (t (14;18) o riarrangiamento delle Ig) dal sangue midollare o periferico dimostrata con tecniche ad elevata sensibilità (PCR), lo studio della malattia minima residua al termine del trattamento e nel corso del follow-up non può attualmente essere proposto se non all'interno di uno studio clinico controllato.

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi cinque anni, poi annualmente	D	Positiva debole

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Esami ematici (routine+LDH)	Ogni 3-6 mesi nei primi 5 anni, poi annualmente	D	Positiva debole
TC collo-torace-addome completo	Ogni 6 mesi dal termine del trattamento per i primi 2 anni, poi annualmente	D	Positiva debole
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": -TC-PET con fdG, salvo nei casi di sospetta trasformazione in linfoma aggressivo. -remissione molecolare	D	Positiva forte

17.3 Linfomi di Hodgkin

Il razionale su cui si basa l'utilizzo di un follow-up programmato è che le recidive di linfoma di Hodgkin possono essere trattate con terapia di salvataggio con buona probabilità di ottenimento di una nuova remissione completa di malattia (80%) duratura nel tempo. Nella maggior parte dei casi la recidiva viene riconosciuta per la presenza di sintomi e/o segni clinico-laboratoristici, inoltre non ci sono studi randomizzati che dimostrino che un'anticipazione strumentale della diagnosi di recidiva possa impattare favorevolmente sulla prognosi. Dati di un recente studio retrospettivo dimostrano che nel 44% dei casi le ricadute sono riscontrate dalla presenza di sintomi e/o anomalie di laboratorio. Altro fattore importante è il riconoscimento delle sequele tardive dei trattamenti, in particolar modo secondi tumori e danni cardiovascolari (NCCN Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin's disease/Lymphoma. 2014; version 2; PDQ NCI: Hodgkin lymphoma. last modified 5-2009). Sulla scorta di questi dati si può raccomandare (NCCN Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin's disease/Lymphoma. 2014; version 2):

- Controllo completo della biochimica (con VES) e visita ogni tre mesi per i primi 2 anni poi ogni 6 mesi fino al 5° anno, e successivamente ogni anno (**Livello di evidenza 4**);
- TC total body ogni 6-12 mesi per i primi 2 anni dal termine del trattamento (**Livello di evidenza 3**).

La PET non viene raccomandata nel follow-up per l'aumentata possibilità di falsi positivi (**Livello di evidenza 3**).

Ipotiroidismo, secondi tumori (solidi ed ematologici), malattie cardiovascolari e problematiche di fertilità sono i più importanti effetti a lungo termine dei trattamenti, pertanto per i pazienti in remissione completa al termine dei trattamenti, specie se comprensivi di radioterapia, è mandatorio un controllo clinico continuativo delle tossicità tardive. Va sottolineato che la letteratura disponibile consiste in studi retrospettivi eseguiti negli ultimi 20-30 anni con programmi terapeutici comprensivi di regimi chemioterapici più tossici e dosi maggiori di radioterapia.

In base ai dati a nostra disposizione si può raccomandare, dopo 5 anni dal termine del trattamento (NCCN Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin's disease/Lymphoma. 2014; version 2):

- Monitoraggio annuale della funzione tiroidea se eseguita RT su collo (Livello di evidenza 3);
- Monitoraggio mammografia annuale e/o risonanza magnetica nelle donne giovani dopo 8-10 anni dal trattamento radiante al torace o ai linfonodi ascellari o dall'età di 25-30 anni (**Livello di evidenza 3**);

- Monitoraggio annuale della pressione arteriosa e funzione cardiovascolare e correzione dei fattori di rischio (**Livello di evidenza 3**);
- Monitoraggio con imaging toracico nei pazienti ad alto rischio per neoplasia polmonare (sottoposti a RT toracica e/o a chemioterapia con alchilanti, presenza di fattori di rischio) (**Livello di evidenza 3**);
- Monitoraggio capacità riproduttiva, problematiche psicosociali (**Livello di evidenza 3**).

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza SIGN	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3 mesi nei primi due anni, ogni 6 mesi nei successivi 3 anni, poi annualmente.	D	Positiva debole
Esami ematici (routine+VES)	Ogni 3 mesi nei primi due anni, poi ogni 6 mesi nei successivi 3 anni, poi annualmente.	D	Positiva debole
TC collo-torace-addome completo	Ogni 6-12 mesi dal termine del trattamento per i primi 2 anni.	D	Positiva debole
TSH	Annualmente se RT sul collo.	D	Positiva forte
Mammografia	Annualmente se RT a livello del torace e/o linfonodi ascellari.	D	Positiva forte
Altre indagini consigliate	Monitoraggio annuale della pressione arteriosa e funzione cardiovascolare e correzione dei fattori di rischio. Monitoraggio capacità riproduttiva, problematiche psicosociali. Monitoraggio con imaging toracico per pazienti ad alto rischio di sviluppare neoplasia polmonari.	D	Positiva forte
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": TC-PET con fdG.	D	Positiva forte

18. Neoplasie dell'utero: Endometrio e Cervice

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità della sorveglianza nel carcinoma dell'endometrio. A tutt'oggi la diagnosi di recidiva di malattia in una fase asintomatica non è stata associata ad un beneficio nella sopravvivenza a lungo termine. Un unico studio retrospettivo multicentrico italiano ha riportato un vantaggio dall'esecuzione di esami strumentali in pazienti trattate per neoplasia dell'endometrio, in cui vi era una mediana di sopravvivenza di 35 mesi nelle pazienti asintomatiche al momento del riscontro della recidiva rispetto ai 13 mesi delle pazienti che presentavano una recidiva sintomatica ($p=0,0001$).

Tuttavia non esistono in letteratura studi clinici prospettici randomizzati volti a valutare il beneficio della anticipazione diagnostica e del trattamento precoce alla ripresa di malattia nel carcinoma dell'endometrio. L'atteggiamento sinora condiviso in ambito ginecologico-oncologico deriva quindi sostanzialmente da queste esperienze, da revisioni di letteratura e consensi di esperti.

Tra gli esami considerati di applicazione durante il follow-up, la combinazione di esame clinico ed anamnesi volta alla ricerca di eventuali sintomi di ricaduta sembra presentare un'elevata accuratezza diagnostica. In revisioni sistematiche questa è risultata infatti pari a circa all'80% e la sintomaticità della recidiva è stata riscontrata in un *range* variabile tra il 41 e l'83% delle pazienti. Non esistono invece dati riproducibili a supporto di una anticipazione diagnostica e di un miglioramento della sopravvivenza con un follow-up intensivo.

Poichè gran parte delle recidive avvengono a livello della cupola vaginale, è stato indagato il ruolo dell'esame citologico, da includere nel corso dell'esame clinico. Tuttavia il tasso di riscontro di recidiva con questa metodica è risultato compreso tra 0-6.8%, con discutibile vantaggio costo-beneficio.

L'utilità della misurazione sierologica del marcatore CA125 è molto incerta nei tumori dell'endometrio. Esistono dati in letteratura in merito al suo impiego in corso di follow-up limitatamente ad alcune categorie di rischio (istologia sierosa o in coloro che presentavano elevati valori pre-operatori del CA125). Tuttavia il valore di questa osservazione è limitato ad un unico lavoro pubblicato nel 1994.

Nell'esecuzione del follow-up periodico sono state indagate anche le metodiche radiologiche, recentemente riviste in un *consensus* SGO (Society of Gynecologic Oncology).

L'uso dell'ecografia pelvica nel follow-up è stata associata ad una accuratezza diagnostica compresa tra il 4-31%, pertanto non ci sono significative evidenze di raccomandazione. Per quanto riguarda l'esecuzione periodica della tomografia computerizzata (TC) addome-pelvi, il tasso di riscontro di recidiva precoce è stimato tra il 5-21% e la sopravvivenza delle pazienti la cui ripresa di malattia viene rilevata mediante TC non sembra differire da quella in cui la ripresa è rilevata dal solo esame obiettivo.

Per la valutazione della malattia a distanza, gli unici dati riportati riguardano l'uso della radiografia del torace, la cui accuratezza diagnostica nella recidiva in pazienti asintomatiche è compresa tra 0-20%. Una recente metanalisi ha valutato il ruolo della tomografia ad emissione di positroni (PET) \pm TC nel follow-up delle pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio. Tale metodica presentava una sensibilità del 95.8% [92.2–98.1] e specificità del 92.5% [89.3–94.9] con un reale impatto sulla modificazione del programma terapeutico. Trattandosi di un'indagine diagnostica di secondo livello ed in assenza di dati prospettici, tale metodica può ritenersi raccomandata solo in caso di sospetto clinico di ripresa di malattia.

Pertanto allo stato attuale non esistono significativi livelli di raccomandazione per l'esecuzione routinaria di indagini diagnostiche di secondo livello, quali TC e RMN addome-pelvi, che

rimangono ovviamente insostituibili a giudizio clinico o in presenza di sintomi, dove raggiungono un'accuratezza diagnostica almeno pari al 50%. Per le pazienti non suscettibili di trattamenti attivi in caso di ripresa di malattia (es. pazienti anziane, fragili e con basso performance status), si sconsiglia l'esecuzione periodica di esami di II livello ed è raccomandabile un follow-up basato sul controllo dei sintomi.

Le indicazioni relative al timing delle visite di controllo derivano dall'evidenza che la maggior parte delle recidive (68-100%) avvengono nei primi 2-3 anni successivi al trattamento radicale. La sopravvivenza a 5 anni è approssimativamente dell'83% e supera il 95% per il I stadio. Il tasso di recidive nelle pazienti con malattia ad uno stadio precoce varia tra il 2 ed il 15%, fino a raggiungere il 50% nella malattia avanzata o con istologia aggressiva. Poiché una percentuale variabile tra il 14 e il 47% delle recidive è locale, a livello pelvico o vaginale, e pertanto potenzialmente curabile, la determinazione dell'adeguata frequenza e delle metodiche da applicare per la sorveglianza appaiono cruciali.

Le esperienze descritte in letteratura, nonché il comune atteggiamento della pratica clinica, attualmente prevedono nei primi 3 anni di sorveglianza un esame clinico con particolare attenzione alla comparsa di sintomi ogni 3-4 mesi, e successivamente un controllo semestrale fino al 5° anno. Dopo i 5 anni di follow-up sarebbe auspicabile avviare al territorio le pazienti che non hanno evidenziato ripresa di malattia. Sembra tuttavia necessario diversificare le modalità del follow-up sulla base della categoria di rischio per la singola paziente, ma a tale riguardo non esistono studi che confrontino modalità diverse di follow-up, né dati supportati da un adeguato livello di evidenza che un programma di follow up "intensivo" abbia un impatto positivo sulla sopravvivenza rispetto ad un programma "minimale". Dalla letteratura una valutazione retrospettiva in pazienti sottoposte a trattamento radicale per adenocarcinoma endometriale stadio FIGO I/II suggerisce l'assenza di un vantaggio nell'esecuzione di esami strumentali per pazienti a basso rischio di ripresa di malattia. Una risposta definitiva al quesito potrà emergere dai risultati dello studio italiano multicentrico randomizzato TOTEM, che è tuttora in corso, che prevede un follow-up diversificato in relazione al rischio di recidiva.

Non esistono attualmente protocolli codificati per il monitoraggio delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica come strumento per rilevare il sospetto di danni iatrogeni ed avviare la paziente a successivi accertamenti, specie tenuto conto che molto spesso queste pazienti hanno ricevuto una precedente radioterapia che può produrre una tossicità tardiva.

Auspicabile è inoltre che il medico che conduce il follow-up suggerisca l'adozione di misure che riducano i fattori di rischio attualmente noti (controllo del peso corporeo, controllo del tasso glicemico, attività fisica, dieta equilibrata) e che identifichi eventuali sindromi eredo-familiari nel cui ambito il tumore dell'endometrio potrebbe essersi sviluppato. E' infatti importante ricordare che, specie se in età premenopausale, questo può insorgere in soggetti affetti da S. di Lynch, un difetto dei meccanismi di "mismatch repair" ereditato in maniera autosomica dominante. La possibilità di sviluppare un tumore dell'endometrio in un soggetto affetto da S. di Lynch è stimata tra il 40 e il 60% nell'arco della vita. Tali pazienti presentano un rischio molto elevato di neoplasia del colon (probabilità del 70% di ammalare entro i 70 anni di età), ma è nota l'associazione anche con il tumore della mammella. Non è invece al momento chiara la relazione tra insorgenza di neoplasia dell'endometrio e mutazione BRCA.

Pertanto un'accurata anamnesi familiare delle pazienti è indispensabile per il riconoscimento di forme eredo-familiari, che dovrebbero essere avviate ad un ambulatorio di *counseling* genetico per la corretta pianificazione della sorveglianza clinica e per attuare programmi di sorveglianza dedicati.

La visita medica costituisce inoltre un momento utile ai fini dell'educazione in merito all'adozione di stili di vita corretti nonché dell'indicazione ad aderire agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon).

Per concludere, secondo i dati ad oggi disponibili, la sorveglianza delle pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio deve avvalersi di un'accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ricaduta ed esame clinico, che deve includere un'accurata valutazione della pelvi. Non è raccomandata l'esecuzione di esami radiologici programmati. L'uso di tali indagini è da riservarsi a quelle pazienti in cui esiste un fondato rischio / sospetto clinico di recidiva o l'impossibilità ad eseguire l'esame clinico.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni.	4	Positiva forte
Visita ginecologica	Ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni.	4	Positiva forte
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> si raccomanda di <u>non</u> eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; Pap test; TC con mdc; TC-PET con fdG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie.	2	Positiva forte

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità della sorveglianza nel carcinoma della cervice uterina. In particolare, il beneficio in sopravvivenza delle donne con carcinoma della cervice uterina sottoposte a follow-up periodico è stata valutata soltanto nell'ambito di analisi retrospettive. Gli studi sono contrastanti e sebbene alcuni riportino un miglioramento della sopravvivenza globale per la recidiva diagnosticata in una fase asintomatica, altri lavori non hanno evidenziato tale vantaggio. Globalmente i tassi di sopravvivenza nelle pazienti asintomatiche o sintomatiche sono risultati di 8-53 mesi e 8-38 mesi rispettivamente. L'atteggiamento sinora condiviso in ambito ginecologico-oncologico deriva quindi sostanzialmente da queste esperienze, da revisioni di letteratura e consensi di esperti.

Tra gli accertamenti presi in considerazione nell'esecuzione del follow-up del carcinoma della cervice uterina, l'esame clinico è quello dal ruolo attualmente meglio definito. Infatti questo si è dimostrato in grado di rilevare un'alta percentuale (29-75%) di recidive e dovrebbe includere una valutazione completa di tutte le aree suscettibili al papilloma virus (HPV), l'esame ginecologico (ove possibile), la palpazione bi-manuale ed l'ispezione retto-vaginale.

Associata all'esame clinico, la valutazione citologica è diffusamente raccomandata, sebbene non vi sia una evidenza di sufficiente accuratezza diagnostica (0-17%).

Nell'esecuzione del follow-up periodico sono state indagate anche diverse metodiche radiologiche, quali Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) addome-pelvi, Tomografia computerizzata (TC) addome-pelvi ed Ecografia pelvica, il cui ruolo è stato recentemente rivisto in un *consensus* SGO (Society of Gynecologic Oncology). Non esistono dati provenienti da studi randomizzati, ma le evidenze sembrerebbero indicare una bassa accuratezza diagnostica e scarsa utilità del loro uso routinario nel follow-up. La consuetudine nella loro applicazione appare tuttavia ammessa per le pazienti che esordiscono con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esecuzione dell'esame clinico appare fortemente limitata dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico). Esse trovano invece chiara indicazione in presenza di sintomi suggestivi di ricaduta di malattia o di segni all'obiettività clinica.

Relativamente alla diagnosi di malattia extraddominale, la radiografia del torace è l'unico esame ampiamente valutato, che presenta tuttavia tassi di rilevazione tra il 20 e il 47%. Attualmente l'impiego di tale metodica è supportato da scarsa evidenza.

Recentemente è stato indagato il ruolo della tomografia ad emissione di positroni-tomografia computerizzata (PET-TC) che ha dimostrato un'elevata sensibilità (86%) e specificità (87%) nella diagnosi di malattia in pazienti con sospetto clinico di ripresa. Per l'alto costo tale metodica attualmente non può essere indicata nel follow-up di pazienti asintomatiche, senza che questa sia prima valutata in tale *setting* in studi prospettici.

Le indicazioni relative al *timing* delle visite di controllo derivano dall'evidenza che oltre il 75% delle recidive di malattia in pazienti trattate per carcinoma della cervice avvengono nei primi 2-3 anni successivi al trattamento radicale, con conseguente incremento della sorveglianza in tale periodo. A tale riguardo non esistono studi che confrontino modalità diverse di follow up. Consensi di esperti indicano che nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, è sufficiente l'esecuzione di un controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi 3 anni. In relazione alle esperienze descritte in letteratura, benché di basso livello di evidenza, negli alti rischi si raccomanda un controllo clinico (esame clinico e ginecologico) ogni 3-6 mesi nei primi 2 anni, un controllo semestrale per i successivi 3 anni. Dopo i 5 anni di follow-up sarebbe auspicabile avviare al territorio le pazienti che non hanno evidenziato ripresa di malattia.

Indagini diagnostiche di secondo livello, quali TC e RMN addome-pelvi, sono indicate a giudizio clinico e in caso di sospetto di ripresa di malattia. Per le pazienti non suscettibili di trattamenti attivi in caso di ripresa di malattia (es. pazienti anziane, fragili e con basso performance status), si sconsiglia l'esecuzione periodica di esami di II livello ed è raccomandabile un follow-up basato sul controllo dei sintomi.

Non esistono attualmente protocolli codificati per il monitoraggio delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica come strumento per rilevare il sospetto di danni iatrogeni ed avviare la paziente a successivi accertamenti, specie tenuto conto che quasi sempre queste pazienti hanno ricevuto una precedente radioterapia che può produrre una tossicità tardiva.

La visita medica costituisce inoltre un momento utile ai fini dell'educazione in merito all'astensione dai fattori di rischio attualmente noti e l'adozione di stili di vita corretti, all'informazione sugli attuali programmi vaccinali, nonché dell'indicazione ad aderire agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon).

Per concludere, secondo i dati ad oggi disponibili, la sorveglianza delle pazienti trattate per carcinoma della cervice uterina deve avvalersi di un'accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ricaduta e di un esame clinico, che deve includere un'accurata valutazione della pelvi, cui poter associare esame citologico e ricerca di HPV-DNA.

Non è raccomandata l'esecuzione di esami radiologici programmati. L'uso di tali indagini è da riservarsi a quelle pazienti in cui esiste un fondato rischio/ sospetto clinico di recidiva o l'impossibilità ad eseguire l'esame clinico.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	2	Positiva forte
	Nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi tre anni.	4	Positiva debole
Visita ginecologica	Ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	2	Positiva forte
Esame citologico	Annualmente.	4	Positiva debole
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> si raccomanda di <u>non</u> eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; TC con mdc; TC-PET con fdG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie.	2	Positiva forte
	La loro applicazione appare tuttavia ammessa in pazienti con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esame clinico appare fortemente limitato dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico).	4	Positiva debole

Lettera per il paziente

Gentile Signora/e,

Sebbene nella maggior parte dei casi le cure effettuate permettano una completa guarigione, rimane la possibilità che il tumore possa ripresentarsi nel tempo; è possibile, inoltre, che si manifestino conseguenze sulla salute dei trattamenti eseguiti.

Per queste ragioni è utile eseguire dei controlli periodici mediante gli accertamenti che, secondo le conoscenze scientifiche attuali, sono considerati appropriati nella sua situazione. Gli accertamenti consigliati le saranno illustrati dallo specialista di riferimento. Altri esami potranno essere suggeriti sulla base della sua specifica situazione o delle terapie in atto.

In caso di disturbi persistenti o comunque di segnali sospetti di ripresa della malattia, saranno richiesti ulteriori esami di approfondimento. Per questo è **molto importante che, in occasione delle visite Lei riferisca al medico la presenza di sintomi o, qualora essi compaiano tra una visita e la successiva, li segnali al suo Medico di Famiglia per una più completa valutazione.**

Al termine di un primo periodo in cui sarà seguito/a dagli specialisti dell'ospedale, i controlli saranno proseguiti presso il suo Medico di Famiglia.

Al fine di preservare il più possibile una buona condizione di salute le consigliamo di mantenere uno stile di vita corretto, che comprenda l'astensione dal fumo e dagli eccessi di alcool, una dieta equilibrata e una regolare attività fisica.

Data _____

Il medico specialista _____

Al Medico di Assistenza Primaria

Dott. _____

Gentile Collega,

il/la Signor/a _____, per il/la quale ti alleghiamo una relazione clinica dettagliata, ha terminato le cure primarie e inizia la fase di sorveglianza attiva, finalizzata alla diagnosi precoce delle riprese di malattia e al pieno recupero delle eventuali conseguenze della malattia o dei trattamenti eseguiti. Saranno stabiliti appuntamenti periodici per la visita specialistica che avranno la funzione di rilevare sintomi o segni sospetti e di programmare gli accertamenti considerati necessari. In caso di sintomi intercorrenti ti chiediamo di valutare il/la paziente e di stabilire la necessità di un approfondimento con esami di laboratorio o strumentali o di inviarlo alla nostra attenzione.

Al termine della fase specialistica il/la paziente sarà inviato/a alla tua attenzione per la prosecuzione dei controlli periodici. Anche in questa fase, in caso di sospetto potrai inviarci il/la paziente per un approfondimento.

Gli esami che ti consigliamo di richiedere sono i seguenti:

Esame	Ogni quanto	Fino a

E' altresì importante rilevare periodicamente un eventuale disagio emozionale per inviare, in caso di significativa sofferenza, la paziente al Servizio di Psico-oncologia; anche la necessità eventuale di trattamenti riabilitativi va precocemente affrontata.

Infine è utile che anche da parte tua sia sottolineata l'importanza di un corretto stile di vita e in particolare l'astensione dal fumo, l'uso moderato dell'alcool, una dieta equilibrata e una regolare attività fisica dove possibile.

I nostri servizi rimangono in ogni caso a disposizione sia per la valutazione/discussione di singoli aspetti sia per la presa in carico nel caso di sospetta o confermata recidiva di malattia.

Data _____

Il medico specialista _____