

# Follow-up

Il carcinoma della mammella è una malattia che anche dopo 20 anni e più dal trattamento del tumore primitivo può ripresentarsi o come recidiva locale o come malattia metastatizzata.

Al completamento della terapia primaria, è prassi diffusa che le pazienti siano sottoposte a controlli periodici, finalizzati alla diagnosi precoce delle eventuali riprese di malattia. Tale procedura viene comunemente definita come "follow-up" (FU) e si prefigge diversi obiettivi:

- diagnosticare precocemente secondi tumori nella mammella operata oppure tumori metastatici contralaterali;
- diagnosticare precocemente eventuali riprese locali di malattia (recidive in interventi conservativi oppure riprese su cicatrice in mastectomie);
- diagnosticare precocemente riprese a distanza per assicurare un trattamento tempestivo ed efficace, migliorare la prognosi ed evitare complicanze gravi;
- valutare il performance status e le necessità psicologiche e riabilitative della donna al fine di migliorare la sua qualità di vita.

Nonostante la mancanza di prova scientifica sulla utilità dei controlli sistematici per la ricerca delle metastasi a distanza, il FU viene regolarmente effettuato in tutti i centri. Non esiste alcun accordo sulla frequenza dei controlli, sui test da impiegare né si è individuato lo specialista al quale debba competere la responsabilità di tale programma.

Infine, considerando l'incidenza di questa neoplasia nei paesi industrializzati e la maggiore sopravvivenza che si riscontra in questi ultimi anni, si prevede che il FU dovrà prendere in considerazione un numero sempre crescente di donne per un periodo di tempo prolungato, con costi elevatissimi.

## Obiettivi e benefici del follow-up

Il fine del FU può essere molteplice, dall'acquisizione di dati relativi alla storia naturale del tumore (peraltro ormai nota), a un effetto di rassicurazione della paziente che si sente "controllata" e quindi "protetta" (anche se non sono pochi i casi di pazienti che "vivono" male e con paura i controlli). L'obiettivo principale è la diagnosi, e conseguentemente la terapia, delle ricadute di malattia, il più possibile anticipate, con conseguente miglioramento della prognosi. Va detto tuttavia che l'apparentemente logica relazione tra anticipazione diagnostica delle ricadute e il miglioramento della prognosi, almeno in termini di sopravvivenza, non trova conferma in definitivi nei risultati degli studi sul tema.

## Diagnosi delle metastasi

Il primo e principale obiettivo del follow-up è quello di diagnosticare le metastasi in una fase così precoce da influenzare la mortalità. È opinione abbastanza diffusa nelle pazienti, ma anche nei medici, che se la ripresa ha un volume limitato questa possa regredire ed eventualmente guarire mediante i trattamenti a nostra disposizione.

La maggior parte degli studi retrospettivi sull'argomento mirava a confrontare la sopravvivenza delle pazienti con recidiva preclinica o asintomatica, cioè diagnosticata da un esame strumentale o ematochimico durante una visita programmata, rispetto a quella scoperta nella fase clinica o sintomatica, cioè riferita dalla paziente. La percentuale di riprese asintomatiche può essere correlata al tipo di esame impiegato, alla frequenza del test e all'atteggiamento della donna. Aumentando il numero delle visite le pazienti hanno la tendenza a passare le responsabilità della diagnosi della malattia completamente al medico.

Nonostante i considerevoli sforzi solo una minoranza delle riprese viene diagnosticata in fase asintomatica.

Gli studi confrontavano l'efficacia del follow-up cosiddetto minimo, che comprende normalmente la raccolta anamnestica, l'esame clinico e la mammografia, con quello intensivo; quest'ultimo include anche una serie routinaria di esami diagnostici quali, più comunemente, la radiografia del torace, la scintigrafia ossea, l'ecografia epatica e le analisi ematochimiche. Nella maggior parte dei lavori solo il 25-30% delle recidive viene diagnosticato durante una visita programmata, non avendosi così nessuna anticipazione diagnostica statisticamente significativa. Questa o "lead-time", comporta, nel confronto tra pazienti con ripresa asintomatica e sintomatica, una differenza a favore delle prime nella sopravvivenza "misurata" dalla data della diagnosi di ricaduta che è apparente in quanto consegue ad una anticipazione della data di diagnosi, non ad una dilazione della data di morte. Tale artefatto ("bias") può essere evitato se la mortalità viene calcolata dal momento della diagnosi del tumore primitivo (inizio del follow-up) e non da quello della ripresa di malattia.

Alcuni studi hanno dimostrato un'effettiva migliore sopravvivenza delle pazienti con malattia preclinica, ma ciò può essere facilmente spiegato, come suggeriscono gli stessi Autori, con una selezione delle recidive ad andamento meno aggressivo. Supponendo infatti che le metastasi abbiano diversa velocità di crescita e un periodo di diagnosticabilità preclinica nel quale sono ancora asintomatiche e sono identificabili dai test diagnostici, è mol-

to più probabile che il FU, che ha cadenza periodica, si imbatta in metastasi a lenta crescita, con un periodo di diagnosticabilità più lungo ("length-time bias"), che in riprese a crescita rapida, che si rendono sintomatiche tra un controllo e l'altro. Nemmeno gli unici due trial randomizzati hanno mostrato che lo screening routinario delle metastasi a distanza abbia alcuna influenza sulla mortalità delle donne con carcinoma della mammella (livello I di evidenza).

Lo studio GIVIO che impiegava i test diagnostici con una cadenza annuale non ha riscontrato nessuna anticipazione diagnostica nel braccio di FU attivo rispetto a quello di controllo, non ottenendo così la condizione minima per poter impattare la sopravvivenza.

In quello del CNR, che eseguiva gli esami ogni sei mesi, si è verificata una sensibile anticipazione diagnostica, con un eccesso di metastasi a 5 anni nel braccio del FU intensivo. Nonostante questo successo non è stato rilevato alcun effetto sulla mortalità né a 5 né a 10 anni.

La diagnosi precoce di alcune riprese potrebbe però ridurre sostanzialmente alcune complicanze (es. fratture patologiche o paraplegia). Questi eventi, comunque, sono alquanto infrequenti e di solito non improvvisi né inaspettati, ma preceduti da un considerevole periodo di sintomaticità.

### Diagnosi delle riprese locali

Il secondo obiettivo del follow-up è la diagnosi delle recidive locali e dei tumori controlaterali. Queste, se diagnosticate precocemente, possono essere facilmente curate mediante chirurgia, radioterapia o altri trattamenti.

Le recidive intra-mammarie dopo intervento chirurgico conservativo si presentano con una frequenza dell'1-2% l'anno e possono comparire anche dopo 20 anni. Queste si presentano associate a metastasi a distanza in meno del 10% dei casi e possono essere curate attraverso una mastectomia di salvataggio.

Il loro significato prognostico è stato analizzato in numerosi studi randomizzati. Questi prevedevano frequenti controlli clinici e la mammografia ogni anno. Nonostante la comparsa più o meno frequente delle recidive intramammarie, non è stato mai riscontrato alcun incremento della mortalità a esse ascrivibile. Pertanto le riprese locali dopo chirurgia conservativa, se trattate adeguatamente, non sembrano influenzare la sopravvivenza (livello I di evidenza).

L'esame clinico routinario e la mammografia annuale vengono raccomandati allo scopo di diagnosticare le riprese locali in uno stadio precoce (livello III di evidenza).

Le recidive locali dopo mastectomia sono meno frequenti (4%) e compaiono di solito nei primi 2-3 anni e si presentano associate a metastasi nel 60-70% dei casi. Perciò la loro diagnosi difficilmente influenzerà la prognosi a distanza.

Va ricordato che l'esame clinico è di importanza

fondamentale per la diagnosi di riprese locoregionali quali recidive intramammarie, linfonodopatie secondarie sovraclavari o ascellari: in alcuni casi, asintomatici, anche le riprese linfonodali mammarie interne possono essere rilevate dall'ispezione per il caratteristico "bombé" che si può determinare in corrispondenza della margino-sternale.

### Diagnosi del tumore controlaterale

Dopo un carcinoma primitivo della mammella il rischio di un tumore controlaterale è 3-5 volte superiore alla popolazione. Poiché il rischio assoluto è circa lo 0.75% ogni anno il numero dei casi diagnosticati sarà relativamente piccolo.

Se lo screening mammografico si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità da carcinoma della mammella primitivo non è detto che sia lo stesso utile per il tumore controlaterale. La sua diagnosi precoce non è mai stata oggetto di un trial randomizzato. Questa è stata valutata in uno studio che confrontava la mastectomia radicale con quella modificata con o senza radioterapia. Non si è verificata nessuna differenza nella sopravvivenza fra le donne con o senza carcinoma controlaterale dopo 10 anni di follow-up (livello II di evidenza).

Il follow-up delle donne operate al seno non ha soltanto un obiettivo puramente medico. Il supporto psicologico e di rassicurazione durante le visite non deve essere trascurato. Purtroppo ci sono pochi dati sull'influenza del FU sulla qualità della vita delle donne con carcinoma della mammella. Le pazienti, dopo la terapia, hanno il timore sia di eventuali riprese di malattia che di abbandono da parte di quei medici che potrebbero diagnosticare e quindi curare in caso di recidiva.

La sorveglianza potrebbe così ridurre l'ansia di queste donne migliorando la loro qualità di vita. Alcune, infatti, trovano un notevole conforto nei controlli ripetuti richiedendo perfino più test di quelli raccomandati.

Altre, di contro, trovano che le visite servono solo a ricordare loro la malattia e sono una continua fonte di ansia.

Gli studi comunque riportano risultati contrastanti sulla qualità della vita.

Questa è stata valutata nel trial randomizzato del GIVIO: nessuna differenza è stata dimostrata tra il gruppo a follow-up intensivo e quello minimo. Se non sono stati evidenziati effetti negativi dovuti ai test non si è avuta neppure alcuna dimostrazione che il follow-up migliori la qualità della vita.

Un altro importante obiettivo del follow-up è monitorare i risultati dei trattamenti. È decisivo per i medici capire quali trattamenti producano i migliori risultati in termini di sopravvivenza, morbilità e qualità della vita. Il follow-up è infatti obbligatorio per valutare il comportamento di una singola Unità di Senologia. In questo modo

le istituzioni potranno essere consapevoli dei propri standard ai fini di un corretto controllo di qualità.

### Linee-guida del follow-up

Poiché il 60-80% di tutte le riprese di malattia si evidenzia nei primi 3 anni dopo il trattamento radicale del tumore primitivo la frequenza delle visite periodiche dovrebbe essere maggiore nei primi anni. A causa delle differenze individuali non esiste però un singolo schema ottimale. Le varie Consensus Conferences hanno stilato diversi schemi, peraltro con piccole variazioni. La scelta dovrebbe derivare dal compromesso del probabile beneficio in termini di salute del paziente da un lato, contro gli inconvenienti, lo stress ed i costi di un ritmo troppo frequente dall'altro. Sebbene meno di due visite all'anno potrebbero non diagnosticare una certa percentuale di riprese dobbiamo tenere conto che ciascun controllo presenta il rischio del 2.5% di falsi positivi. Questi causeranno una non necessaria ansia e potrebbero portare ad addizionali biopsie inutili.

La visita dovrebbe comprendere la raccolta anamnestica e l'esame clinico. Quest'ultimo dovrebbe essere eseguito su entrambi i seni, le stazioni linfoghiandolari regionali, la parete toracica e l'addome: una percussione del torace può facilmente rilevare la presenza di versamento pleurico. Dovranno anche essere valutati la mobilità degli arti superiori e l'eventuale comparsa di linfedema. La mammografia è un test chiaramente utile. Le recidive dopo chirurgia conservativa ed i tumori controlaterali diagnosticati con la mammografia sono più piccoli e meno aggressivi rispetto a quelli evidenziati con l'esame clinico. Pertanto, anche se non è stata ancora definita la frequenza ottimale, la mammografia dovrebbe essere eseguita, indicativamente ogni anno.

Gli esami routinari radiologici e di laboratorio non dovrebbero essere impiegati allo scopo di evidenziare le metastasi a distanza (livello I di evidenza).

I test comunemente impiegati sono mirati alle più comuni sedi di ripresa di malattia sistemica. In ordine di frequenza lo scheletro (scintigrafia ossea), il polmone (Rx torace) e, ben più raro, il

fegato (ecografia epatica). Altre prime sedi di metastasi (ad es. SNC), per la loro rarità, non vengono investigate in assenza di sintomi.

In realtà esistono anche altre indagini più sofisticate e moderne per la ricerca di metastasi nelle sedi su menzionate (TC, RM, PET) ma per considerazioni di costi, accessibilità e specificità sono raramente impiegate in prima istanza e vengono riservate all'approfondimento di lesioni dubbie per escludere le false positività.

Un discorso a parte merita l'uso degli esami ematochimici e dei markers cosiddetti "tumoriali". In particolare non c'è alcuna prova che l'aggiunta di esami ematologici e biochimici sia utile. In uno studio dettagliato dell'International Breast Cancer Study Group la fosfatasi alcalina (FA) fu il solo test utile come indice biochimico di malattia metastatica. La FA risultava anormale nel 70% delle donne con secondarismi epatici e nel 30% delle pazienti con quelle ossee. Ma rimaneva nei range nel 90% delle donne con metastasi epatiche per oltre quattro settimane dopo la diagnosi strumentale.

Il trattamento con tamoxifene causa un modesto aumento (2-4 volte) del rischio di carcinoma endometriale (livello I di evidenza) per cui è stata consigliata una sorveglianza ginecologica.

Alcuni ricercatori affermano che un'ecografia trans-vaginale routinaria dovrebbe essere utilizzata come screening nelle donne asintomatiche. Purtroppo il tamoxifene induce spesso un'iperplasia del connettivo subendometriale che all'ecografia simula quadri grossolani di iperplasia/neoplasia. Gerber ha dimostrato che questo test ha scarso significato anche con spessori dell'endometrio maggiore di 10 mm. Questo esame è associato ad un alto tasso di falsi positivi con un conseguente aumento di procedure invasive che non sarebbero per la maggior parte dei casi indicate. Il sanguinamento vaginale rappresenta un sintomo precoce di un carcinoma endometriale che ha una buona prognosi, ma che non sempre riceve la giusta attenzione.

Barakatt riporta una possibile diminuzione nella mortalità dello 0.03% con un tale programma di screening con dei costi proibitivamente elevati.

Pertanto un'ecografia trans-vaginale periodica non è consigliabile nel FU di queste donne (livello IV di evidenza).