



# **Il Follow-up dei casi screening detected**

## **Inquadramento teorico**

**Dr.ssa M. Donadio**

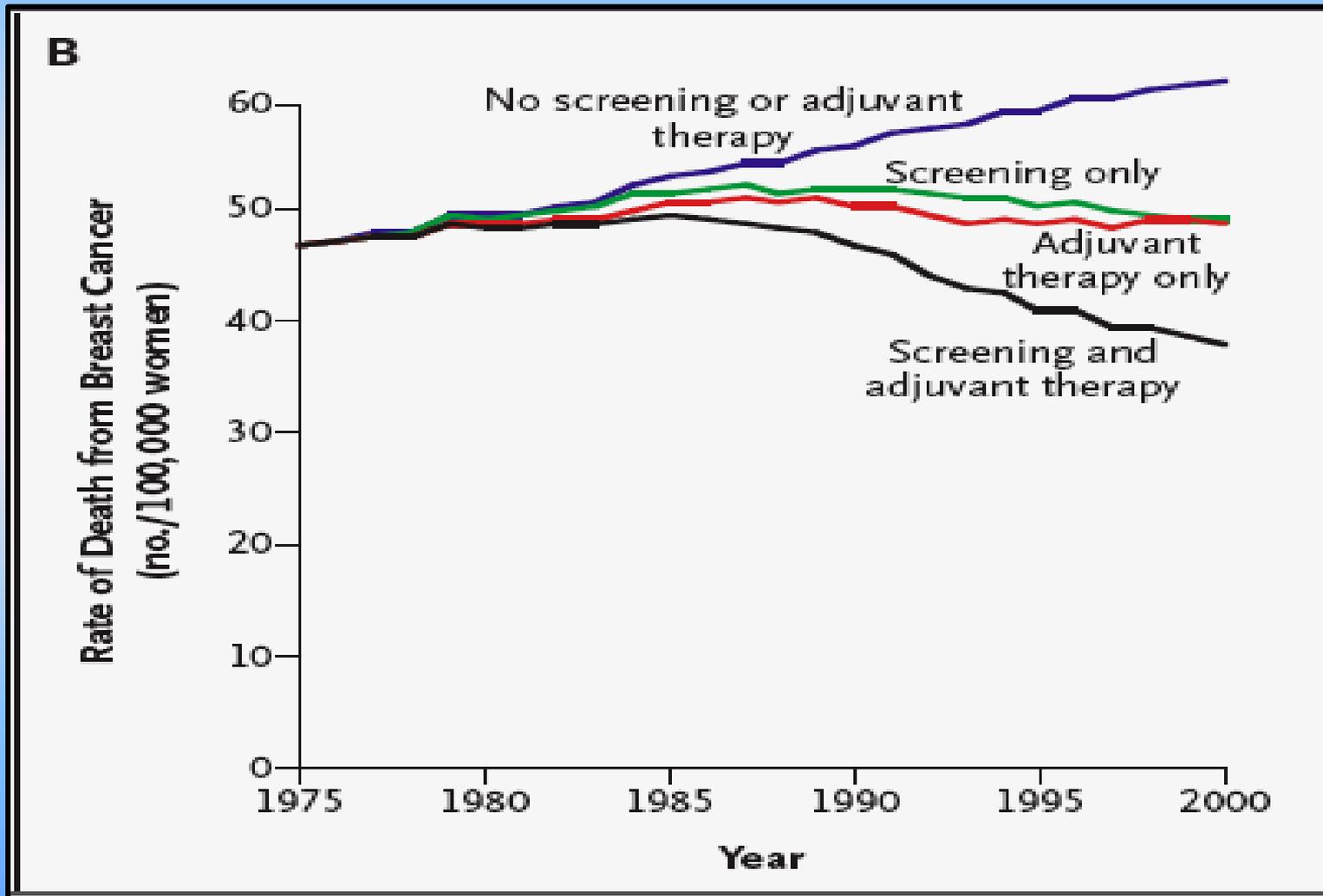
**Oncologia Medica I – Breast Unit**

**Ospedale San Giovanni Battista Torino**



1. **Introduzione**
2. **Modalità di follow-up**
3. **Linee guida nel follow-up**
4. **Scopo del follow-up**
5. **Follow-up e sopravvivenza**

# Mortalità per carcinoma mammario





**Sorveglianza post-operatoria dopo trattamento  
per carcinoma della mammella**

**Il termine “follow-up” indica il regolare controllo  
con lo scopo di individuare precocemente le  
ricadute in pazienti altrimenti asintomatiche**

*Adapted from: Rojas et al  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, issue 4*

# Rischio di ricaduta

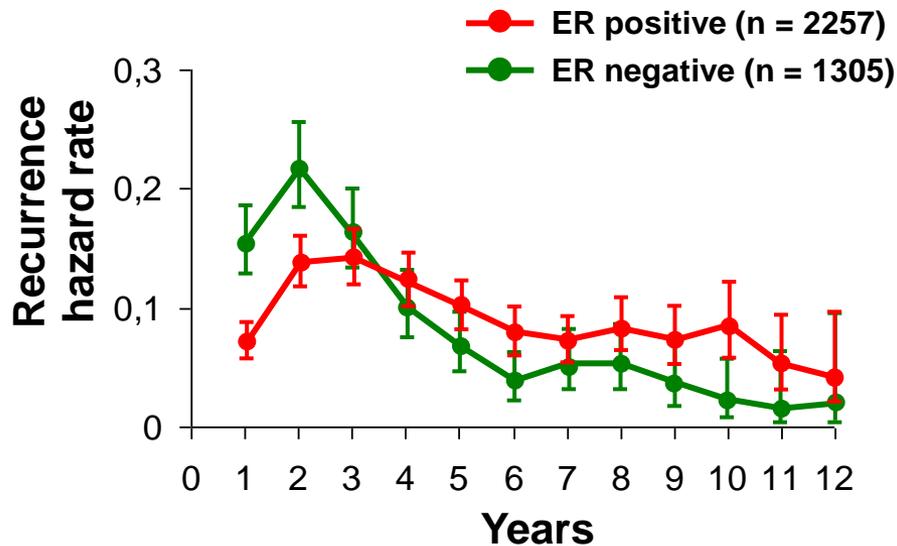
- ❑ Tutte le donne con diagnosi di carcinoma mammario affrontano il rischio di ricaduta
- ❑ Anche quelle con neoplasie piccole e senza coinvolgimento linfonodale
- ❑ La ricaduta può avvenire
  - ❑ A qualsiasi stadio di malattia
  - ❑ In qualsiasi momento di osservazione
  - ❑ Dopo qualsiasi modalità di terapia



# Rischio di ricaduta maggiore nei primi 2-3 anni

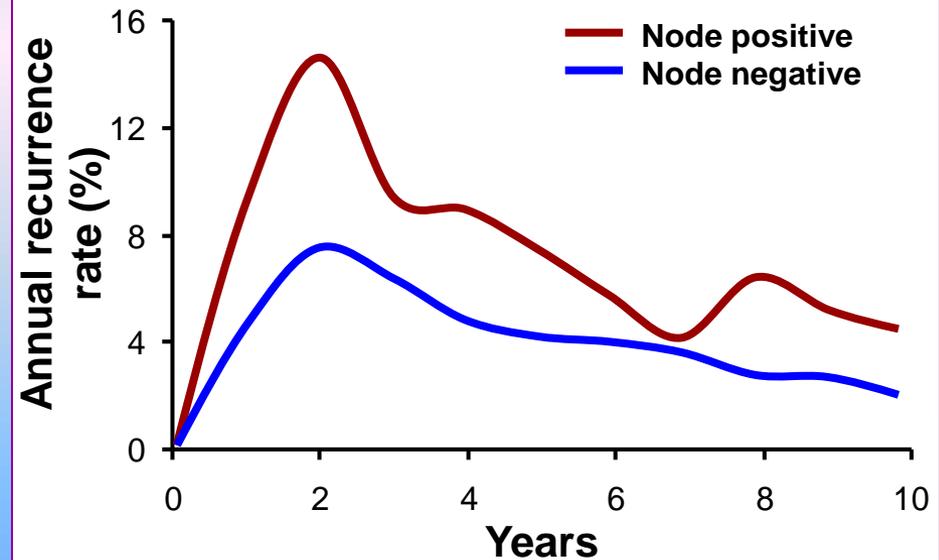
## Annual Hazard of Recurrence by Estrogen Receptor Status

Patients received chemotherapy, endocrine therapy or both (10 ECOG trials)<sup>1</sup>



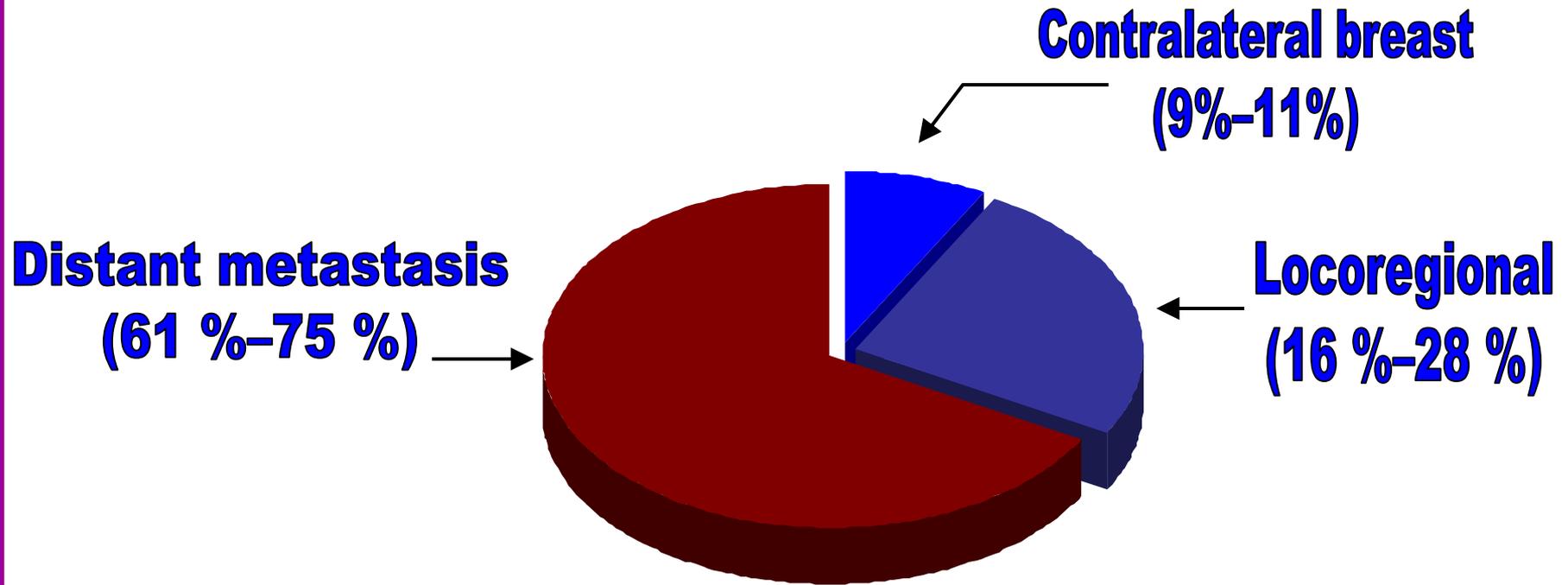
## Risk for Recurrence by Nodal Status

Untreated patients in EBCTCG 1998 meta-analysis<sup>2,3</sup>



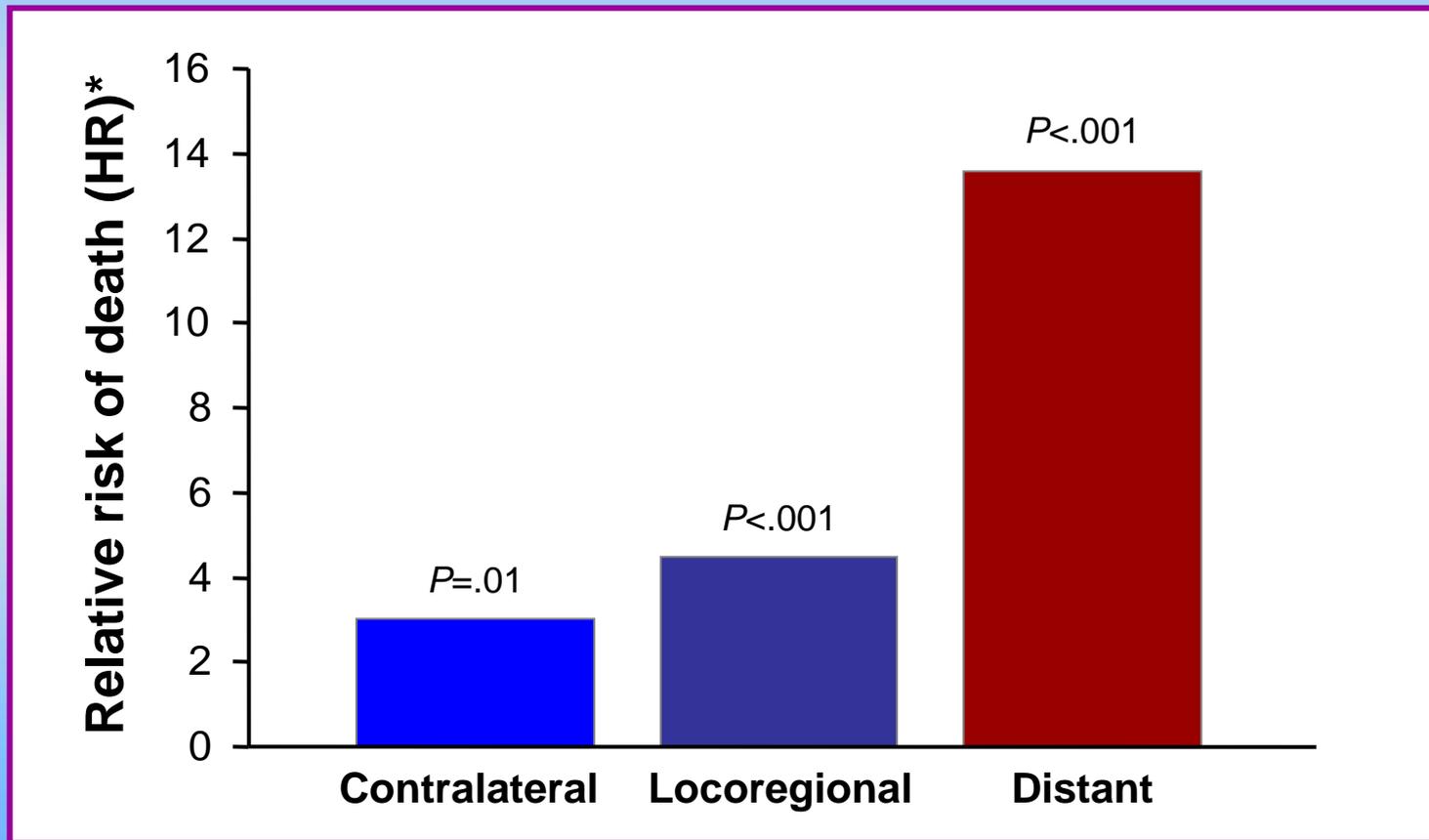
# Più dei 2/3 delle ricadute sono mts a distanza

*Recurrences during adjuvant tamoxifen treatment  
(data from ATAC and BIG 1-98 trials)*



ATAC, Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination; BIG, Breast International Group.

# La ricaduta a distanza si associa al più alto rischio di morte



\* Hazard ratio (and *P* value) relative to patients with no recurrence.



2.

**Modalità di follow-up**

# Modalità di follow-up

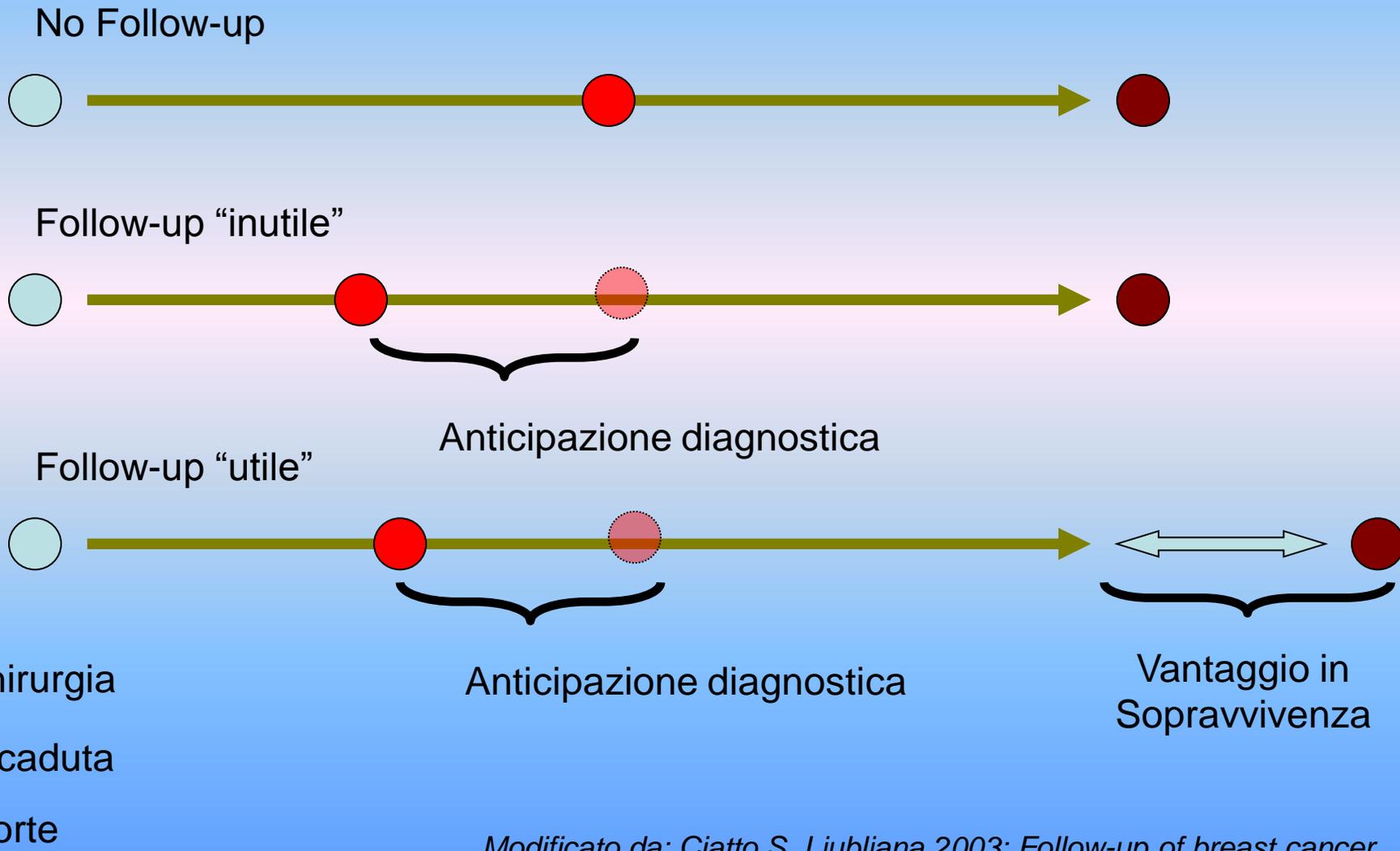
## ○ **Minimo:**

- Visite regolari
- Mammografia annuale

## ○ **Intensivo:**

- Visite regolari e mammografie
- Ematochimici e funzionalità epatica
- Markers tumorali
- RX Torace 2 P
- SOTB
- Ecografia epatica

# “Lead time bias”



# The GIVIO multicenter randomised trial

- 1320 women <70y of age
- Surgically treated for unilateral BC, stage I,II,III
- Primary End Point
  - Overall Survival
  - HRQOL
- Secondary End Point
  - Disease-free survival



- Mammography q12 months
- Physical Examination
  - q3 months years 1 and 2
  - q6 months years 3 to 5



- Mammography q12 months
- Physical Examination
  - q3 months years 1 and 2
  - q6 months years 3 to 5
- Chest X-ray q6 months
- Bone scan q6 months

# National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up

- ❑ 1243 women
- ❑ Surgically treated for unilateral BC
- ❑ Accrual 1985-1986
- ❑ Primary outcome
  - ❑ 5-year Overall Survival
  - ❑ 5-year Relapse-free survival



- ❑ Mammography q12 months
- ❑ Physical Examination
  - ❑ q3 months years 1 and 2
  - ❑ q6 months years 3 to 5



- ❑ Mammography q12 months
- ❑ Physical Examination and laboratory tests
  - ❑ q3 months years 1 and 2
  - ❑ q6 months years 3 to 5
- ❑ Chest X-ray q 6 months
- ❑ Bone scan and liver ultrasonography q 12 months

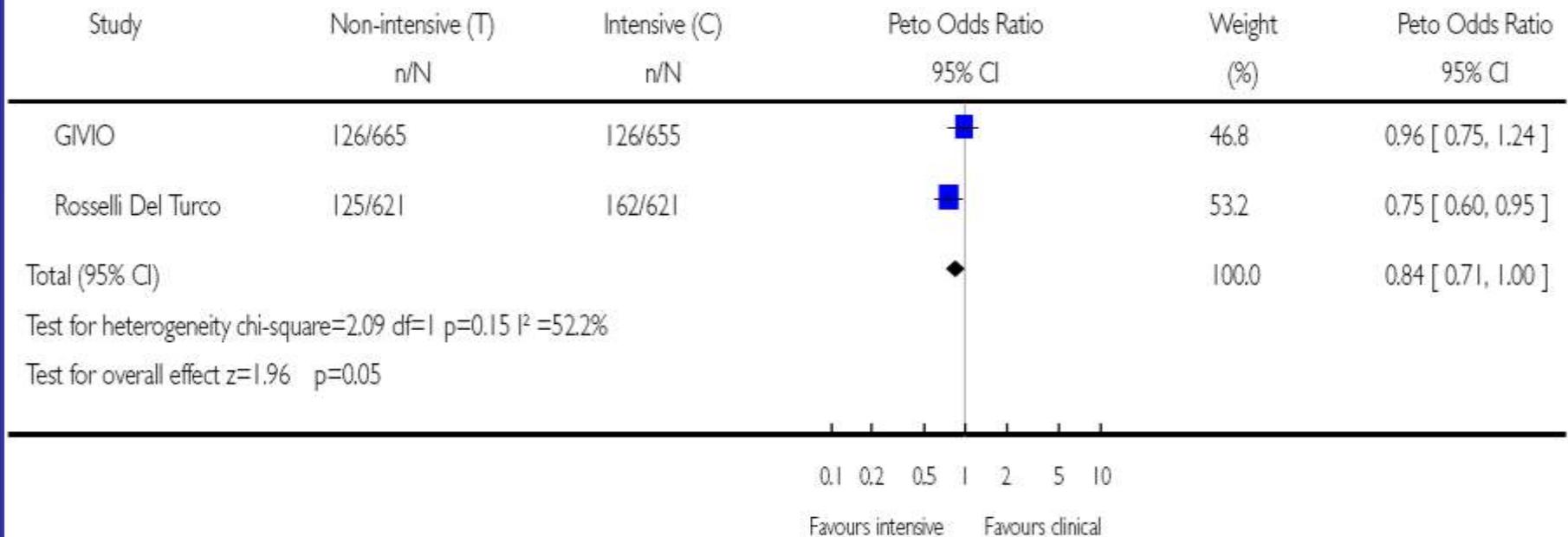
# Combined Disease-Free Survival in the Cochrane Metanalysis

## Analysis 01.06. Comparison 01 Clinical follow-up vs intensive follow-up, Outcome 06 Disease free survival

Review: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer

Comparison: 01 Clinical follow-up vs intensive follow-up

Outcome: 06 Disease free survival



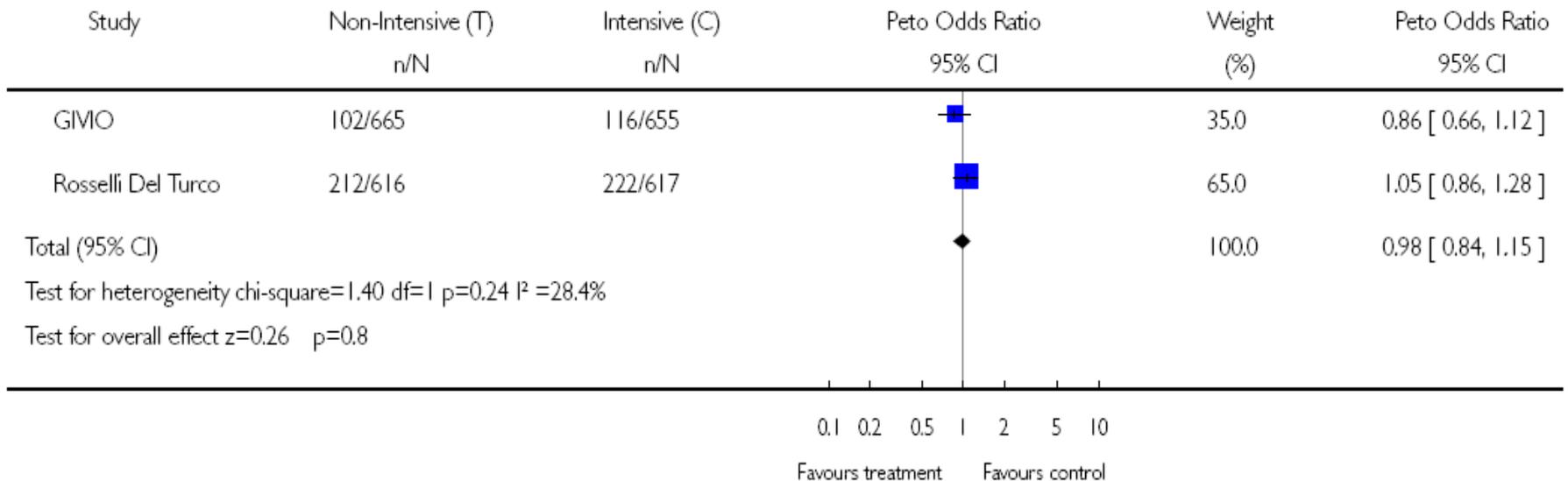
# Combined Survival in the Cochrane Metanalysis

## Analysis 01.01. Comparison 01 Clinical follow-up vs intensive follow-up, Outcome 01 Overall Mortality

Review: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer

Comparison: 01 Clinical follow-up vs intensive follow-up

Outcome: 01 Overall Mortality



# Combined Analysis

## Ulteriori informazioni

- **Non differenze in OS nei sottogruppi basate su:**
  - Età
  - Diametro Tumorale (T)
  - Stato linfonodale
- **HRQL (GIVIO)**
  - Non differenze secondo la modalità di follow-up

# Impatto dei controlli mammografici regolari sulla sopravvivenza

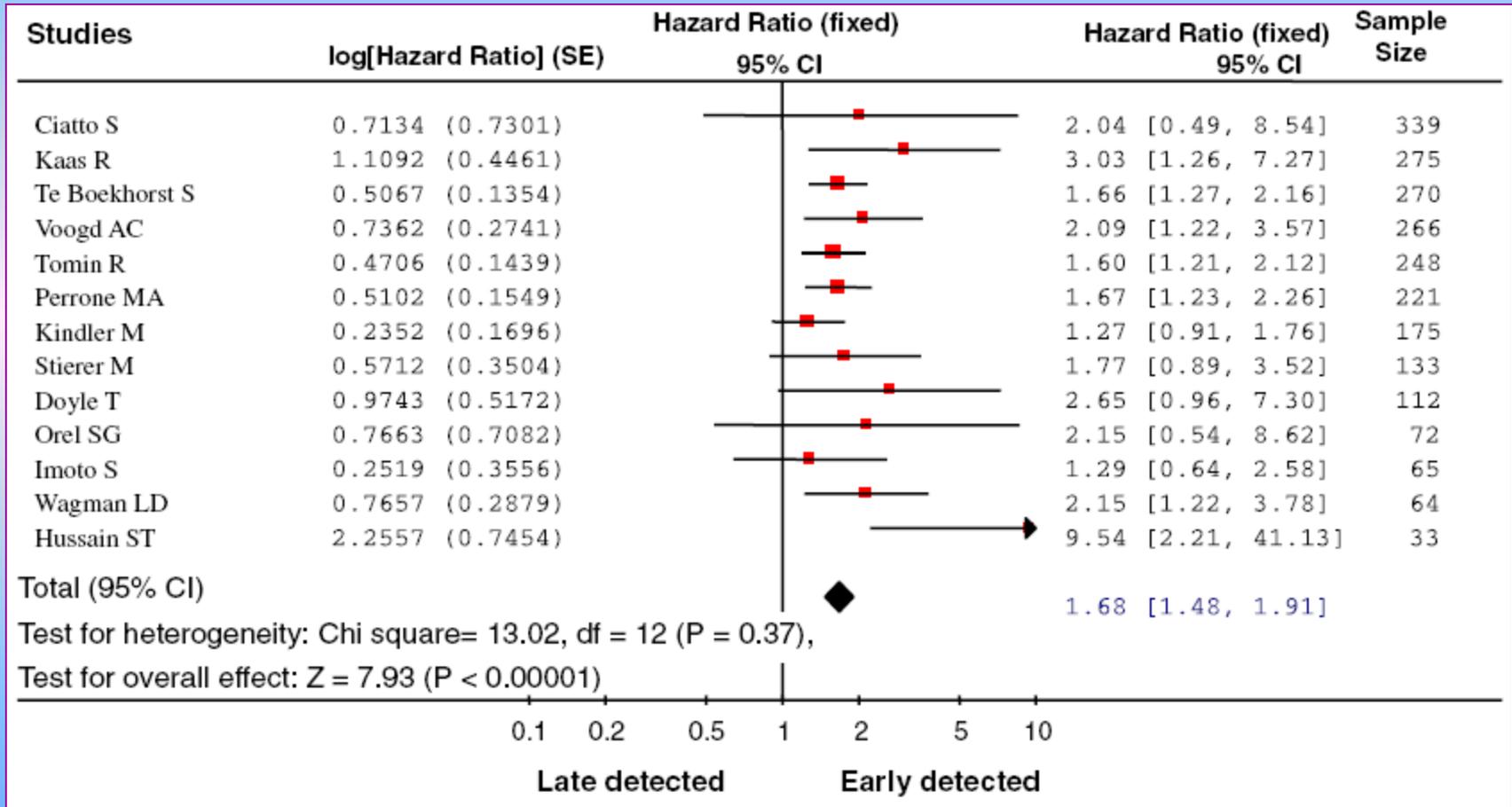
**Table 2.** Conditional Odds Ratios Within Strata of Matched Factors Associating an Additional Surveillance Mammogram With Breast Cancer Mortality

Stratification Variable	Odds Ratio (per surveillance mammogram)*	95% CI
Collapsed over all strata	0.69	0.52 to 0.92
Age at diagnosis, years		
65-69	0.78	0.43 to 1.4
70-79	0.78	0.53 to 1.2
80 or older	0.43	0.22 to 0.84
Tumor stage at diagnosis		
I	0.55	0.33 to 0.90
IIA	0.82	0.53 to 1.3
IIB	0.68	0.37 to 1.3
Baseline Charlson comorbidity index		
0	0.67	0.46 to 0.97
1	0.72	0.46 to 1.1
Primary surgery type		
Breast-conserving surgery	0.84	0.54 to 1.3
Mastectomy	0.60	0.41 to 0.88

# Impatto dei controlli mammografici regolari sulla sopravvivenza

- ❑ Studio osservazionale su 1846 donne anziane di età  $\geq 65$  anni con carcinoma mammario stadio I e II, ha confrontato sorveglianza mammografica regolare rispetto a non regolare
- ❑ **I controlli mammografici regolari riducono il tasso di mortalità da carcinoma mammario nelle donne più anziane con malattia stadio precoce**
- ❑ Le donne a più basso rischio di ricaduta locale (stadio I), quelle sottoposte a mastectomia e quelle di età  $\geq 80$  anni beneficiano di più dai controlli mammografici regolari

# Impatto della ricaduta precoce locale sulla sopravvivenza



# Impatto della diagnosi precoce di ricaduta locale sulla sopravvivenza

- ❑ Metanalisi comprendente 13 studi (2263 pazienti)
- ❑ **Diagnosi precoce di ricaduta loco-regionale durante il follow-up ha determinato una migliore sopravvivenza rispetto alla diagnosi tardiva**
- ❑ Sopravvivenza migliore se ricaduta riscontrata alla mammografia rispetto all'esame obiettivo oppure in pazienti asintomatiche rispetto a pazienti che presentavano sintomi



**3.**

# Linee Guida nel FU

# ASCO Guidelines ( Last Update 2006 )

<b>Anamnesi visita clinica</b>	Ogni 3 - 6 mo per i primi 3 aa Ogni 6 - 12 mo per il 4-5 aa Poi annualmente
<b>Educazione del paziente circa riconoscimento dei sintomi di ricaduta</b>	<b>nuovi nodi mammari dolore osseo toracico, addominale, dispnea cefalea persistente</b>



# ASCO Guidelines (Last Update 2006)



## **Autopalpazione**

Educazione all'autopalpazione mensile

## **Mammografia**

Prima mammografia 1 aa dopo l'esame iniziale ma non prima di 6 mo dal termine della RT;

Esami successivi come da follow-up o se problemi

## **Esame pelvico**

Visite ginecologiche regolari per tutte le donne

In corso di TAM la paziente deve riferire qualsiasi sanguinamento vaginale

# ASCO Guidelines (Last Update 2006)

## Esami di sorveglianza non raccomandati

<b>Ematici di Routine</b>	Ematochimici con funzionalità epatica <b>NON RACCOMANDATI</b>
<b>Imaging radiologico</b>	RX Torace 2P, SOTB, ECO epatica, TC, PET e RMN mammella <b>NON RACCOMANDATI</b>
<b>Markers tumorali</b>	CEA Ca 15.3 <b>NON RACCOMANDATI</b>

# Breast Cancer

V.1.2009

- Interval history and physical exam every 4-6 mo for 5 y, then every 12 mo
- Mammogram every 12 mo (and 6-12 mo post-radiation therapy if breast conserved [category 2B])
- Women on tamoxifen: annual gynecologic assessment every 12 mo if uterus present
- Women on an aromatase inhibitor or who experience ovarian failure secondary to treatment should have monitoring of bone health with a bone mineral density determination at baseline and periodically thereafter<sup>22a</sup>
- Assess and encourage adherence to adjuvant endocrine therapy.

## Indicazioni di follow-up

**Non evidenze a supporto dell'uso routinario nel paziente asintomatico di:**

- marcatori tumorali
- SOTB
- TC /RMN
- PET
- Ecografia

**In pazienti asintomatici, per non evidente vantaggio in termini di sopravvivenza, non sono raccomandati**

# Early and locally advanced breast cancer

## Diagnosis and treatment



National Institute for  
Health and Clinical Excellence

### Follow-up imaging

- 1.14.1 Offer annual mammography to all patients with early breast cancer, including DCIS, until they enter the NHSBSP/BTWSP. Patients diagnosed with early breast cancer who are already eligible for screening should have annual mammography for 5 years.
- 1.14.2 On reaching the NHSBSP/BTWSP screening age or after 5 years of annual mammography follow-up we recommend the NHSBSP/BTWSP stratify screening frequency in line with patient risk category.
- 1.14.3 Do not offer mammography of the ipsilateral soft tissues after mastectomy.
- 1.14.4 Do not offer ultrasound or MRI for routine post-treatment surveillance in patients who have been treated for early invasive breast cancer or DCIS.

### Clinical follow-up

- 1.14.5 After completion of adjuvant treatment (including chemotherapy, and/or radiotherapy where indicated) for early breast cancer, discuss with patients where they would like follow-up to be undertaken. They may choose to receive follow-up care in primary, secondary, or shared care.
- 1.14.6 Patients treated for breast cancer should have an agreed, written care plan, which should be recorded by a named healthcare professional (or professionals), a copy sent to the GP and a personal copy given to the patient. This plan should include:
- designated named healthcare professionals
  - dates for review of any adjuvant therapy
  - details of surveillance mammography
  - signs and symptoms to look for and seek advice on
  - contact details for immediate referral to specialist care, and
  - contact details for support services, for example support for patients with lymphoedema.

# AIOM 2009

<b>Ematici di Routine</b>	Ematochimici con funzionalità epatica <b>NON RACCOMANDATI</b>
<b>Imaging radiologico</b>	RX Torace 2P, SOTB, ECO epatica, TC, PET e RMN mammella <b>NON RACCOMANDATI</b>
<b>Markers tumorali</b>	CEA Ca 15.3 <b>NON RACCOMANDATI</b>

**- visita ginecologica annuale: CONSIGLIATA**

in pazienti in terapia ormonale con Tamoxifene, asintomatiche

**- DEXA basale: CONSIGLIATA**

in pazienti in terapia ormonale con inibitori aromatasi in postmenopausa

# Breast Cancer

V.I.2009

## Il follow-up e l'uso delle tecniche di imaging: RMN mammaria

L'utilità della RMN nel follow-up della paziente per lo screening della mammella Omo-controlaterale in donne con pregresso K della mammella non è definita



### Who Should Have Breast Magnetic Resonance Imaging Evaluation?

VOLUME 26 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

*Susan Orel*

1. Clinica e RX mammografia discordanti
2. Screening delle donne ad alto rischio (BRCA1-2, Familiarità, Pregresso LH)
3. Adenopatia ascellare e primitivo occulto
4. Monitoraggio della risposta alla CT PRIMARIA

# Il follow-up e l'uso delle tecniche di imaging: ruolo della PET

- Il carcinoma mammario e le sue metastasi accumulano avidamente FDG
- **L'istotipo influenza la capacità di assorbire FDG** precludendo l'identificazione di certi istotipi che sono ben differenziati o a bassa proliferazione  
FDG-PET può non identificare carcinomi tubulari o CDIS o CLIS  
Meno sensibile nel riscontrare carcinoma lobulare infiltrante
- **FDG-PET è di grande valore nel riscontrare metastasi a distanza**, sebbene il tasso di riscontro di mts ossee può essere limitato a causa dello scarsa o nulla captazione di FDG in mts osteoblastiche
- Attualmente pochi studi sono stati condotti sul ruolo della FDG-PET/CT nella valutazione del Breast Cancer
- **FDG-PET non raccomandata nel follow-up di routine**
- **Utile per la ristadiatione in pazienti con sospetto di ricaduta**



**4.**

# Scopo del Follow-up

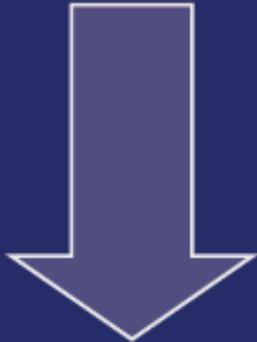
- 
- An aerial photograph of a city, likely Bologna, Italy, showing a dense urban landscape with red-tiled roofs. A prominent clock tower (Torre degli Asinelli) is visible in the center, topped with a green dome. The city is surrounded by a wall, and various buildings of different heights and colors are scattered throughout the scene.
- Ricontro precoce di ricadute locoregionali o controlaterali
  - Riabilitazione fisica e psicosociale
  - Monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti
  - **Monitoraggio degli eventi avversi da terapia**
  - Ricontro di metastasi a distanza
  - Counseling su modificazioni dello stile di vita
    - Esercizio fisico Regolare
    - Alimentazione

# Monitoraggio delle tossicità a lungo termine dei trattamenti più recentemente introdotti nella pratica clinica

- **Inibitori dell'aromatasi**
  - ❑ Osteoporosi
  - ❑ Fratture Osteoporotiche
  - ❑ Alterazioni profilo lipidico
- **Trastuzumab**
  - ❑ Cardiotoxicità
- **Taxani**
  - ❑ Neurotossicità periferica

# Recommendations for Women With Breast Cancer Initiating AI Therapy

T-score  $\geq -2.0$ ,  
No risk factors



Calcium and vitamin D  
supplements



Monitor risk status  
and BMD every  
1 to 2 years\*

Any 2 of the following risk factors:

- T-score  $< -1.5$
- Age  $> 65$  years
- Low BMI ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ )
- Family history of hip fracture
- Personal history of fragility fracture after age 50
- Oral corticosteroid use of  $> 6$  months
- Smoking (current or history of)

T-score  $< -2.0$



Zoledronic acid  
(4 mg / 6 months)  
calcium and vitamin D  
supplements



Monitor BMD  
every 2 years

- Data for oral bisphosphonates are emerging
- Evidence from 4 clinical trials indicate that zoledronic acid prevents AI-associated bone loss

\* $\geq 5\%$  drop in BMD should trigger zoledronic acid treatment (4 mg / 6 months). Use lowest T-score from 3 sites.

- 
- An aerial photograph of a historic city, likely Bologna, Italy. The image shows a dense cluster of buildings with red-tiled roofs. A prominent feature is a large clock tower (Torre degli Asinelli) with a green dome. The city is built on a hillside, and the architecture is a mix of medieval and Renaissance styles. The sky is clear, and the overall scene is a vibrant display of urban heritage.
- Riconcontro precoce di ricadute locoregionali o controlaterali
  - Riabilitazione fisica e psicosociale
  - Monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti
  - Monitoraggio degli eventi avversi da terapia
  - Riconcontro di metastasi a distanza
  - **Counseling su modificazioni dello stile di vita**
    - **Esercizio fisico Regolare**
    - **Alimentazione**

# **Rischio di cancro mammario in funzione della dieta**

**Diversi studi epidemiologici e sperimentali, in vitro e su animali, suggeriscono un effetto protettivo di una dieta povera di grassi, proteine animali e ricca di fibre, antiossidanti, omega 3 e proteine vegetali**

Engeset D: Int J Cancer 2006

Shannon J: J Clin Nutr 2007

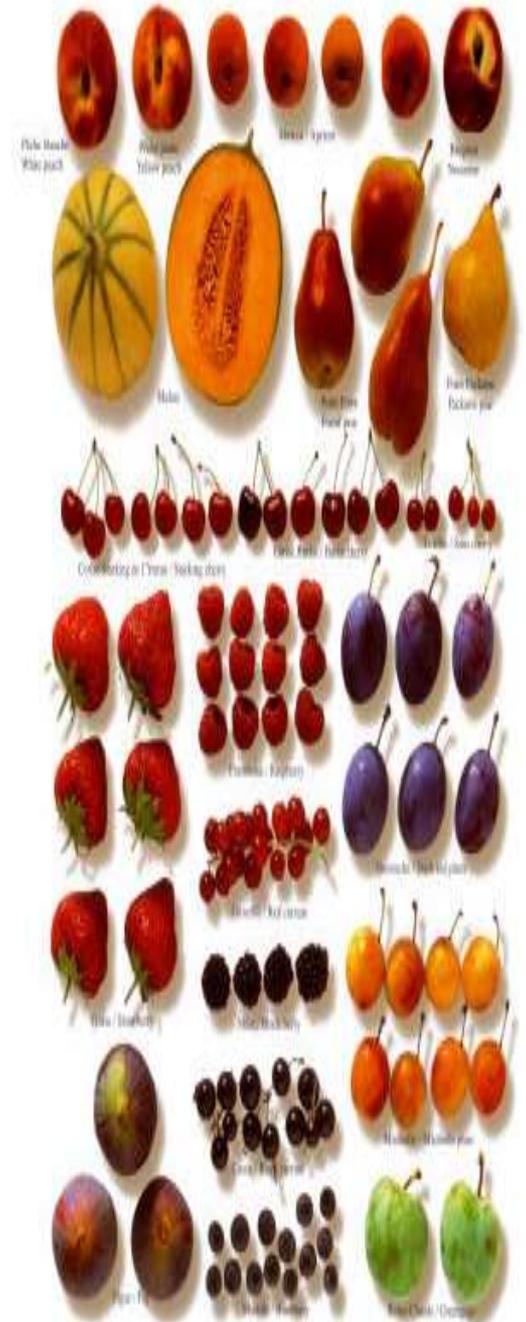
**Gli studi di intervento nutrizionale attualmente disponibili in letteratura non offrono risultati univoci a conferma dell'effetto antitumorale di specifici nutrienti, seppure ci siano evidenze di beneficio, sia con una riduzione dell'apporto calorico che di alcool**

Lital Keinan-Baker: Am J Clin Nutr 2004

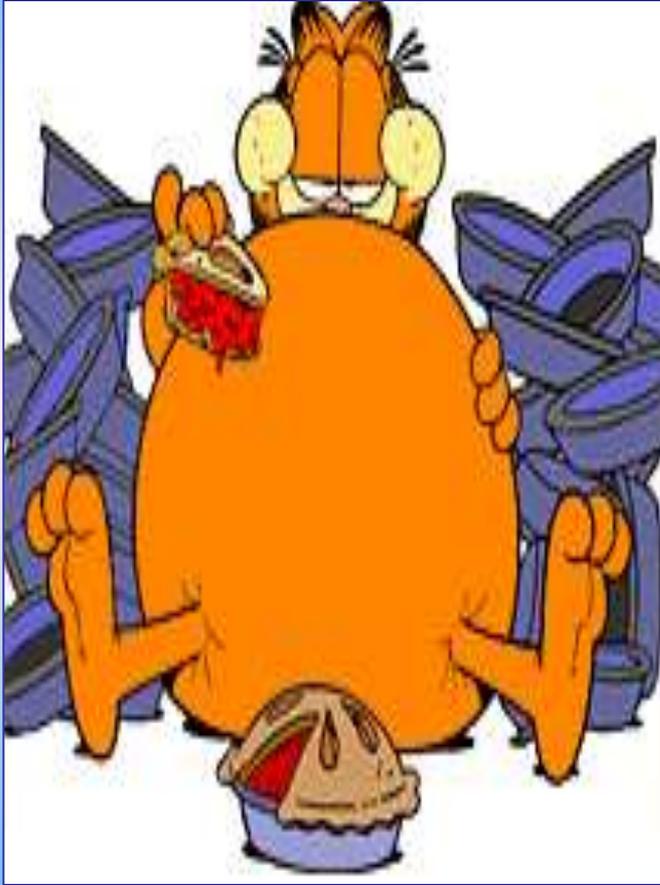
RUTH: Int J Cancer 2007

# Ruolo della dieta nella prevenzione del ca mammario

- Ridurre l'apporto calorico e il consumo di alimenti con alto indice glicemico, come farine raffinate, patate, riso bianco, fiocchi di mais, zucchero;
- Ridurre l'utilizzo di grassi saturi, privilegiando grassi vegetali non raffinati, come l'olio extravergine d'oliva e i semi oleaginosi;
- Ridurre l'apporto di proteine, soprattutto quelle di origine animale, a eccezione del pesce e sostituirle con proteine vegetali (soia)
- Privilegiare alimenti dal potere saziante, come cereali integrali, legumi e verdura



# Effetti dell'attività fisica



- Migliora l'utilizzazione metabolica dei nutrienti (in particolare è utile nei soggetti che hanno un  $\uparrow$  glicemia, insulinemia, colesterolemia, trigliceridemia)
- Riduce il rischio di mortalità
- Migliora le prestazioni cardio-respiratorie
- **Riduce il rischio di osteoporosi (preserva la massa ossea)**
- Promuove l'autopercezione fisica, il livello di benessere psicologico, l'autostima, favorendo la riduzione dell'ansia e dello stress



**5.**

# Follow-up e sopravvivenza

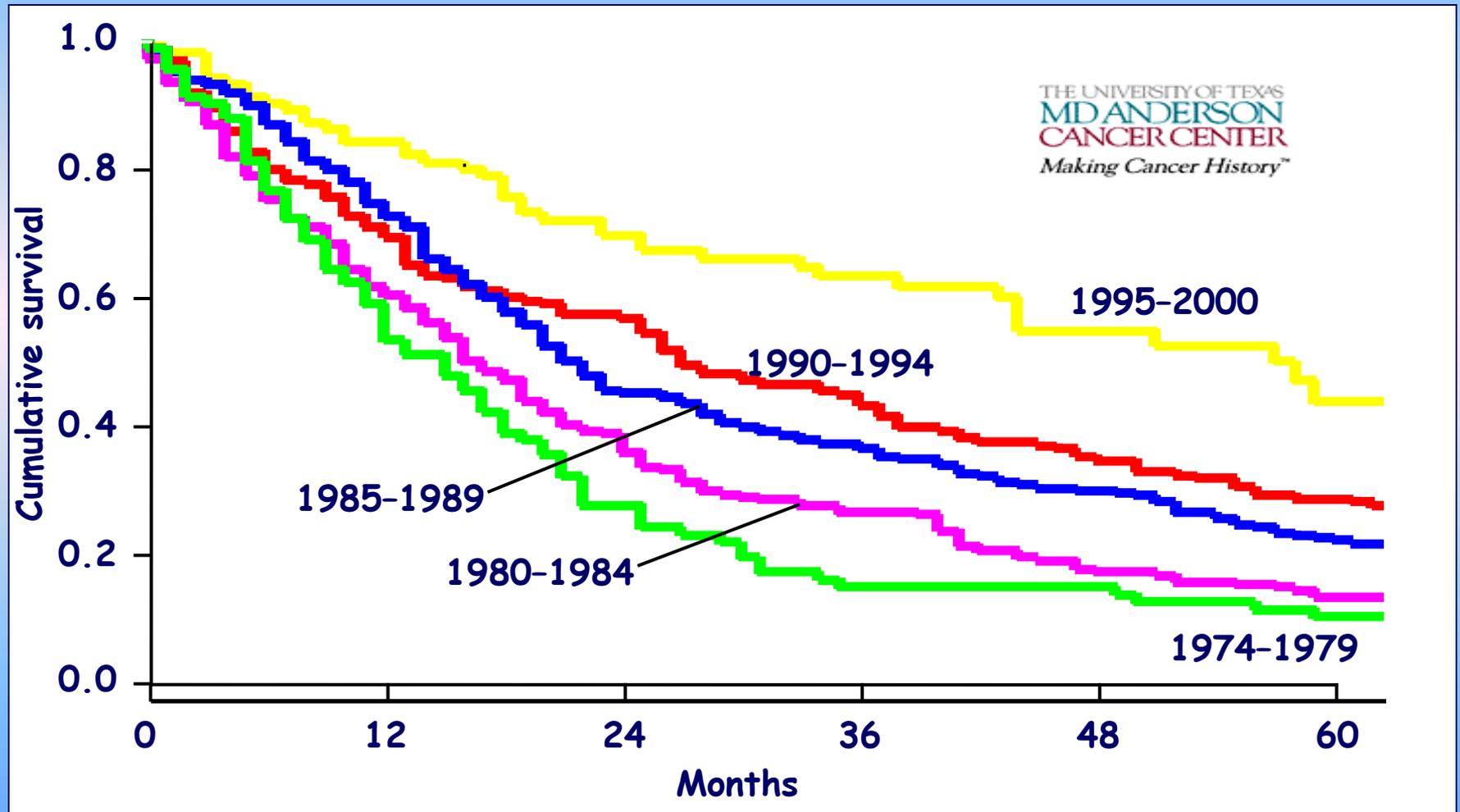
Il vecchio ed il nuovo ...

## **Il follow-up oggi:**

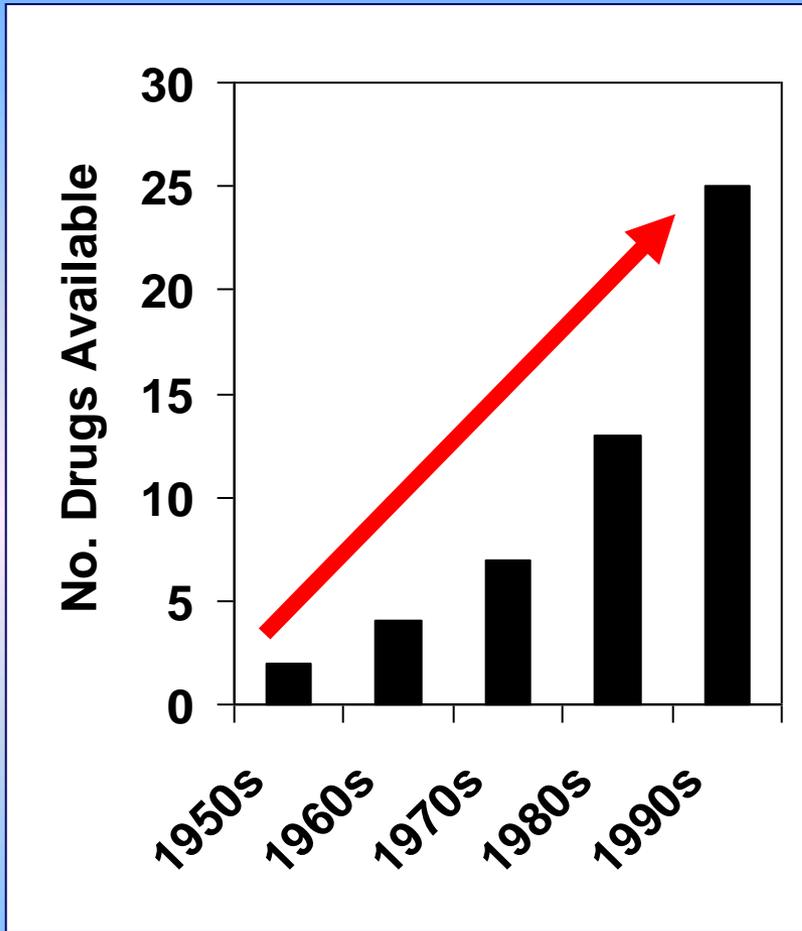
- Studi realizzati anni or sono (anni 80' – 90')**
- Non dimostrazione di esitare in un vantaggio in sopravvivenza per le pazienti**
- Le pazienti sono tutte uguali all'interno di un programma di follow-up**
- Si parte dal presupposto che il carico di malattia tumorale alla prima ricaduta non abbia un significato nella storia clinica di una paziente in termini di sopravvivenza**

**Ma cosa è cambiato negli anni successivi ?**

# 1. La OS nel MBC è migliorata



# 2. farmaci a nostra disposizione incrementati



**Chemioterapia**



**Ormonoterapia  
Antiestrogeni  
IA**

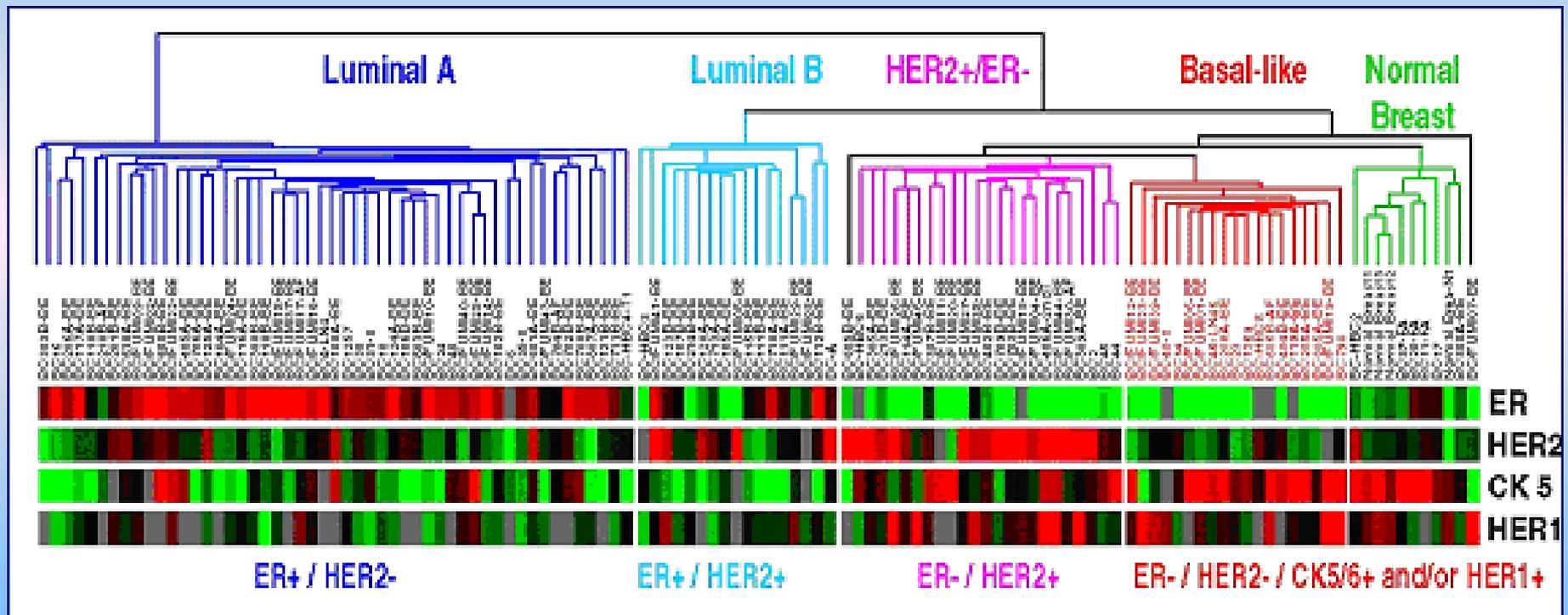


**Target Therapy**

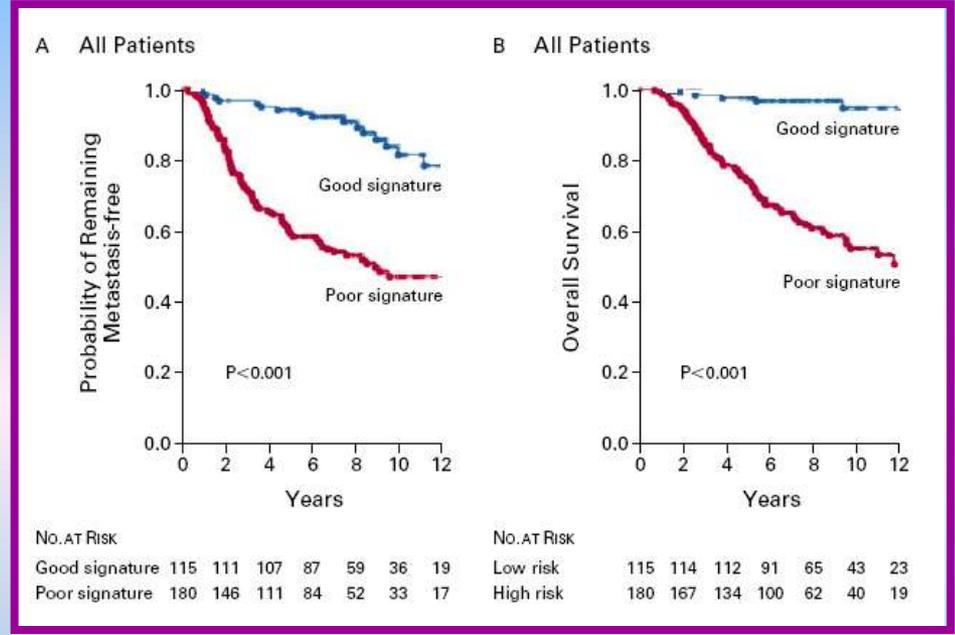
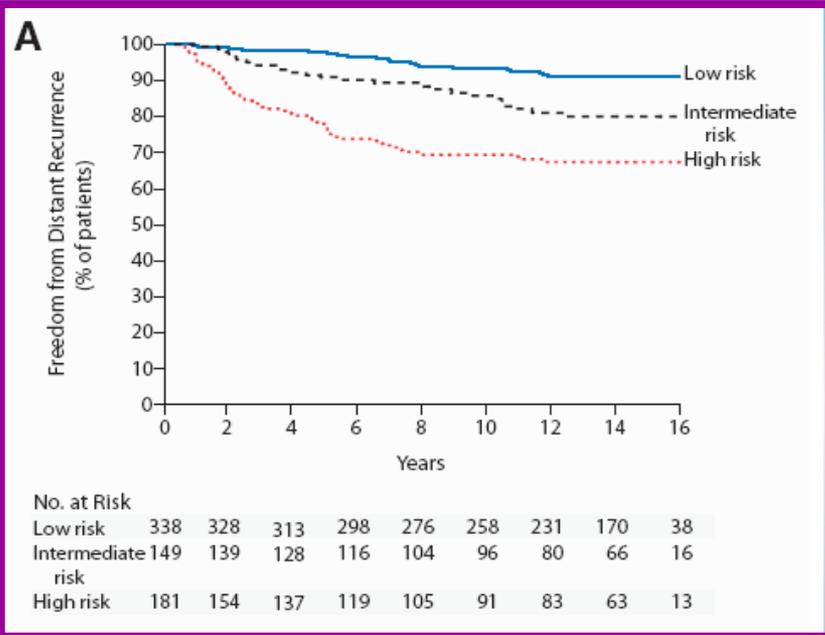
## Introduzione delle Target Therapy

# 3. Il carcinoma della mammella

## una malattia biologicamente eterogenea



# 4. In corso di validazione clinica profili genici



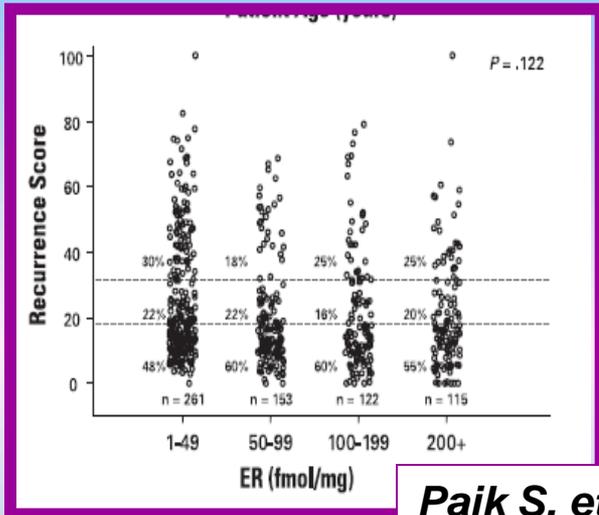
A GENE-EXPRESSION SIGNATURE AS A PREDICTOR OF SURVIVAL  
IN BREAST CANCER

*Paik S. et al. NEJM 2004*

*Habel LA. et al. BCR 2006*

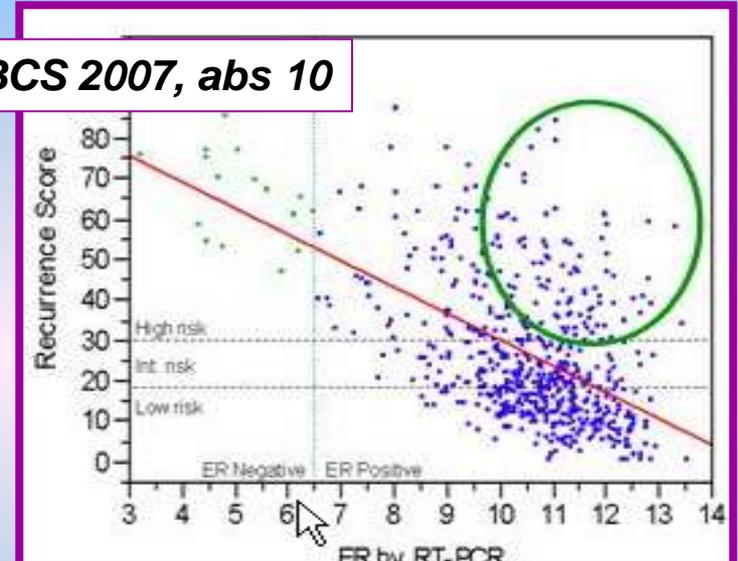
*Van De Vijver M.J. Et al. NEJM 2002*

# 5. Anche tumori molti piccoli o ER positivi possono dare un sacco di problemi ...



*Paik S. et al. JCO 2006*

*Albain et al, SABCS 2007, abs 10*



**Tumori con alta espressione di ER possono avere sia un basso che un alto RS**

**Il profilo genico potrebbe rappresentare meglio “la DINAMICA biologica” di neoplasia**

**Analisi tradizionale dei singoli FP potrebbe non descrivere la reale componente biologica dominante della neoplasia**

**Con la genetica la capacità di predirre l’outcome di una paziente potrebbe essere legata a una più accurata quantificazione dell’espressione ER o alla combinazione di ER e Proliferaazione**

# 6. Problema di come trasferire nella pratica clinica le informazioni della biologia ?

**Table 1.** Summary of Immunohistochemical Criteria for Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes

Criteria and Subtype	ER	PR	HER2	CK5/6	EGFR	Ki-67
Criteria for positive result	> 1% of tumor nuclei	> 1% of tumor nuclei	HercepTest* 3+ or 2+ and FISH amplification ratio > 2.0	Any cytoplasmic or membranous staining	Any cytoplasmic or membranous staining	≥ 14% of tumor nuclei
Subtype						
Luminal A	Either ER or PR positive		Negative	Any	Any	Negative
Luminal B	Either ER or PR positive		Negative	Any	Any	Positive
Luminal-HER2	Either ER or PR positive		Positive	Any	Any	Any
HER2 enriched	Negative	Negative	Positive	Any	Any	Any
Basal-like	Negative	Negative	Negative		CK5/6 or EGFR positive	Any
TNP-nonbasal	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Any

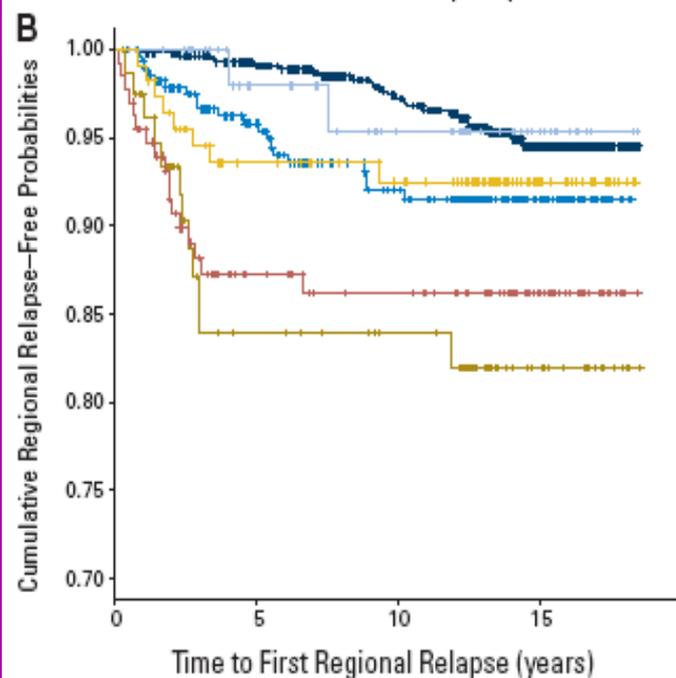
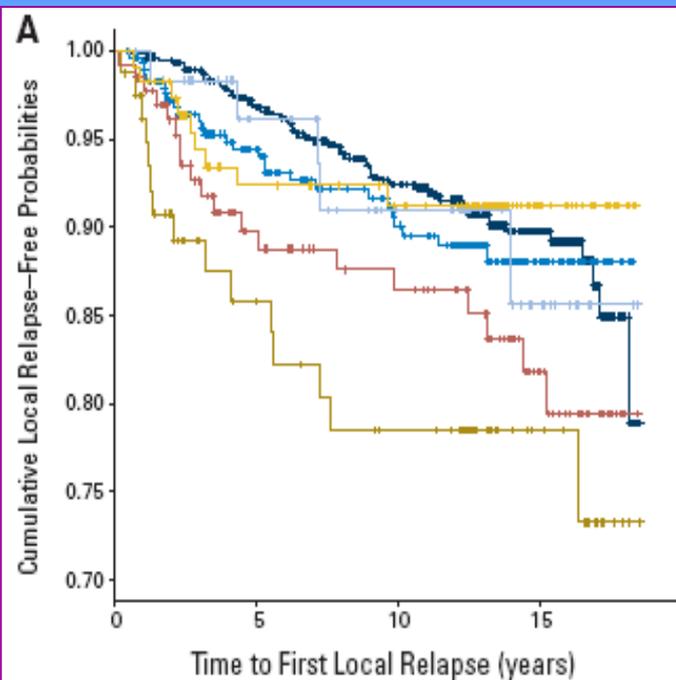
Abbreviations: ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CK, cytokeratin; EGFR, epidermal growth factor receptor; FISH, fluorescent in situ hybridization; TNP, triple-negative phenotype.

\*Manufactured by Dako (Carpinteria, CA).

## Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse

VOLUME 28 · NUMBER 10 · APRIL 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



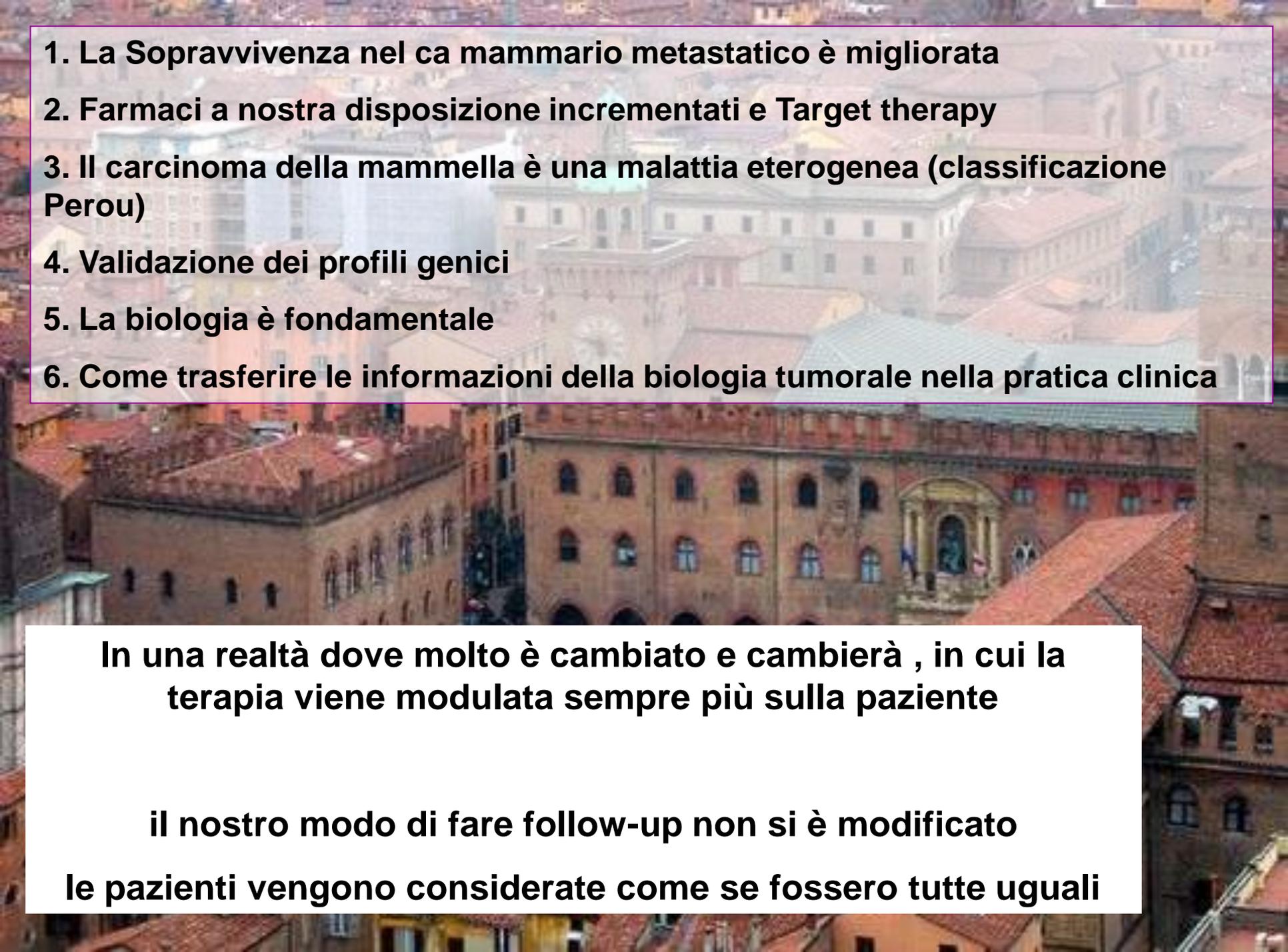
**Table 4.** Ten-Year LRFS After Breast-Conserving Surgery by Subtype

Subtype	No. of Patients	No. of Events	10-Year LRFS (%)	95% CI (%)
Luminal A	587	55	92	90 to 95
Luminal B	295	27	90	86 to 94
Luminal-HER2	61	5	91	83 to 100
HER2 enriched	80	15	79	69 to 89
Basal-like	134	19	86	80 to 93
TNP-nonbasal	114	9	92	86 to 97

**Table 5.** Ten-Year RRFs After Breast-Conserving Surgery by Subtype

Subtype	No. of Patients	No. of Events	10-Year RRFs (%)	95% CI (%)
Luminal A	587	24	97	96 to 99
Luminal B	295	20	92	88 to 95
Luminal-HER2	61	2	95	83 to 99
HER2 enriched	80	12	84	73 to 91
Basal-like	134	17	86	79 to 91
TNP-nonbasal	114	8	93	86 to 96

Abbreviations: RRFs, regional relapse-free survival; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TNP, triple-negative phenotype.

- 
- 1. La Sopravvivenza nel ca mammario metastatico è migliorata**
  - 2. Farmaci a nostra disposizione incrementati e Target therapy**
  - 3. Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea (classificazione Perou)**
  - 4. Validazione dei profili genici**
  - 5. La biologia è fondamentale**
  - 6. Come trasferire le informazioni della biologia tumorale nella pratica clinica**

**In una realtà dove molto è cambiato e cambierà , in cui la terapia viene modulata sempre più sulla paziente**

**il nostro modo di fare follow-up non si è modificato  
le pazienti vengono considerate come se fossero tutte uguali**

# **Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009**

A. Goldhirsch<sup>1,2\*</sup>, J. N. Ingle<sup>3</sup>, R. D. Gelber<sup>4</sup>, A. S. Coates<sup>5</sup>, B. Thürlimann<sup>6</sup>, H.-J. Senn<sup>7</sup>  
& Panel members<sup>†</sup>

## **Follow-up after treatment for breast cancer**

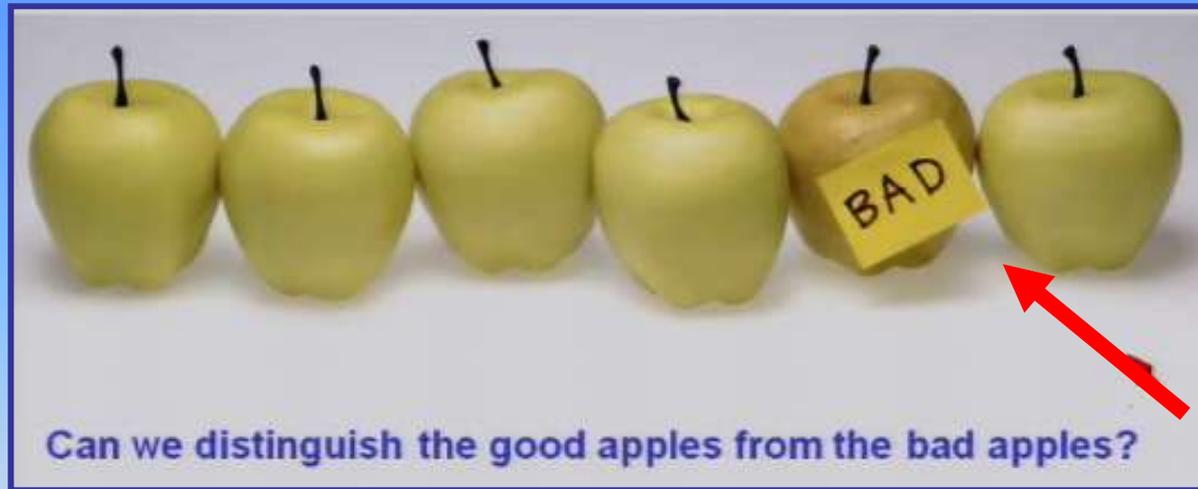
**... All the randomized trials on follow-up were conducted before availability of targeted therapies and molecular markers.**

**A revisiting of early diagnosis of metastases to permit earlier application of targeted therapies is warranted.**

Intensive follow-up does not have clinical relevance  
Beyond the randomized trials, new technologies including positron emission tomography scans and the detection of circulating tumour cells require further evaluation ....



**Studi clinici randomizzati sono necessari per testare l'ipotesi che la diagnosi precoce di una malattia metastatica possa essere associata ad una più lunga Sopravvivenza in considerazione del miglioramento dei trattamenti oncologici a nostra disposizione e del miglioramento della definizione prognostica della paziente**



**In conclusione ...**

**al 05/05/2010**

**Sorveglianza Minima**

**STRATEGIA di follow-up  
RACCOMANDATO**



**Grazie per l'attenzione**