

gis
ma
gruppoitalianoscreening
mammografico



WORKSHOP CONGIUNTO
GISMA-SIRM

Un follow up
condiviso:
dal caos originario
all'ordine cosmico...?

Bruno Meduri

Radioterapia Oncologica - A.O.U. Policlinico di Modena



**Associazione Italiana di
Radioterapia Oncologica**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena
Policlinico



Follow up condiviso

Il follow-up attivo della donna trattata è parte integrante del PDTA nel programma di screening mammografico e deve porsi come obiettivo primario il benessere complessivo della donna. Siete d'accordo con questo presupposto?



Survivorship care

- Prevention of new and recurrent cancers and other late effects
- Surveillance for cancer spread, recurrence, or second cancers
- Assessment of late psychosocial and physical effects
- Intervention for consequences of cancer and treatment (eg, medical problems, symptoms, psychologic distress, financial and social concerns)
- Coordination of care between primary care providers and specialists to ensure that all of the survivor's health needs are met

Follow up condiviso

Presa in carico delle donne trattate per carcinoma mammario. A chi spetta? In che contesto?

A chi spetta la presa in carico?

...indicazioni in documenti di diverse società scientifiche ...

A.I.R.O.



Associazione Italiana
di Radioterapia Oncologica
Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria

La Radioterapia
dei Tumori
della Mammella
Indicazioni e Criteri Guida

2013

Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria

9. FOLLOW-UP

9.1 INTRODUZIONE

Gli scopi primari del follow-up sono il monitoraggio del controllo locale e sistemico della malattia e la registrazione degli eventuali effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti, al fine di porre precocemente in atto le terapie adeguate. Obiettivo non meno importante è fornire un riferimento e un supporto ai pazienti dal punto di vista psicologico e gestire tutte le possibili esigenze mediche riferibili alla patologia e/o ai trattamenti effettuati, garantendo il massimo coordinamento e continuità delle cure. La diagnosi precoce della ricaduta locale è obiettivo condiviso del follow-up di pazienti trattate per carcinoma mammario e si basa sulla periodica esecuzione di visite cliniche e accertamenti strumentali (1). Il riscatto precoce di metastasi a distanza in soggetti asintomatici e senza segni di malattia non si è, ad oggi, dimostrato utile; in alcuni studi randomizzati che hanno confrontato un follow-up intensivo, basato su accertamenti strumentali eseguiti sistematicamente, con un follow-up minimale, basato sostanzialmente sulla visita clinica, l'anticipazione diagnostica, peraltro modesta, non ha determinato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale o di qualità di vita (2-4). Hortobagyi, osservando che alcuni sottogruppi molto ristretti di pazienti con carcinoma mammario metastatico in singole localizzazioni potevano essere guarite, ha proposto di modificare il tipo di follow-up attuale sostituendolo con un monitoraggio postoperatorio più intensivo allo scopo di diagnosticare la malattia metastatica in una fase più precoce (5).

Le più importanti linee guida internazionali per ora non hanno condiviso tale ipotesi, consigliando la maggior parte degli accertamenti diagnostici solo in caso di sintomatologia conclamata (6-14). Tale atteggiamento è basato sui dati derivati dagli studi clinici sopra citati, condotti negli anni novanta del secolo scorso che tuttavia potrebbero essere criticabili per la modesta potenza statistica. Tali studi inoltre sono stati condotti in un periodo precedente all'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci attivi nella fase metastatica della malattia. Se le modalità di follow-up delle pazienti trattate per tumore mammario appaiono sostanzialmente definite dalle principali società scientifiche, l'identificazione dei "providers", ovvero degli operatori sanitari più appropriati appare meno chiara. Il tradizionale follow-up specialistico non ha dimostrato, nei dati presenti in letteratura, risultati clinici migliori di casistiche limitate e ad end-point peculiari. Nella più generale organizzazione della continuità delle cure è comunque probabile un progressivo maggiore coinvolgimento di figure non specialistiche nella gestione del follow-up delle pazienti trattate per tumori mammari (16). In riferimento a ciò, l'Associazione Americana di Oncologia Clinica (ASCO) nel 2009 ha definito un "programma di cura continuativo" per le pazienti trattate per carcinoma mammario, in cui gli elementi chiave sono rappresentati da un'adeguata sorveglianza della malattia ma anche dall'attenzione agli effetti collaterali dei trattamenti eseguiti e ai risvolti psicologici della malattia (17).

9.2 INDICAZIONI

Tutte le pazienti trattate per neoplasia mammaria devono essere sottoposte a periodico controllo clinico e mammografico allo scopo di diagnosticare in fase precoce una recidiva loco-regionale di malattia o un tumore della mammella controlaterale che siano suscettibili di terapia a scopo curativo. Il primo controllo mammografico è consigliato ad almeno 6 mesi dal termine del trattamento radiante (7).

In accordo con quanto suggerito dalle più recenti linee guida (6-14) si consigliano:

a) visita medica e colloquio con la paziente

- ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni
- ogni 6-12 mesi per i successivi 2 anni
- annuale in seguito

b) mammografia a cadenza annuale, eventualmente associata ad ecografia mammaria

La RM, metodica più sensibile della mammografia e quantomeno ugualmente specifica (18,19) può essere utile in casi selezionati qualora gli esami tradizionali pongano dei dubbi nella diagnosi differenziale tra recidiva di malattia e cicatrice (fibrosi) qualora il prelievo cito-istologico non sia dirimente o nel controllo di pazienti con protesi mammarie per valutare eventuali rotture protesiche e per lo studio di regioni non accessibili con la mammografia (7-14,19,20). Le linee guida internazionali (6-14) non raccomandano l'esecuzione periodica di esami ematochimici, compresi



La Radioterapia dei Tumori della Mammella. Indicazioni e Criteri Guida

marker tumorali, né di esami strumentali quali radiografia del torace, ecografia epatica, scintigrafia ossea, TC total-body. Tali accertamenti sono considerati giustificati in presenza di segni e/o sintomi sospetti per recidiva di malattia. Tuttavia, in pazienti selezionate, ad elevato rischio di recidiva di malattia, un follow-up intensivo potrebbe essere applicato con l'intento di rilevare precocemente una ripresa di malattia "oligometastatica". Pur non essendo supportato da elevati livelli di evidenza clinica, in alcuni casi esso sembra essersi rivelato vantaggioso in termini di sopravvivenza (3, 14, 21).

Sebbene la PET con ¹⁸F-DG sia più sensibile rispetto all'imaging convenzionale per la diagnosi di una ripresa di malattia, non vi è, ad oggi, evidenza che essa abbia un impatto su sopravvivenza, qualità di vita, nonostante l'aumento dei costi.

9.3 PAZIENTI CON MUTAZIONE GENICA

Il controllo delle pazienti positive per mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 non si differenzia da quello delle altre pazienti; tuttavia non è noto se i controlli per la diagnosi di carcinoma ovarico possano rappresentare un beneficio in queste pazienti (22-24).

9.4 VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI

Nelle visite di follow-up il radioterapista oncologo deve porre attenzione alla eventuale comparsa di segni e/o sintomi che possono essere identificati come sequela della RT effettuata. In particolare, per le pazienti sottoposte a trattamento conservativo, data anche la sua finalità estetica, dovranno essere registrati e classificati eventuali danni tardivi a carico della mammella trattata.

Nel corso del follow-up saranno altresì gestiti tutti i potenziali effetti collaterali delle terapie effettuate, alcune delle quali di recente introduzione, in merito alle quali non vi è ancora in letteratura indicazione unanime, quali ad esempio, il monitoraggio dell'ipercolesterolemia e della perdita di mineralizzazione ossea nelle pazienti trattate con alcuni inibitori dell'aromatasi e la valutazione a lungo termine della funzione cardiologica nelle pazienti trattate con antitumorali, taxani, Trastuzumab, soprattutto se irradiate sulla mammella/parete toracica sinistra.

Recentemente, diversi autori hanno mostrato come la patologia cardiaca sia riscontrata nelle pazienti affette da tumore mammario sottoposte a RT (25,26), e pertanto, rispetto al passato, è stata data maggiore importanza alla valutazione cardiologica. L'ESMO nel 2011 ha proposto delle linee guida per ridurre il rischio di tossicità cardiologica legata ai trattamenti (chemioterapia e RT). Per quanto riguarda la cardiotoxicità legata al trattamento radiante, i fattori di rischio da considerare sono: dose totale superiore a 30-35 Gy, dose per frazione superiore ai 2 Gy, volume di cuore irradiato, giovane età, uso di farmaci chemioterapici cardiotossici, terapia ormonale, diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia, fumo. Tra le raccomandazioni fornite per evitare la cardiotoxicità, l'ESMO propone l'utilizzo di elettroni per il boost e di fotoni da almeno 6MV per l'irradiazione dell'intera mammella (se possibile), la valutazione della distanza tra il volume cardiaco ed i fasci angenziali ed il follow-up cardiologico (27).

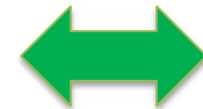
E' da sottolineare, però, che in tutti gli studi che hanno affrontato la tematica della cardiotoxicità come effetto collaterale tardivo, sono state utilizzate tecniche e tecnologie radioterapiche sicuramente inferiori rispetto alla più precisa pianificazione attuale, agli attuali constraints di dose (vedi Capitolo7) e alle attuali possibilità di set-up della paziente (es. decubito prono o laterale). Inoltre, una recente revisione della letteratura condotta nel 2011 sulla tematica della cardio-oncologia, ha evidenziato la necessità, in tutte le donne sottoposte a RT per tumore mammario, di trattare e correggere i fattori di rischio (fumo, dislipidemia, ipertensione, etc) e la possibilità/ necessità di eseguire screening cardiologici con la valutazione della troponina e del BNP (Peptide natriuretico B) per la valutazione di quelle pazienti, soprattutto se giovani, con maggior rischio di danno cardiologico (28).

L'ambito della cardio-oncologia ad oggi è una vasta area di ricerca nella quale recentemente si stanno anche valutando le implicazioni genetiche come possibili fattori di rischio per la tossicità RT-relata (29).

A chi spetta la presa in carico?

Modelli organizzativi

- *Modello specialistico esclusivo*
(survivorship care clinics)
- *Modello sequenziale*
- *Modello integrato* (shared care)



A chi spetta la presa in carico?

Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) \ Breast unit



Shared care

- *Chirurgo*
- *Oncologo medico*
- *Oncologo radioterapista*
- *Radiologo*
- *Anatomo-patologo*
- *Psicologo*
- *Infermiere dedicato*

- *Medico di medicina generale*

A chi spetta la presa in carico?

Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) \ Breast unit



- **Cartella clinica informatizzata**
(dati clinici, pianificazione percorsi, etc.)
- **Formazione del personale**
(effetti collaterali legati ai trattamenti, segni e sintomi recidiva locale e diffusione sistemica, aspetti psicosociali, etc.)
- **Controlli di qualità:** tracciabilità, indicatori, audit clinico

Follow up condiviso

Quale protocollo adottare?

Follow-up minimale? Follow-up intensivo?

Quale protocollo?

Obiettivi

- Prevention of new and recurrent cancers and other late effects
- Surveillance for cancer spread, recurrence, or second cancers
- Assessment of late psychosocial and physical effects
- Intervention for consequences of cancer and treatment (eg, medical problems, symptoms, psychologic distress, financial and social concerns)
- Coordination of care between primary care providers and specialists to ensure that all of the survivor's health needs are met

Quale protocollo?

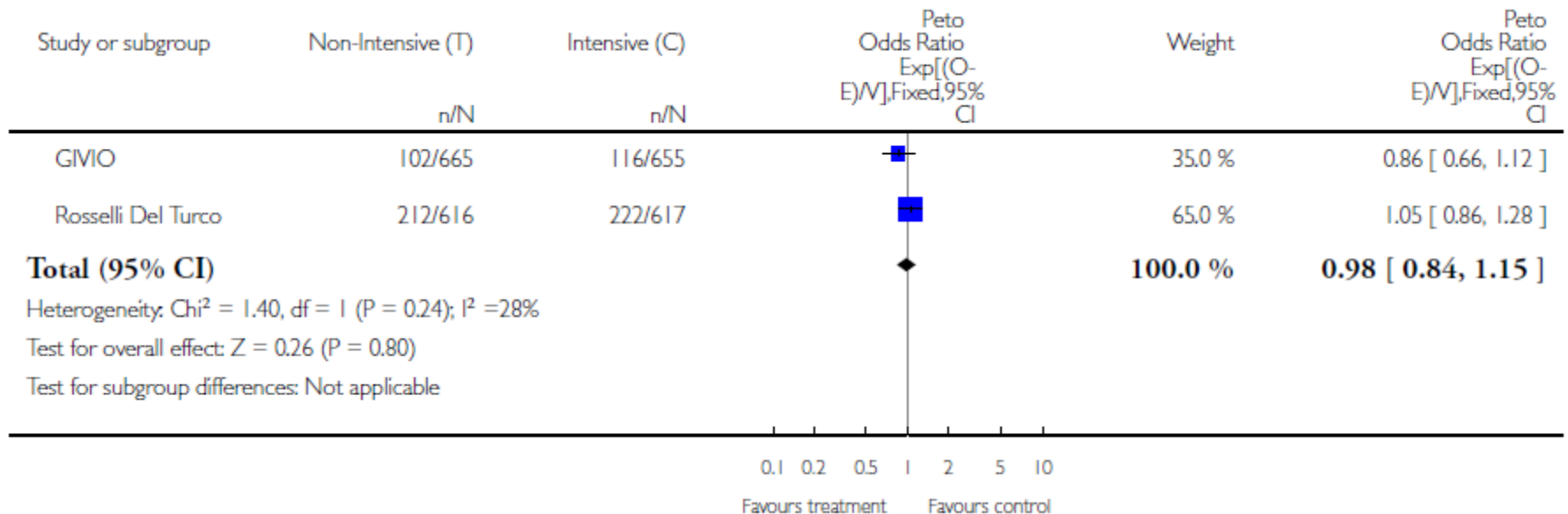


THE COCHRANE
COLLABORATION®

Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (Review)

Rojas MPMP, Telaro E, Moschetti I, Coe L, Fossati R, Liberati A, Rosselli MDT

Overall mortality



Quale protocollo?

Stima costo di 5 anni di follow-up secondo gli studi GIVIO e CNR

TIPO PRESTAZIONE	Costo unitario (Euro)	INTENSIVO		CONTROLLO	
		GIVIO	CNR	GIVIO	CNR
		N° prest.	N° prest.	N° prest.	N° prest.
Visita	18,00	20	10	20	5
Mammografia	23,00	5	10	5	5
Rx torace	15,50	10	10	x	x
Scinti ossea	204,00	5	10	x	x
Es. ematochimici	12,75	20	x	x	x
ECO addome	43,90	5	x	x	x
Costo Totale (Euro)		2124	2605	475	205

Costi sostenuti dal paz.(€)	853	465	383	155
Costo globale (€) /paz.	2977	3070	858	360

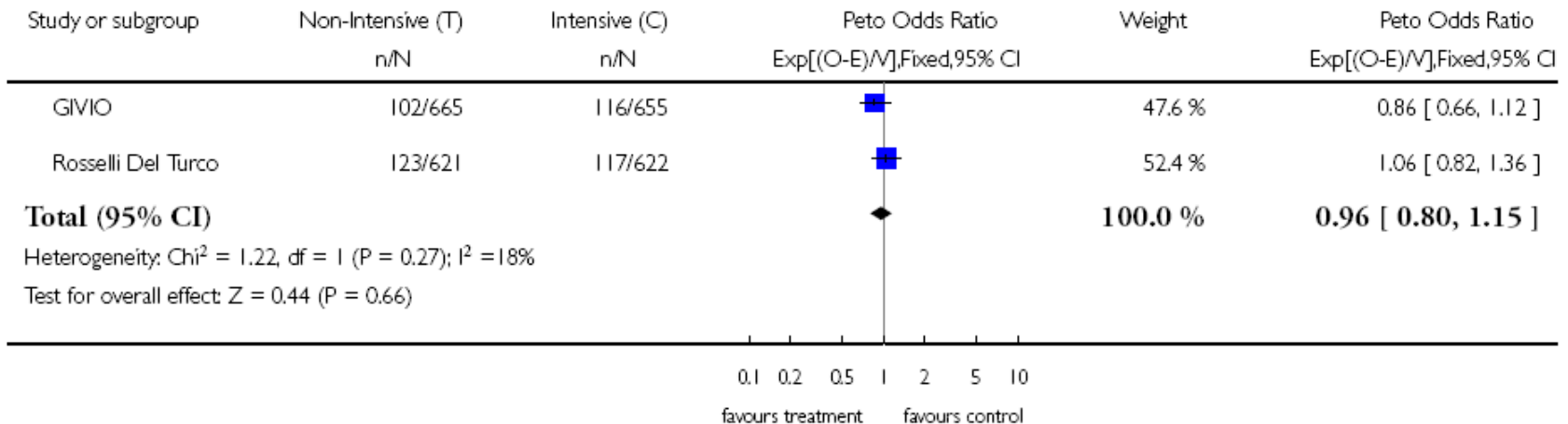
Quale protocollo?

Mortalità globale a 5 anni

Comparison: 1 Clinical follow-up vs intensive follow-up

Rojas MPMP, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001768

Outcome: 2 Overall Mortality 5 years



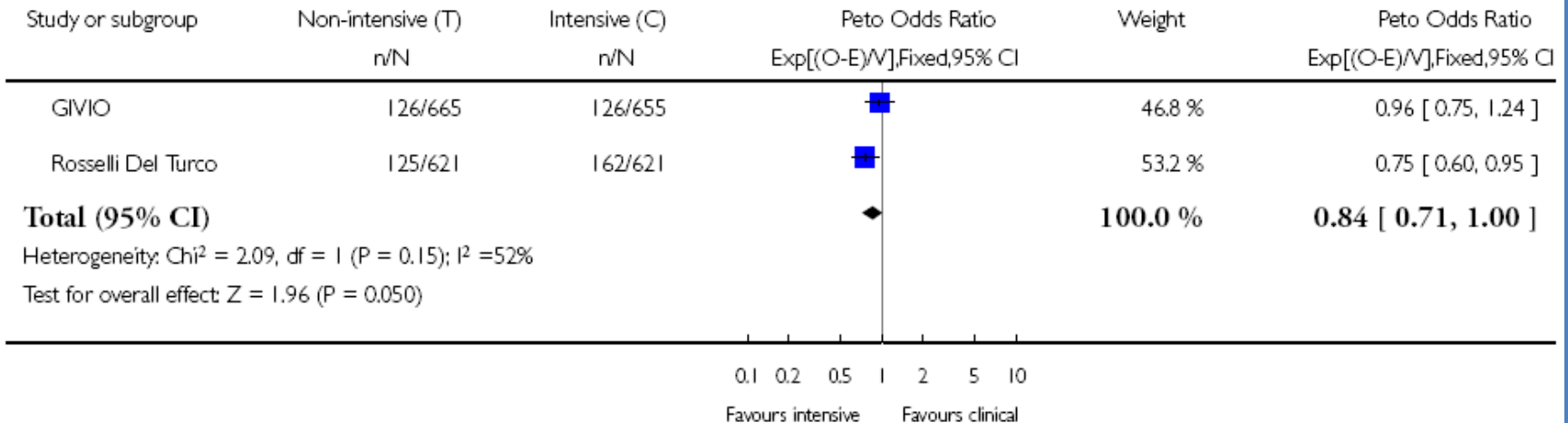
8 morti in meno, pari a **321.085,00 Euro/vita salvata**, a 5 anni
(€ 383168 se si includono costi sostenuti dalle pazienti)

Quale protocollo?

Disease free survival

Outcome: 6 Disease free survival

Rojas MPMP, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001768



Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (Review)

Differenza in eventi osservati: 37 - Costo: **69.353,50 Euro/evento**
(**82.764 €/evento** includendo stime dei costi sostenuti dalle pazienti)

Follow up condiviso

Quale protocollo adottare?

Follow-up minimale? Follow-up intensivo?

Quale protocollo?

Follow-up minimale

Quale protocollo?

Follow-up minimale

- Visita: 1-3/anno per i primi 5 anni, poi 1/anno
- Mammografia: 1/anno
- Educazione della paziente
 - Autopalpazione: 1/mese
 - Informazioni su sintomi e segni di ripresa di malattia (nodulo di nuova comparsa, dolore osseo, persistente mal di testa, nausea, dispnea, disturbi gastrointestinali)
 - Informazioni su sintomi e segni di effetti collaterali (linfedema, dispnea, dolore toracico, mastite)
- Formazione del medico di medicina generale

Quale protocollo?

Follow-up minimale: *problematiche*

- All the randomized trials on follow-up were conducted before availability of targeted therapies and molecular markers
- **Look at:**
 - **Biological characteristics and genotype** of the cancer: bone vs visceral probability of relapse, time of relapse
 - **Hormone sensitivity**: early vs late risk of relapse
 - **HER2 positivity**: high risk of brain recurrence
 - **Adjuvant treatments** with anthra, trastuzumab, aromatase inhibitors: hearth & bone issues

Futuro

THE LANCET *Oncology*

Tree A. C., et al., *Lancet Oncol* 2013; 14: e28-37

Stereotactic body radiotherapy for oligometastases

Alison C Tree, Vincent S Khoo, Rosalind A Eeles, Merina Ahmed, David P Dearnaley, Maria A Hawkins, Robert A Huddart, Christopher M Nutting, Peter J Ostler, Nicholas J van As

Diagnosi

From an “one fits all” follow-up practice to a “tailored follow-up”

↑ Clinical ? ?

We have to plan
new phase III clinical trials