



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

PDTA MAMMELLA "IL FOLLOW UP"

DOC. 000

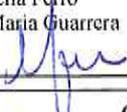
Rev.00

Pagina 1 di 16



SERVIZIO OSPEDALIERO PROVINCIALE
RETE CLINICA SENOLOGICA PROVINCIALE

PDTA MAMMELLA:
"IL FOLLOW UP"

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	ID.
gruppo di lavoro "follow up"	Antonella Ferro Giovanni Maria Guarrera 	Il Direttore Sanitario Claudio Dario	135853975 data emissione
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
ARGOMENTO	PAROLE CHIAVE		

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari <i>Provincia Autonoma di Trento</i>	PDTA MAMMELLA“IL FOLLOW UP”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 2 di 16

Redazione a cura di (in ordine alfabetico):

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Laura Bandera	Dirigente medico	UO di Radioterapia – Ospedale di Trento
Paola Bondioli	Dirigente medico	UO di Chirurgia – Ospedale di Trento
Roberto Bortolotti	Dirigente medico	UO Reumatologia - Ospedale di Trento
Paolo Cristofolini	Dirigente medico	UO di Chirurgia plastica - Ospedale di Trento
Elisabetta Grego	Dirigente medico	UO di Oncologia Medica - Ospedale di Trento
Antonella Ferro	Dirigente medico	UO di Oncologia Medica- Ospedale di Trento
Silvia Lazzeri	Infermiere	CS Rete Clinica Senologica
Daniele Ortolani	Dirigente medico	Medicina generale
Carlo Pedrolli	Dirigente medico	U.O. Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica
Marco Pellegrini	Dirigente medico	U.O. di Senologia Clinica e Screening Mammografico - Trento
Lorenza Peretti	Dirigente medico	U.O. Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica
Silvana Selmi	Psicologa	U.O. di Psicologia Ospedale di Trento
Pietro Severino	Dirigente medico	Medicina generale
Cristiano Strazzabosco	Dirigente medico	UO di Medicina Fisica e Riabilitazione – Ospedale di Trento
Erica Terreno	Dirigente medico	U.O. Ginecologia e Ostetricia - Ospedale di Trento

Hanno collaborato (in ordine alfabetico):

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Valentina Cereghini		LILT Trento

Verifica e controllo a cura di (in ordine alfabetico):

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Antonella Ferro	Dirigente medico	UO di Oncologia Medica- Ospedale di Trento
Giovanni Maria Guarrera	Dirigente medico Direttore	Servizio Ospedaliero Provinciale



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

PD TA MAMMELLA "IL FOLLOW UP"

DOC. 000

Rev.00

Pagina 3 di 16

INDICE

1	INTRODUZIONE	4
2	LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO.....	7
3	LA PRESA IN CARICO DA PARTE DELLA MEDICINA GENERALE.....	10
4	PROCEDURE OPERATIVE IN AMBITO DI FOLLOW UP.....	10
5	RIFERIMENTI E ALLEGATI.....	14
5.1	RIFERIMENTI	14
6	INDICATORI	15
7	ELENCO DEI DESTINATARI	16



1 INTRODUZIONE

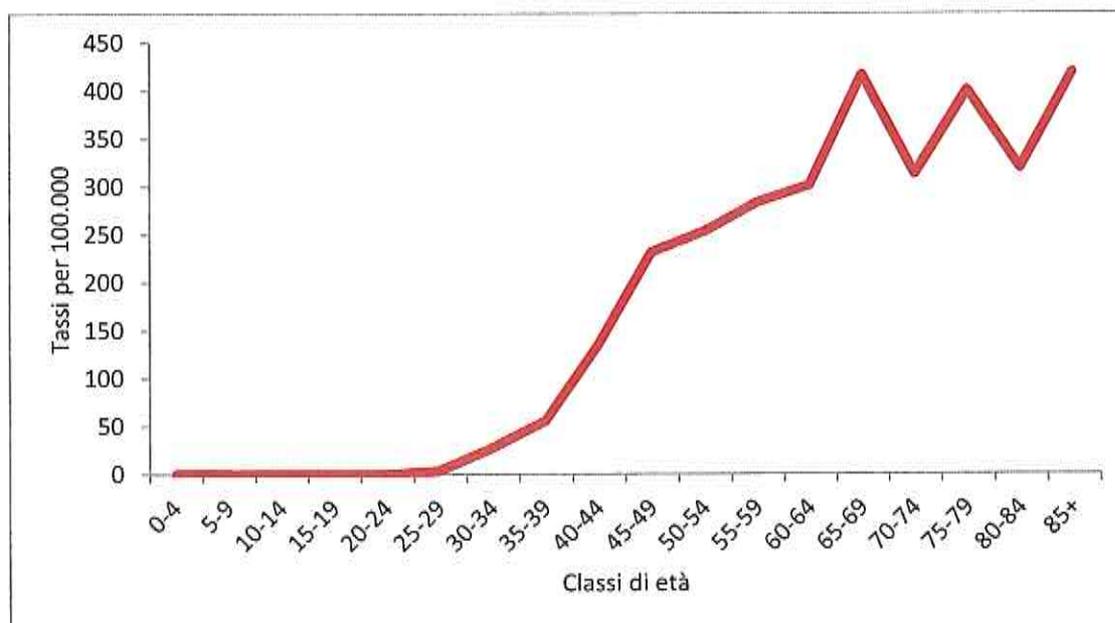
Per follow up si intende il percorso che il paziente affetto da neoplasia intraprende in seguito al trattamento primario (vuoi chirurgico o medico).

Nel caso di tumore mammario tale percorso trova motivazione in molteplici obiettivi:

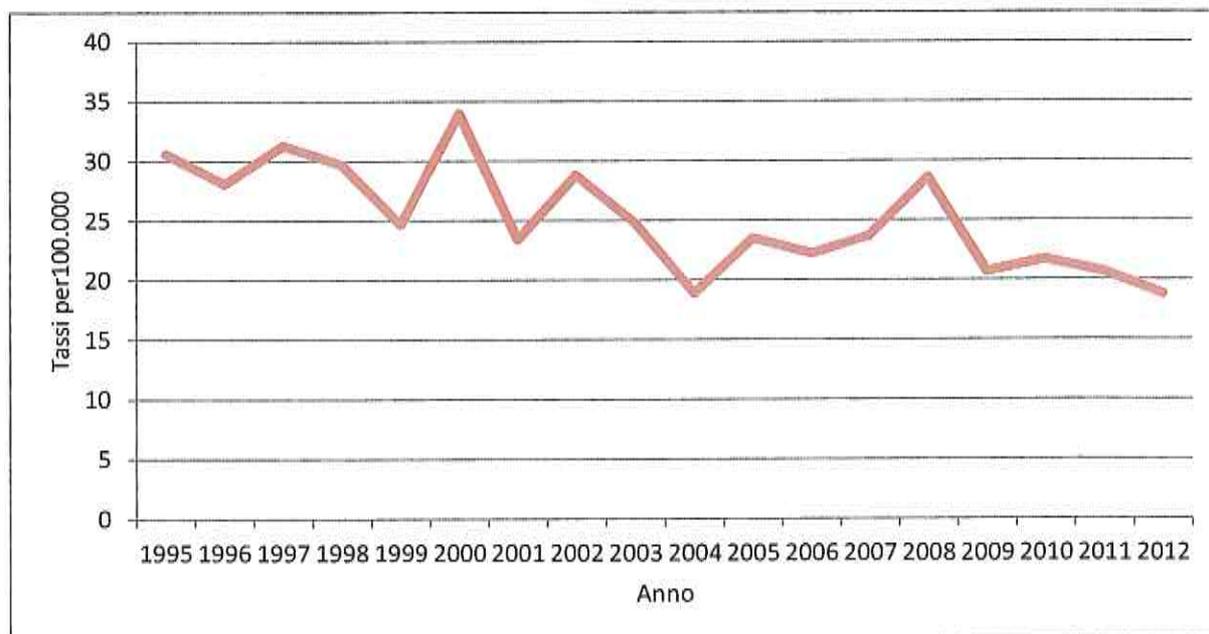
- L' identificazione più precoce possibile di recidive locoregionali o sistemiche
- Il monitoraggio delle compliance della paziente alla terapia ormonale prescritta
- Il monitoraggio di eventuali effetti avversi dovuti alla terapia ormonale in atto o ai trattamenti locali o sistemici pregressi
- Il monitoraggio della qualità della vita complessiva della paziente, con particolare attenzione alle ricadute psicologiche della diagnosi oncologica
- Rinsaldare l'alleanza terapeutica medico-paziente
- L' identificazione più precoce possibile di seconde neoplasie

Si stima che nel 2018 verranno diagnosticati in Italia circa 52.800 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile (dati AIRTUM) ¹. Inoltre anche per il 2015 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.274 decessi (dati ISTAT) ², la sopravvivenza a 5 anni risulta invece essere pari all'87%.

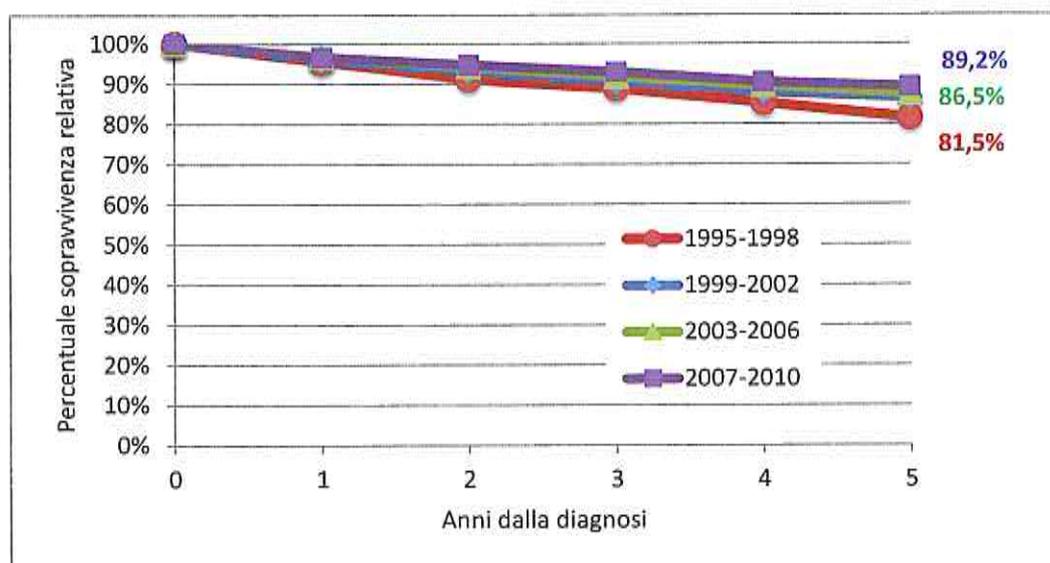
Nello specifico nella provincia di Trento il numero di nuovi casi è di **quasi 500 nuove diagnosi di tumore della mammella** con una incidenza crescente al crescere dell'età



Nel 2014 (ultimo dato disponibile per la mortalità) i decessi per tumore della mammella sono stati 93, con tasso grezzo di mortalità pari a 34/100.000. L'andamento temporale dei tassi di mortalità standardizzati mostra una progressiva riduzione della mortalità per questo tumore, con un decremento medio annuo di -0.6% , statisticamente significativo, $p < 0.001$. Il tasso standardizzato nel 1995 era pari a 30 decessi per 100.000, mentre nel 2012 è pari a 19 decessi per 100.000.



- La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi di tumore della mammella diagnosticati nel periodo 2007-2010 in provincia di Trento è pari all'89%. Dalla figura si osserva che c'è stato un miglioramento della sopravvivenza di 8 punti percentuali rispetto all'81,5% dei nuovi casi diagnosticati nel 1995-98.



- L'alta incidenza della patologia, unita all'attuale alto tasso di sopravvivenza, fanno del tumore mammario una delle neoplasie a più alta prevalenza e rappresentano per il sistema sanitario una sfida in quanto le pazienti necessitano di un follow up costante e prolungato.
- L'urgenza di dare una risposta efficiente a tale sfida è resa ulteriormente pressante dalla necessità di un utilizzo razionale delle risorse ma non si limita a questo: la prescrizione inappropriata di accertamenti laboratoristici e strumentali, oltre a rappresentare una possibile causa di spesa inappropriata, può, infatti, generare falsi positivi con potenziale nocimento per il paziente.

 <i>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</i>	PDTA MAMMELLA "IL FOLLOW UP"	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 6 di 16

- Tali premesse rendono indispensabile l'adozione di percorsi condivisi tra oncologia e medicina generale per garantire alle assistite una presa in carico a lungo termine che garantisca la **sicurezza delle pazienti**, la **rapida individuazione e presa in carico delle recidive**, la sorveglianza di **possibili effetti iatrogeni delle terapie**, il **monitoraggio dell'aderenza al trattamento e l'uso razionale delle risorse** (compreso l'accesso agli ambulatori oncologici) in accordo con le migliori evidenze scientifiche disponibili.



2 LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Il rischio di ripresa di malattia e morte è influenzato non solo dallo stadio (dimensioni tumorali e coinvolgimento linfonodale) ma anche dalla biologia del tumore alla presentazione.

Nella neoplasia mammaria è possibile infatti individuare i seguenti sottotipi molecolari:

- **Luminal A:** ER e PgR + (PR > 20%) con HER2 negativo e ki67 < 20%
- **Luminal B (HER2 negativo):** ER e/o PgR + con HER2 negativo e ki67 > 20%
- **Luminal B (HER2 positivo):** ER e/o PgR + con HER2 positivo e qualunque ki67
- **Triple negative:** ER, PgR e HER2 negativi con qualunque ki67
- **HER2 positivi:** ER e PgR negativi con HER2 positivo e qualunque ki67

Tali sottotipi in aggiunta allo stadio tumorale presentano una prognosi differente; per cui in base al rischio biologico e allo stadio le pazienti con neoplasia mammaria possono essere candidate o meno a trattamento chemioterapico neoadiuvante/adiuvante associato alla terapia ormonale nei casi con recettori positivi e/o alla terapia anti-HER2 nei casi HER-2 positivi o alla sola terapia ormonale adjuvante nei casi con recettori positivi a rischio di ricadute basso.

Categorie di rischio	
Rischio Basso	<p>Lfn negativi (N0) e tutte le seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pT ≤ 2 cm - Grado 1 - Ki 67 < 20% - Assenza di invasione vascolare peritumorale estesa(L0) - ER e/o PgR espressi - Assenza sovraespressione o amplificazione di HER-2
Rischio Intermedio	<p>Lfn negativi (N0) e almeno 1 delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pT > 2 cm - Grado 2-3 - Ki67 > 20% - Presenza di invasione vascolare peritumorale estesa(L1) - Sovraespressione o amplificazione di HER-2 - ER e PgR assenti - Età < 35 anni <p>Lfn positivi (1-3) e tutte le seguenti</p> <ul style="list-style-type: none"> - ER e/o PgR espressi - HER-2 NON sovraespresso né amplificato
Rischio Elevato	<p>Lfn positivi (1-3) e tutte le seguenti</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER-2 sovraespresso/amplificato - ER e PgR negativi <p>Lfn positivi (≥ 4)</p>



	Luminal A	Luminal B (HER2 neg)	Luminal B (HER2 pos)	Triple negative	HER2 pos
Rischio basso	OT Follow-up	OT	CT + H → OT	NA	CT + H
Rischio intermedio	OT	CT → OT OT	CT + H → OT	CT	CT + H
Rischio Elevato	CT → OT OT	CT → OT OT	CT + H → OT	CT	CT + H

- Il rischio annualizzato di recidiva è più elevato durante i primi 5 anni (10.4%), con un picco tra il primo e il secondo anno (15.2%).
- Durante i primi 5 anni, le pazienti con malattia ER+ si caratterizzano per un rischio annualizzato più basso rispetto alle pazienti con malattia ER- (9.9% vs 11.5%; P = 0.01);
- Tuttavia, dopo i 5 anni, le pazienti con carcinoma ER+ possono sperimentare rischi maggiori :
 - dal 5° al 10° anno: 5.4% vs 3.3%;
 - dal 10° al 15° anno: 2.9% vs 1.3%;
 - dal 15° al 20° anno: 2.8% vs 1.2%;
 - dal 20° al 25° anno: 1.3% vs 1.4%; P <0.001.
- Fra le pazienti con stato recettoriale positivo, i rischi annualizzati di recidiva sono rimasti elevati e sostanzialmente stabili dopo il 10° anno, anche in assenza di coinvolgimento linfonodale

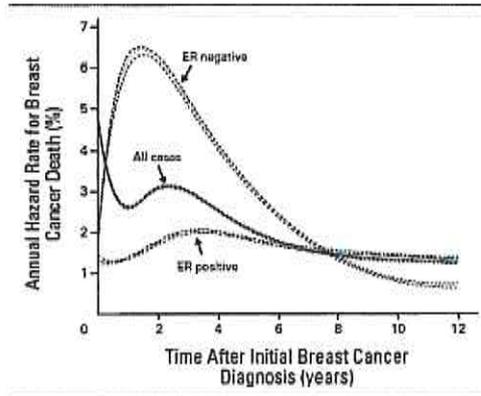


Figura 1. Tassi di mortalità per tumore mammario per anno stratificato per positività dei recettori ormonali

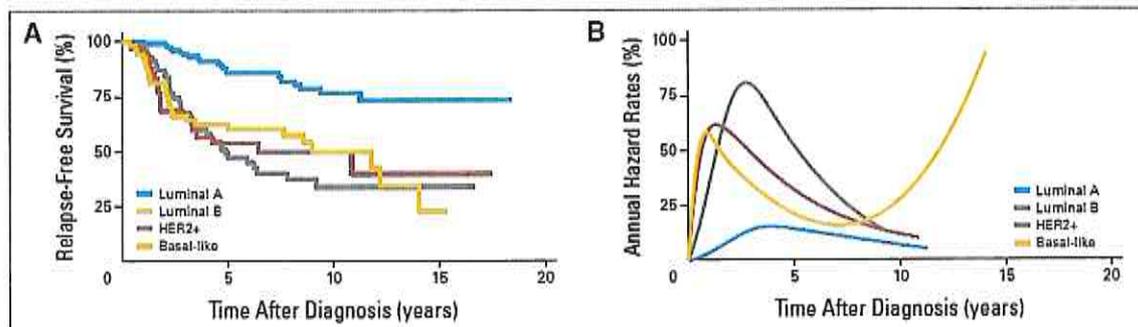


Figura 2 Tassi di sopravvivenza libera da recidiva per anno stratificato per fattori prognostici

Lo stadio basale così come il grading e altri biomarcatori possono essere fattori di rischio persistenti nel tempo e possono essere usati per costruire il rischio a lungo termine, utile al fine di una individualizzazione del follow up (figura 1 e 2)⁴ .

 <p>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p>	<p>PDTA MAMMELLA "IL FOLLOW UP"</p>	<p>DOC. 000</p>
		<p>Rev.00</p>
		<p>Pagina 10 di 16</p>

3 LA PRESA IN CARICO DA PARTE DELLA MEDICINA GENERALE

Superate le fasi della diagnosi e dei trattamenti svolti in ambito ospedaliero, dopo un lasso di tempo valutato dallo specialista oncologo in base alla biologia e alla stadiazione del tumore, vi è ampio consenso in letteratura sul fatto che il follow up vada proseguito nell'ambito delle cure primarie. Tale raccomandazione è condivisa dalle maggiori linee guida internazionali ed è sostenuta da evidenze che dimostrano come follow up condotti in ambiente specialistico o generalista risultino in outcome sovrapponibili in termini di sicurezza ed efficacia ^{5,6}.

4 PROCEDURE OPERATIVE IN AMBITO DI FOLLOW UP

Il follow up avrà cadenza semestrale e consisterà in:

- esame clinico accurato
 - Anamnesi volta in particolare a indagare rispetto ad aderenza alla terapia ormonale eventualmente indicata, eventuali perdita di peso, comparsa di dolore scheletrico, comparsa di sintomi neurologici, comparsa di astenia
 - Ispezione e palpazione del seno o della parete toracica in caso di mastectomia
 - Palpazione delle stazioni linfonodali
 - Auscultazione polmonare volta soprattutto alla ricerca di eventuale versamento pleurico
 - Obiettività addominale
 - Esame neurologico
 - Ricerca di eventuali edemi degli arti superiori e inferiori

- mammografia di controllo

- esami di laboratorio.

Su questo tema le indicazioni non sono univoche: le linee guida ASCO ed ESMO concordano infatti sul non raccomandare la prescrizione routinaria di questi esami, compresi i marcatori tumorali. Si concorda, però, sul basso impatto provocato da questa prescrizione e si concorda sulla ragionevolezza di prescrivere con **cadenza annuale** emocromo, funzionalità epatica e renale, glicemia, assetto lipidico (in particolare nelle donne in terapia ormonale), CEA e CA 15.3 consapevoli che questi ultimi, a causa della loro bassa sensibilità e specificità, vanno intesi solo come "indizi" di un'eventuale ripresa di malattia, indizio che si fa però più consistente in caso di trend di crescita.

- Visita ginecologica con ecografia transvaginale nelle pazienti in trattamento con tamoxifene ogni 12 mesi
- Densitometria ossea (biennale) + CTX, PTH, calcio, calciuria delle 24 ore, fosfatasi alcalina e vitamina D (annuale) nelle pazienti in trattamento con inibitori delle aromatasi, tamoxifene + LH-RH analogo, Tamoxifene in monoterapia annualmente (su questo aspetto si farà carico l'ambulatorio di osteopatia metabolica presso la UO di Reumatologia)
- Non indicato nel follow up routinario eseguire PET con FDG, scintigrafia ossea total body, ecografia epatica o Rx torace nelle pazienti a basso rischio, o rischio alto/intermedio asintomatiche ^{7,8,9}.

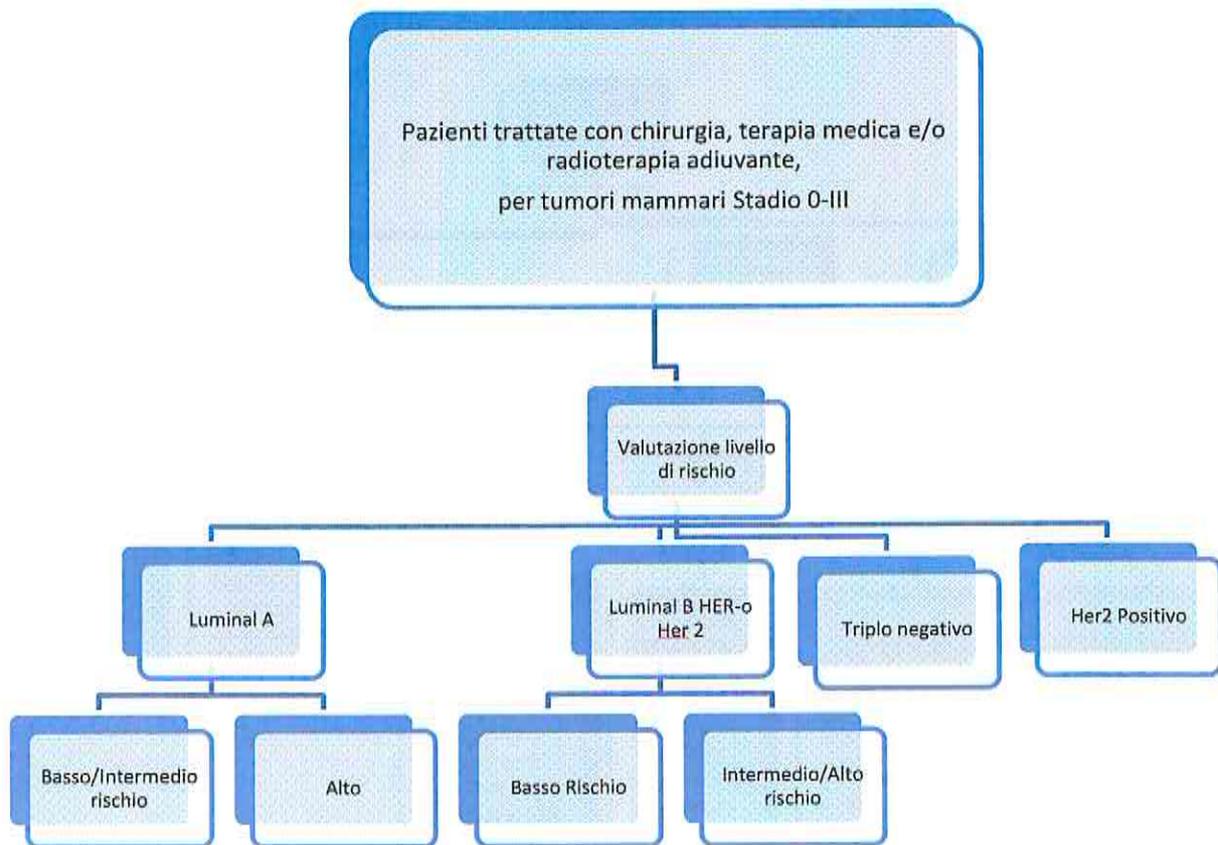


Figura 3. Classificazione del rischio nella pazienti affette da tumore mammario stadio I-III in base a fattori molecolari e dimensionali

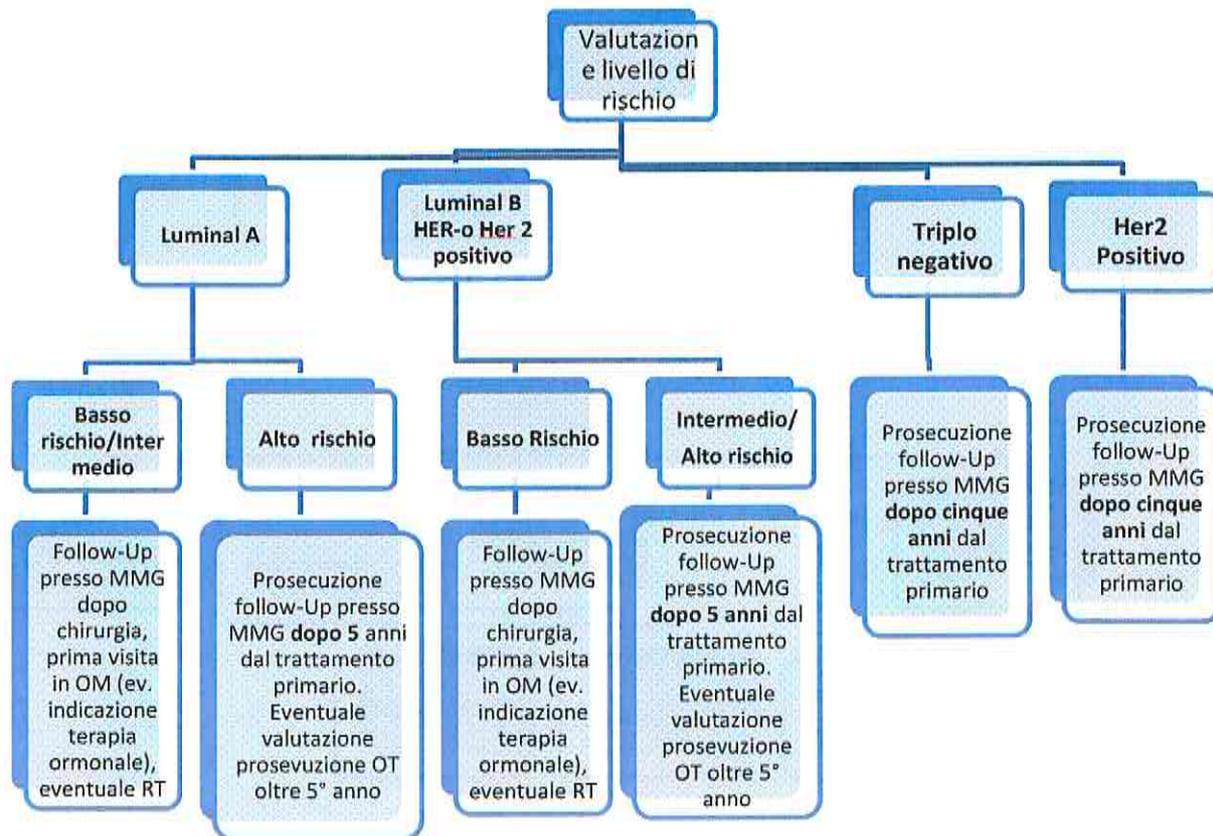


Figura 4. Gestione del follow up in base alle categorie di rischio.

Personalizzazione del follow up

- Valutare un follow up più stretto nei sottotipi a prognosi peggiore (TN e HER2 positivi) con linfonodi positivi o che hanno risposto poco alla chemioterapia neoadiuvante:
 - **ogni 4 mesi per i primi 2 anni**
 - Es : OM (4m) > OM (8m) > RT (12 m)

Indicazioni al follow up alternato oncologia/radioterapia/MMG.

E' possibile considerare un follow-up alternato gestito da oncologi e radioterapisti e successivamente dal MMG in caso di pazienti sottoposte a trattamento radiante preceduto da chemioterapia.



Nei casi di quadrantectomia o mastectomia con successiva radioterapia:

- **Nei casi di terapia ormonale esclusiva: (se basso/intermedio rischio)** follow up con MMG fin da subito con indicazioni a trattamento ormonale/indicazione alla gestione degli effetti collaterali/modalità di invio per ripresa in carico
- **Nei casi di IORT (per antonomasia basso rischio)** follow up con MMG fin da subito con indicazioni a trattamento ormonale//indicazione alla gestione degli effetti collaterali/modalità di invio per ripresa in carico
- **Nei casi di chemioterapia e radioterapia: per i primi 5 anni è indicato** primo follow up in oncologia a 6 mesi dal termine della Chemioterapia e primo follow up in radioterapia a 12 mesi dal termine della Radioterapia (a fine RT controllare effettiva data della visita in O.M.); successivi controlli semestrali alternati.
Dopo 5 anni è possibile proseguire il follow up presso MMG
- **Nei casi di DCIS. Quadrantectomia senza ormonoterapia:** follow up gestito dal MMG.
- **Quadrantectomia con ormonoterapia:** follow up con MMG fin da subito con indicazioni a trattamento ormonale/riduzione effetti collaterali/eventuali indicazioni a trattamento ormonale/indicazione alla gestione degli effetti collaterali/modalità di invio per ripresa in carico.
- Se eseguita **mastectomia con ormonoterapia** vale la stessa gestione in caso di quadrantectomia con ormonoterapia. In caso di **mastectomia senza ormonoterapia** indicato follow up solo senologico

Gli strumenti attuativi

Per l'attuazione di un follow up che garantisca un tasso di aderenza elevato e l'identificazione precoce di eventuali drop out è indispensabile la predisposizione di uno strumento condiviso delle procedure da mettere in atto

Al momento del passaggio dalle cure oncologiche alle cure primarie nei casi a "basso rischio" secondo lo schema suddescritto nella scheda di consulto visibile in SIO (e quindi riferibile nel sistema AMPER) verrà definita una scheda di accertamenti da eseguire con indicazione della tempistica.

Imprescindibile all'attuazione di un adeguato follow up è l'identificazione di una figura di raccordo tra cure primarie e ambito ospedaliero che garantisca una rapida presa in carico in caso di necessità di consulenza da parte del MMG o in caso di rinvio allo specialista qualora si sospettasse una recidiva di malattia (questa figura può essere rappresentata dalla case manager)



5 RIFERIMENTI E ALLEGATI

5.1 RIFERIMENTI

1. I Numeri del Cancro in Italia 2018. I dati regionali
2. Dati ISTAT 2015.
3. Colleoni M, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol* 2016
4. Jatoi I, et al. Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects. *J Clin Oncol*. 2011
5. Grunfeld E, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006
6. Fabio Puglisi, et al. Caring for cancer survivors: perspectives of oncologists, general practitioners and patients in Italy. *Future Oncology* 2016
7. Linee guida AIOM 2018.
8. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v8-v30.
9. ASCO and ACS Issue New Guideline on Breast Cancer Survivorship Care. 2015



6 INDICATORI

Indicatori di processo

Codice Indicatore	Descrizione indicatore	Livello di evidenza	Fonte	Significato	Standard accettabile	Standard ottimale	Fonte dati
1	Proporzione di pazienti con ca. invasivo della mammella asintomatiche, con mammografia e valutazione clinica annuale nei primi 5 anni dopo l'intervento chirurgico (BRCA1-2 pos. escluse)	I	Linea Guida AIOM 2018 Eusoma 2017	Appropriatezza follow up	95%	99%	Databas e APSS?? ?
2	Proporzione di pazienti con ca invasivo della mammella asintomatiche con effettuazione di una scintigrafia ossea o PET entro l'anno dall'intervento		Linea Guida AIOM 2018	Appropriatezza follow up	10%	<10%	Databas e APSS?? ?
3	Proporzione di pazienti a basso rischio candidabili a follow up con MMG inviati a follow up con MMG/rispetto a tutti i pazienti a basso rischio candidabili a follow up con MMG			Appropriatezza follow up	80%	99%	SIO

Audit clinici

Con cadenza annuale verranno organizzate riunioni di coordinamento tra tutte le figure professionali coinvolte nel follow up per identificare e risolvere eventuali criticità emerse nell'attuazione dei PDTA.

 <p><i>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</i></p>	<p>PDTA MAMMELLA "IL FOLLOW UP"</p>	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 16 di 16

7 ELENCO DEI DESTINATARI

per competenza

- UO Oncologia Medica
- UO Radioterapia
- UO di Senologia clinica e screening mammografico
- UO di Reumatologia
- UO di Ginecologia
- Direttore Area Cure Primarie
- Direttore dell'Area Medica
-

per conoscenza

- Direttore Servizio Ospedaliero Provinciale
- Direttore Dipartimento di Governance
- Direttore dell'Area Medica specialistica
- Direttore dell'Area Chirurgica
- Direttore dell'Area Chirurgica specialistica
- Direttore dell'Area Materno Infantile
- Direttore dell'Area Servizi
- Direttore dell'Area Emergenza
- Responsabile del Servizio per le Professioni Sanitarie
- Responsabile Unità Accreditamento e Gestione del Rischio
- Dirigenti medici e Personale sanitario della Direzione Medica della Struttura Ospedaliera di Trento