

ESISTE UN MOMENTO IN CUI LA PAZIENTE SI PUÒ DEFINIRE AL TERMINE DEL “PRIMO FOLLOW UP”? CONDIZIONI, EVIDENZE DISPONIBILI E CRITICITÀ

Melegari Elisabetta

U.O. Oncologia AUSL Imola

Dirigente Medico

**Focus sul rientro a screening mammografico dopo follow up
e aggiornamenti sul trattamento dei tumori mammari**

Webinar 30 marzo 2021

Cosa si intende per “primo follow up”?

- I primi 5 anni dopo la diagnosi sono gli anni a maggior rischio di ricaduta loco-regionale e sistemica per i sottotipi triplo negativi e per le pazienti HER2-enriched e in percentuale minore i luminal B (sia HER2 positive che negative).
- Dal 5° al 10° anno si riduce progressivamente il rischio di un eventuale ricaduta.
- Il 25-30% dei pazienti sviluppa metastasi nei primi 10 anni dalla diagnosi



PRIMO FOLLOW UP = PRIMI 5/10 ANNI DALLA DIAGNOSI



Scopo del follow up

- Riconoscimento precoce di recidive di malattia potenzialmente suscettibili di trattamento con intento radicale,
- Gestione e monitoraggio degli effetti collaterali della terapia sia a breve che a lungo termine,
- Aderenza alla terapia anti-ormonale,
- Promozione e mantenimento di uno stile di vita sano,
- Definizione del rischio eredo-familiare,
- Prevenzione secondaria per i secondi tumori.



NON EVIDENZE DI EFFICACIA DI FOLLOW UP INTENSIVI VS MINIMALI

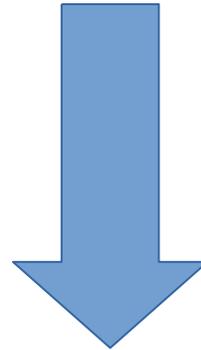


Follow-up oncologico:

- Visita senologica semestrale nei primi 5 anni e poi annuale almeno fino al 10° anno.
- Mammografia + Ecografia mammaria bilaterale annuale almeno fino al 10° anno dall'intervento chirurgico.
- Alcuni centri prevedono Ecografia mammaria semestrale i primi 5 anni.
- Monitoraggio degli effetti collaterali (chemio ed ormonoterapici).
- Altri esami strumentali in caso di comparsa di sintomi o alterazioni ematologiche patognomoni di ricaduta sistemica.

RISCHI DI RICADUTA LOCO-REGIONALE

- Dati degli anni '80 mostravano che la recidiva loco-regionale variava tra il 10 e il 30% MA:



- con l'aumento della partecipazione allo screening si sono ridotti i casi localmente più avanzati e quindi anche le recidive loco-regionali

Fattori di rischio che correlano con l'aggressività e il rischio di ricaduta loco-regionale

Dimensioni elevate della neoplasia primitiva (pT)

Linfonodi ascellari positivi (pN)

Elevato grado tumorale (G)

Margini di resezione positivi

Invasione linfovaskolare

Giovane età

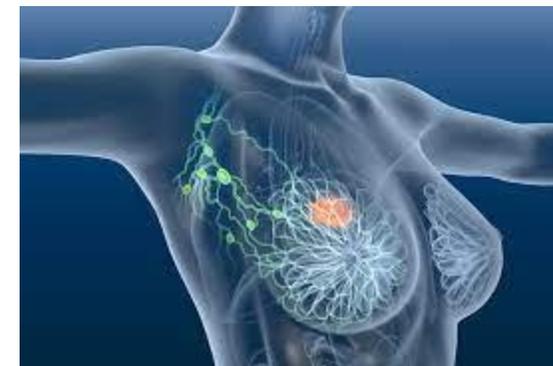
Estensione della componente intraduttale

Malattia multifocale/multicentrica

Recettori ormonali negativi (Er e PgR)

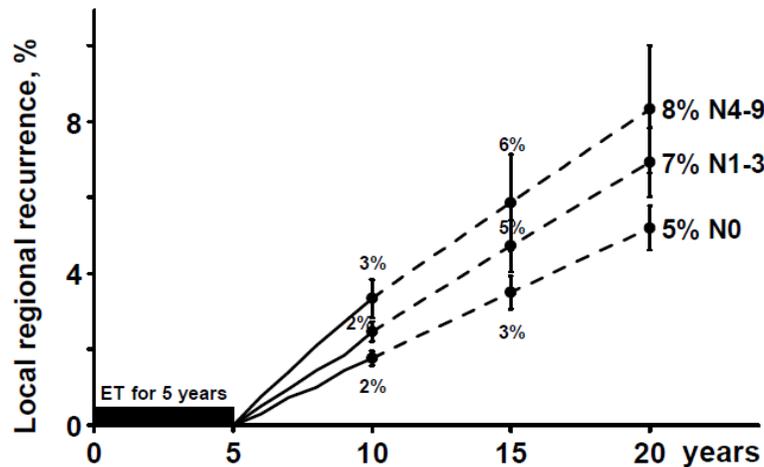
Mancanza di terapia sistemica adiuvante

Mutazioni BRCA 1 e BRCA 2



Malattia ER+: recidiva locoregionale a 20 aa dopo sospensione ET (5 aa)

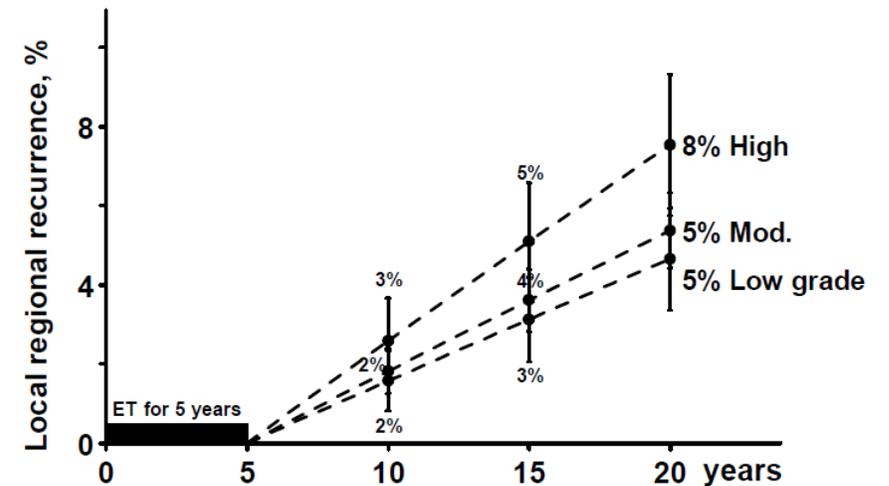
Figure S19: Association of pathological nodal status with risk in years 5-20 of loco-regional recurrence. 62,923 women with T1/T2 N0-9 ER+ disease scheduled 5 years of ET and event-free and being followed at year 5. Bars are 95% CIs. Dashed lines indicate that event rate is that for whole 5-year period. ET: endocrine therapy; T1 or T2: diameter 1-20 or 21-50 mm; N: no. involved nodes.



No. at risk (and, in each 5-year period, no. of events and annual rate)

N4-9	8784 (186, 0.7%)	2593 (27, 0.5%)	473 (8, 0.7%)	74
N1-3	25292 (400, 0.5%)	8387 (89, 0.5%)	1313 (6, 0.2%)	241
N0	28847 (354, 0.4%)	11602 (119, 0.4%)	3283 (22, 0.3%)	617

Figure S21: Association of tumor grade in T1N0 disease with risk in years 5-20 of loco-regional recurrence. 13,941 women with known grade in T1N0 ER+ disease scheduled 5 years of ET and event-free and being followed at year 5. Bars are 95% CIs. Dashed lines indicate that event rate is that for whole 5-year period. ET: endocrine therapy

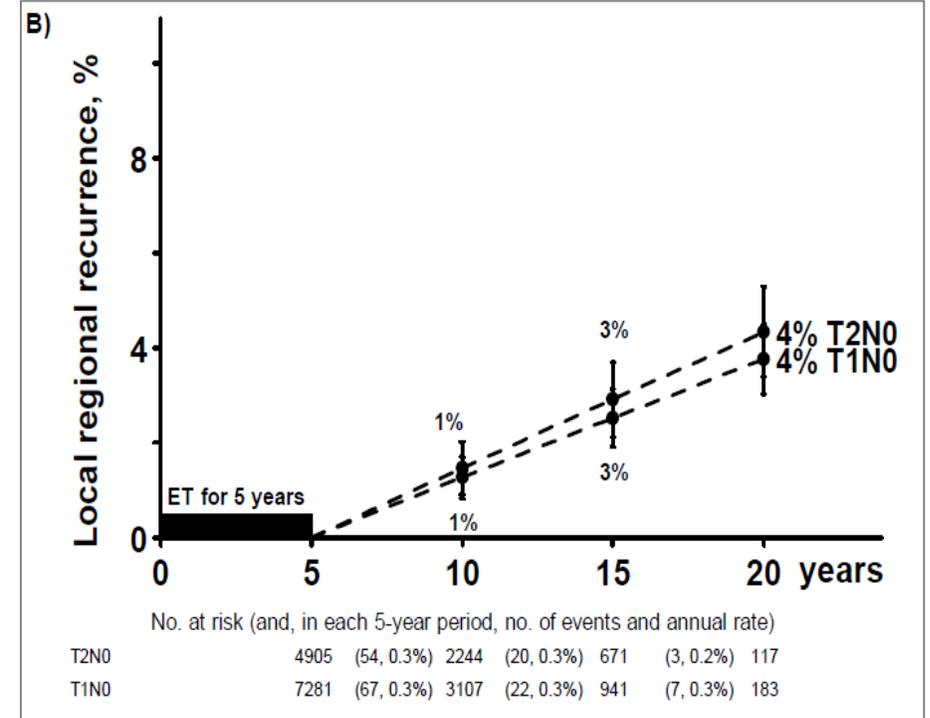
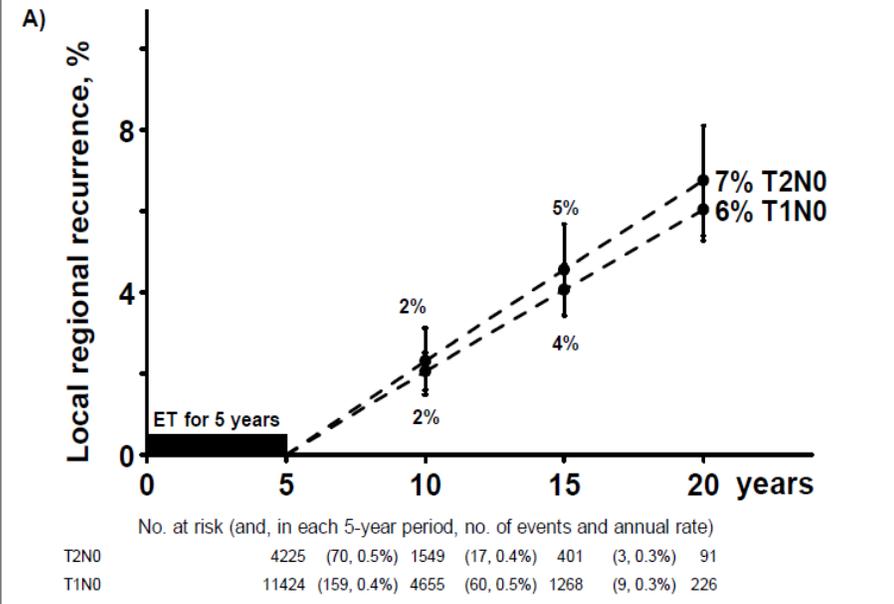


No. at risk (and, in each 5-year period, no. of events and annual rate)

High	3054 (51, 0.5%)	983 (13, 0.6%)	172 (0, 0.0%)	0
Mod.	7363 (84, 0.3%)	2688 (29, 0.5%)	448 (4, 0.8%)	6
Low grade	3524 (36, 0.3%)	1218 (10, 0.4%)	227 (2, 0.7%)	6

NB: Diagnosi 1976-2011 (50% < 2000); 63% TAM, 17% AIs, 20% TAM→AIs (non estensione terapeutica a 7-10 aa); ¼ pz HER2+ve hanno ricevuto trastuzumab

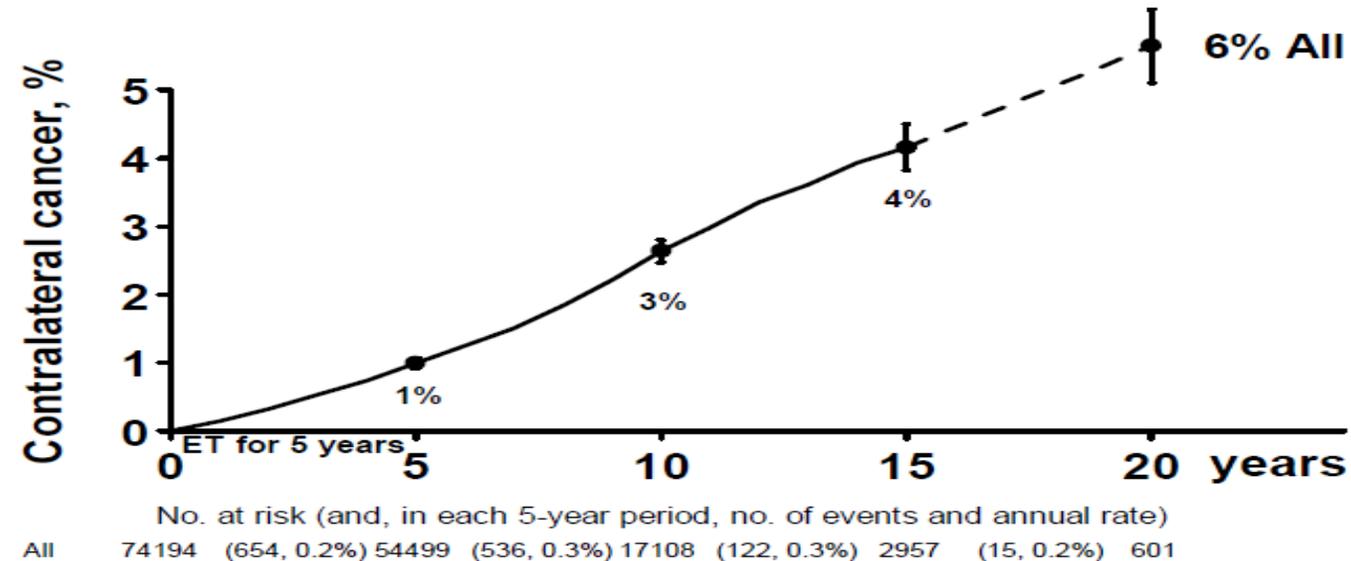
Figure S20: Association of tumor diameter (T1 or T2) in N0 disease with risk in years 5-20 of loco-regional recurrence for A) Breast-conserving surgery (BCS) and B) mastectomy. 27,707 women with T1/T2 N0 ER+ disease scheduled 5 years of ET and event-free and being followed at year 5. Bars are 95% CIs. Dashed lines indicate that event rate is that for whole 5-year period. ET: endocrine therapy; T1 or T2: diameter 1-20 or 21-50 mm; N: no. involved nodes.



NB: Diagnosi 1976-2011 (50% < 2000); 63% TAM, 17% AIs, 20% TAM→AIs (non estensione terapeutica a 7-10 aa); ¼ pz HER2+ve hanno ricevuto trastuzumab

Pan H, et al. N Engl J Med 2017;377:1836-46

Malattia ER+: rischio di neoplasia controlaterale dalla diagnosi a 20 aa



NB: Diagnosi 1976-2011 (50% < 2000); 63% TAM, 17% AIs, 20% TAM→AIs (non estensione terapeutica a 7-10 aa); ¼ pz HER2+ve hanno ricevuto trastuzumab

Pan H, et al. N Engl J Med 2017;377:1836-46

Cumulative Incidence of Site-Specific First Breast Cancer Events by Year From Random Assignment: studi IBCSG I-V.

Event	Cumulative Incidence (%; SE)				
	Year 5	Year 10	Year 15	Year 20	Year 25
Local only					
ER positive	8.8 (0.7)	11.2 (0.7)	11.9 (0.8)	12.5 (0.8)	12.6 (0.8)
ER negative	6.9 (0.8)	8.0 (0.8)	8.1 (0.8)	8.3 (0.8)	8.3 (0.8)
Contralateral breast ± local					
ER positive	2.2 (0.3)	3.9 (0.5)	5.1 (0.5)	6.2 (0.6)	6.5 (0.6)
ER negative	1.3 (0.3)	2.7 (0.5)	3.8 (0.6)	5.3 (0.7)	6.2 (0.8)
Regional ± above					
ER positive	5.0 (0.5)	6.2 (0.6)	7.0 (0.6)	7.3 (0.6)	7.5 (0.6)
ER negative	9.0 (0.8)	10.0 (0.9)	10.0 (0.9)	10.0 (0.9)	10.1 (0.9)
Distant ± above					
ER positive	23.4 (1.0)	31.9 (1.1)	35.0 (1.1)	37.4 (1.2)	38.3 (1.2)
ER negative	27.1 (1.3)	31.8 (1.4)	33.4 (1.4)	34.1 (1.4)	35.3 (1.5)

NOTE. Data are shown as percentage (SE).
Abbreviation: ER, estrogen receptor.

NB: Diagnosi 1978-1985; nelle pazienti ER+il trattamento era TAM, il trattamento chemioterapico era con schema CMF.

Colleoni M, et al. J Clin Oncol 2016; 34:927-935.

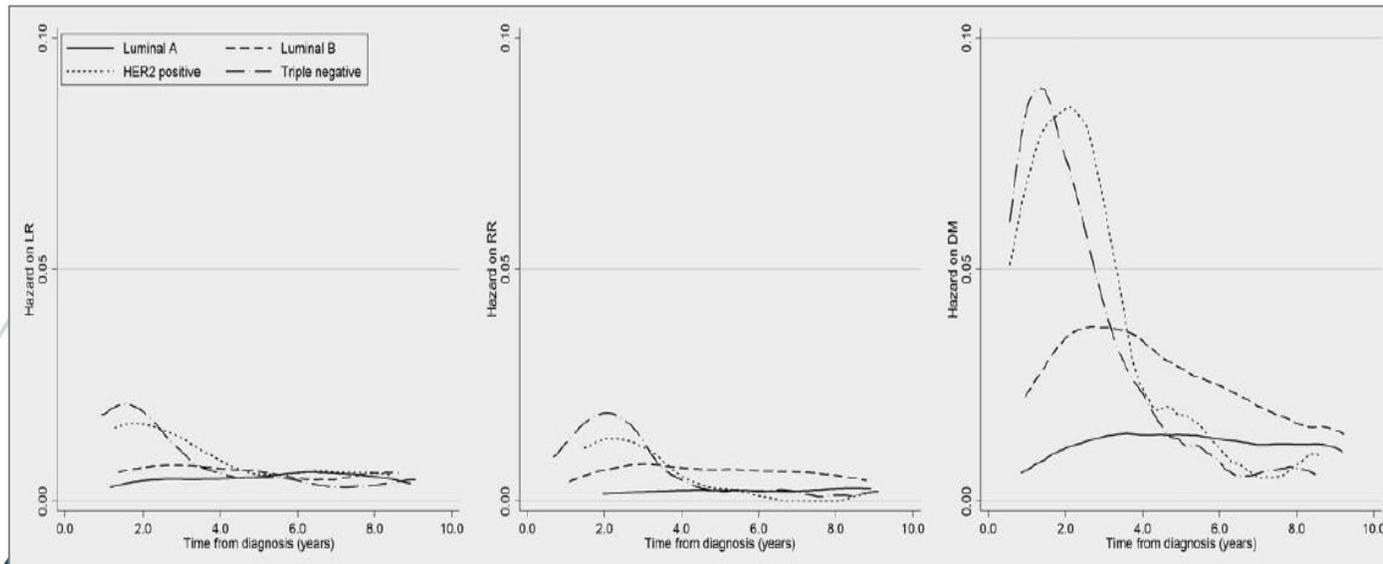
Ricadute loco-regionali a 10 aa per sottotipo molecolare

Local-regional recurrence by molecular subtype

Molecular Subtype	Frequency, %
Luminal A	0.8–8
Luminal B	1.5–8.7
HER2 ^a	1.7–9.4
Triple negative	3–17

Fragomeni, Surg Onc Clin 2018

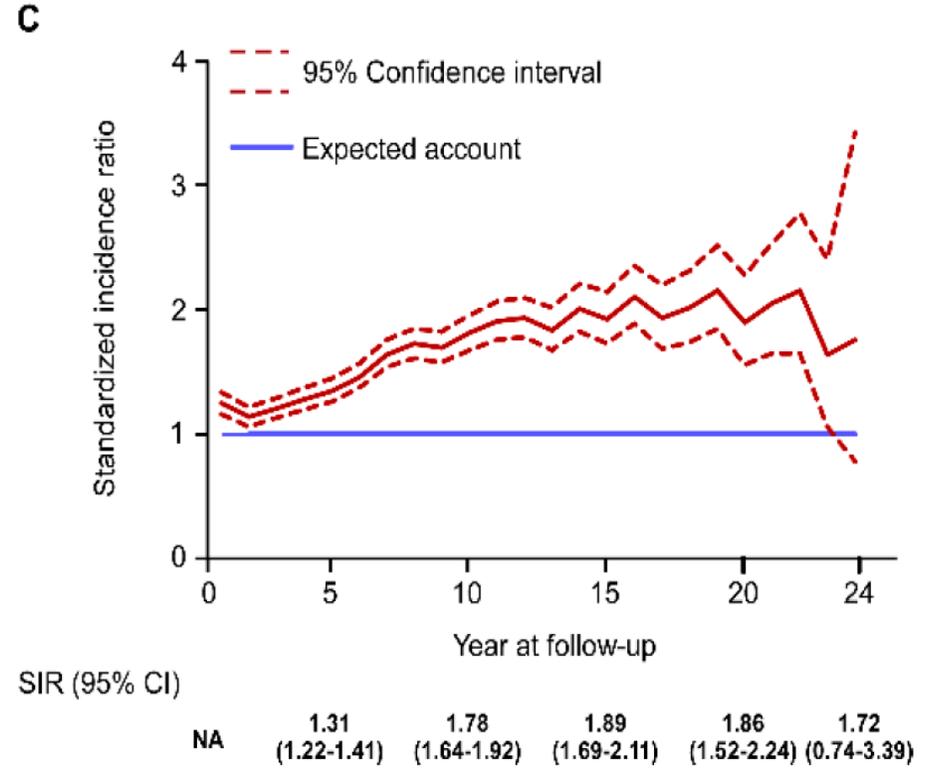
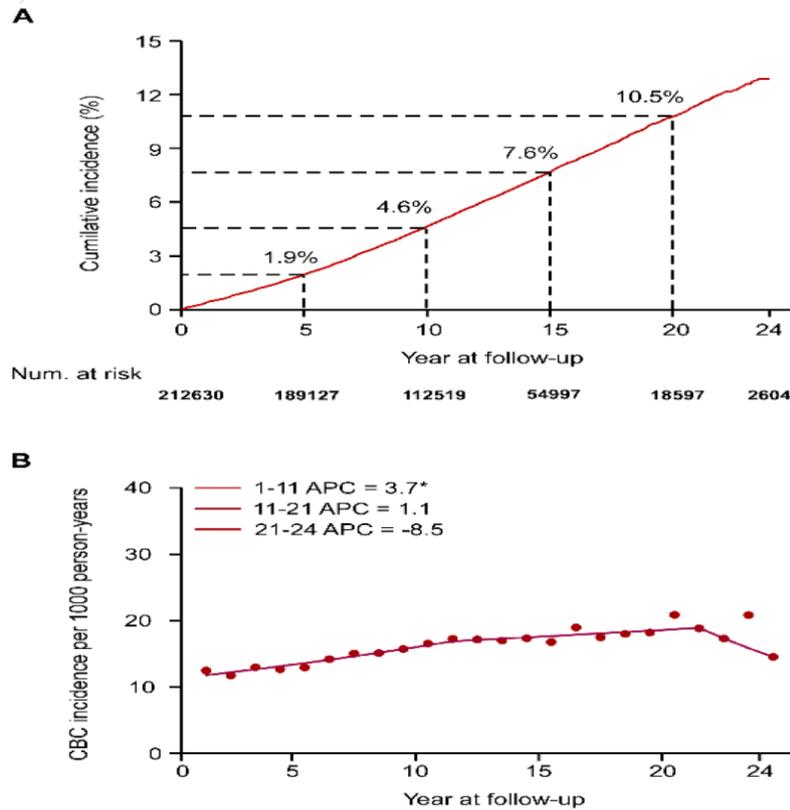
Rischio di recidiva a 10 anni dalla diagnosi e sottotipo di BC: studio di popolazione



NB: Diagnosi 2005; pz HER2+ trattate nel 50% con trastuzumab.

van Maaren MC, et al. Int J. Cancer 2019; 144, 263–272.

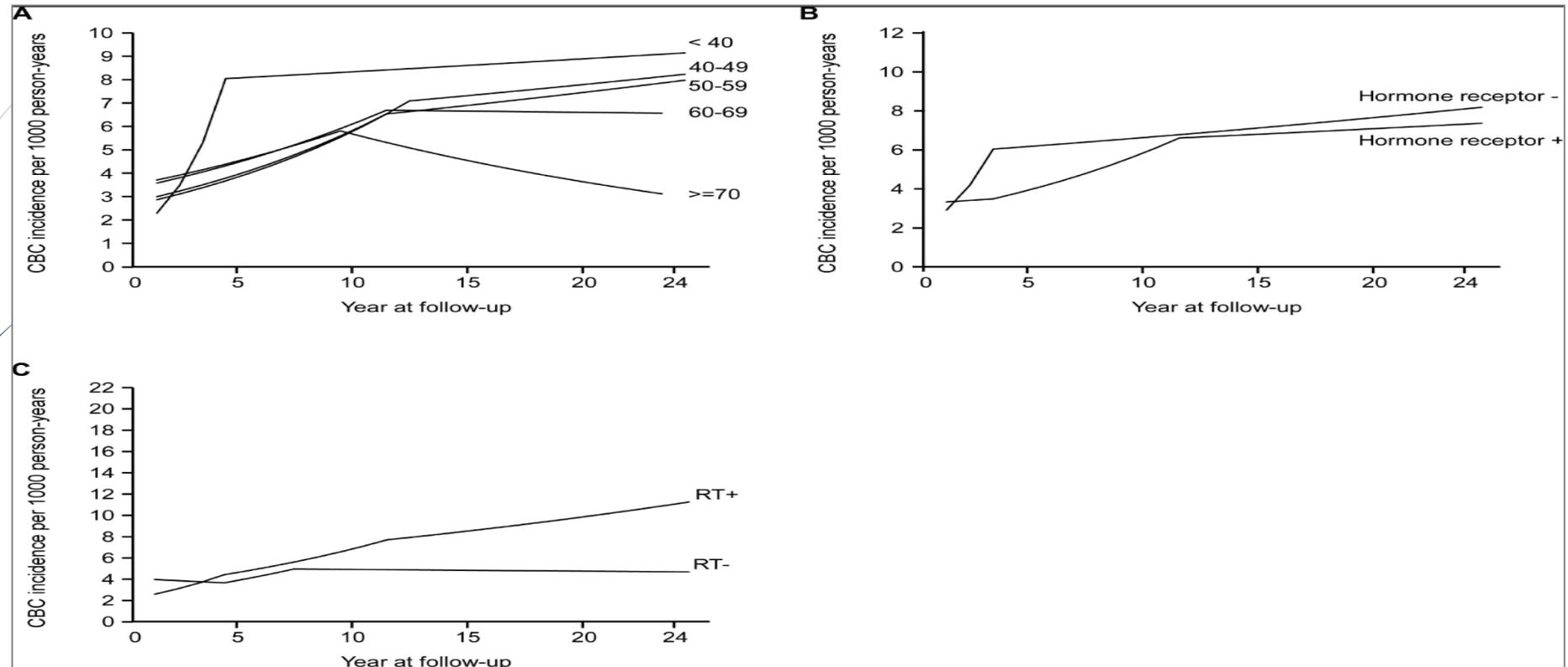
Andamento del rischio di CBC: Analisi dei dati SEER.



Xiong Z, et al. J Clin Med 2018, 7, 133.

NB: Diagnosi 1990-2009; pz EBC:
T1-2, N0-1, M0. FUP 1990- 2013.

Andamento del rischio di CBC: Analisi dei dati SEER.



Xiong Z, et al. J Clin Med 2018, 7, 133.

NB: Diagnosi 1990-2009; pz EBC:
T1-2, N0-1, M0. FUP 1990- 2013.

Ricadute loco-regionali per sottotipo molecolare

- Nei tumori ER-negativi c'è un rischio di recidiva maggiore nei primi anni dopo la diagnosi, mentre dal 5° all'8° anno il loro rischio scende al di sotto del livello dei tumori ER positivi (*Park, Breast 2012; Van Mareen, IJC 2018*).
- Il picco di recidive LR delle pazienti con malattia LUMINAL B avviene il secondo anno dalla diagnosi (indipendentemente dal tipo di intervento effettuato) ma rimane al 2%–5% dal 5° al 20° anno (*Cossetti, JCO 2015*).
- Le pazienti HER2 trattate con farmaci target hanno mostrato una netta riduzione di rischio loco-regionale (pari al 50%) rispetto alle donne non trattate con tali farmaci (*Cossetti, JCO 2015; Yin, Plos 2011, Van Maaren, IJC 2018; Fragomeni, Surg Oncol Clin 2018*).
- Carcinomi lobulari infiltranti hanno rischio di ricaduta omo e controlaterale sovrapponibile ai carcinomi duttali infiltranti (*Langlands, Clin Rad 2016*).

Altri trattamenti che riducono il rischio di ricaduta loco-regionale

- Radioterapia
- Chemioterapia neo-adiuvante



Ruolo della radioterapia nella ricaduta loco-regionale

Metanalisi del EBCTCG (2014): la RADIOTERAPIA post QUADRANTECTOMIA riduce le recidive locoregionali dal 25% all' 8%.

Studio EORTC 22881-10882 (2011): boost sul letto tumorale riduce la recidiva locoregionale:

- pz \leq 40 anni riduce il rischio dal 23,9% al 13,5%
- pz $>$ 60 anni riduce il rischio dal 7,3% al 3,8%.



Le linee guida ASTRO indicano l'utilizzo del boost:

- in tutti i carcinomi insorti con età minore a 50 anni,
- tra i 50 e i 70 anni per le neoplasie G3 o R1,
- può essere omesso sopra i 70 anni in pz ER/PgR fortemente positivi G1-2 ed R0.





Ruolo della terapia neo-adiuvante sulla ricaduta loco-regionale

- La **risposta patologica completa** dopo chemioterapia neo-adiuvante riduce il rischio di recidiva loco-regionale dal 12% al 2%.
- Solitamente i sottotipi molecolari che ottengono maggior percentuale di pCR sono le pz TNBC ed HER2 enriched ed in maniera minore le luminal B/HER2 pos ed infine le Luminal B/HER negative.
- Nelle pazienti TNBC ed HER2 enriched il rischio di ricaduta LR a 10 anni non è influenzato dalla tipologia di intervento chirurgico successivo alla CT.



ESISTE UN MOMENTO IN CUI LA PAZIENTE SI PUÒ DEFINIRE AL TERMINE DEL “PRIMO FOLLOW UP”?

In base ai dati sopra riportati e alla riduzione di rischio determinate dai trattamenti attualmente applicati:

si può definire che la tempistica dei 10 anni dopo l'intervento chirurgico può essere considerata il «termine del primo follow up».

DURANTE IL FOLLOW UP ONCOLOGICO LE PAZIENTI VENGONO MONITORATE SIA PER RICADUTA LOCOREGIONALE CHE A DISTANZA.....(alcuni centri effettuano il follow up per 5 anni e altri centri per 10)

DOPO IL 10° ANNO VENGONO RIAFFIDATE AL MMG CON INDICAZIONI NON SEMPRE UNIVOCHE O CHIARE...





Criticità dopo i primi 10 anni...

- Pazienti con mutazioni BRCA 1 o 2 / familiarità importanti senza mutazioni → FOLLOW UP C/O CENTRI SPOKE;
- Donne con mammella densa e poco studiabile con mammografia;
- Donne giovani (meno di 40 anni al termine del FUP);
- Donne che hanno subito una mastectomia monolaterale: come proseguono i controllo dopo i primi 10 anni?

Ipotesi di lavoro...

Dopo i primi 10 anni di FUP oncologico/radiologico:

- Pazienti che hanno effettuato una mastectomia monolaterale



Percorso alternativo allo screening? Aggiungere ECO?

- Le donne con meno di 40 anni proseguono con mammografia annuale?
- Tutte le altre indipendentemente dallo stadio primitivo e dal sottotipo molecolare rientrano nello screening o proseguono con mammografia annuale?



GRAZIE

PER

L'ATTENZIONE