

GIMBE®

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze

Evidence-Based Medicine Italian Group

Decisioni Cliniche e Prove di Efficacia

La pratica clinica è
dissociata dalle evidenze?

Rimini, 25-26 marzo 2006



Workshop Clinici Interattivi (3)

Il follow-up oncologico

Tra prassi consolidate, sgradite evidenze e conflitti professionali

Marco Grassi
Paolo Fattori

Scenario Clinico

- La signora Caterina è una casalinga di 63 anni, mamma di due figli, in menopausa dall'età di 51 anni.
- La storia familiare è negativa per patologie di rilievo.
- Dall'età di 55 anni, ipertensione essenziale ben controllata da basse dosi di diuretico.
- A 57 anni (febbraio 2000) diagnosi di carcinoma mammario, identificato in corso di screening.
- Nel marzo 2000, intervento di quadrantectomia e dissezione ascellare destra per neoplasia al QSE DX.

Scenario Clinico

- Diagnosi istologica: “carcinoma duttale infiltrante di 2.2 cm G3, cavo ascellare negativo e presenza sul margine laterale di 2 focolai di carcinoma intraduttale ad alto grado nucleare”
- Stadiazione TNM: pT2 N0, STADIO II A
- Recettori ormonali
 - Estradiolo 90%
 - Progesterone 0%
 - Proteina c-erb 82-90%

Scenario Clinico

- Dal maggio al novembre 2000 esegue chemioterapia adiuvante: epirubicina per 4 cicli → CMF (ciclofosfamide, methotrexate 5-fluorouracile) per 4 cicli
- A dicembre 2000 inizia tamoxifene 20 mg/die

3. Follow-up oncologico

1. Nel primo anno dopo l'intervento, ritieni appropriato pianificare un follow-up per la signora Caterina?

1. No
2. Sì, trimestrale
3. Sì, semestrale
4. Sì, annuale

Linee guida internazionali 2003-2006

- National Comprehensive Care Network (NCCN). February 2006
- SIGN, January 2006
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), Sept 2005
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Sept 2005
- Health Canada's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, May 2005

Linee Guida Nazionali

- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), settembre 2005
- Centro di Prevenzione Oncologico, Regione Piemonte. luglio 2002
- Centro di Valutazione per l'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS), dicembre 2000

Johnston BL, Conly BL

GUIDELINITIS

A new syndrome?

Can J Infect Dis 2000

Hibble A, Kanka D, Pencheon D, Pooles F

Guidelines in general practice: the new Tower of Babel?

BMJ 1998;317:862-863



Pile of 855 guidelines in general practices in the Cambridge and Huntingdon Health Authority

Hibble A, et al. BMJ, 1998



www.agreecollaboration.org

AGREE

Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation

- Strumento per la valutazione di qualità delle LG
- Elaborata da un gruppo internazionale
- Finanziamento della Comunità Europea
- Disponibile in versione italiana

- 23 item in 6 dimensioni
 - obiettivi della LG
 - coinvolgimento delle parti in causa
 - rigore metodologico
 - chiarezza espositiva
 - applicabilità
 - indipendenza editoriale

Guidelines for rating the overall assessment:

Strongly Recommend

the guideline rates high (3 or 4) on the majority of items and most domain scores are above 60%. This indicates that the guideline has a high overall quality and that it could be considered for use in practice without provisos or alterations

Recommend (with provisos or alterations)

the guideline rates high (3 or 4) or low (1 or 2) on a similar number of items and most domain scores are between 30 and 60%. This indicates that the guideline has a moderate overall quality. This could also be due to insufficient or lacking information in the guideline for some of the items. If provisos or alterations are made – and sufficient information is provided on the guideline development method - the guideline could still be considered for use in practice, in particular when no other guidelines on the same clinical topic are available.

Would not recommend

the guideline rated low (1 or 2) on the majority of items and most domain scores are below 30%. This indicates that the guideline has a low overall quality and serious shortcomings. Therefore it should not be recommended for use in practice.

Follow up or Surveillance

- Programma assistenziale di controlli periodici - visite ed esami di laboratorio/strumentali (dove necessario) - eseguiti in assenza di ripresa di malattia.

Obiettivi del follow up

1. To provide patients with support and counselling
2. To detect potentially curable conditions such as local recurrence of cancer in the breast following breast-conserving surgery and new cancers in the opposite breast
3. To provide care for patients in whom metastatic disease develops
4. To monitor outcome

- **The frequency of visits should be adjusted according to individual patient's needs.**

- There is no compelling evidence to support any particular frequency of visits.
- The frequency of visits requires a balancing of the probable health benefits against the inconvenience, stress and costs of frequent visits and the number of false positive test results they may generate.
- Although follow-up visits can reassure patients, they can also cause anxiety and remind women of their disease without ever being able to provide complete reassurance that they are cured.



Recommended Breast Cancer Surveillance

- Every 3 to 6 months for the first 3 years
- Every 6 to 12 months for the next 2 years
- Annually, after 5 years

Scenario Clinico

- Per il primo anno viene pianificato un follow-up che prevede:
 - controlli ematochimici trimestrali, inclusi CEA e Ca 15-3
 - ecografia addome e rx torace ogni 6 mesi
 - scintigrafia ossea total-body, una tantum

2. Quale indagine avresti escluso dal follow-up?

1. Nessuna
2. Controlli ematochimici
3. CEA
4. Ca 15-3
5. Ecografia addome
6. Rx torace
7. Scintigrafia ossea total-body
8. Tutte

3. Quale indagine avresti aggiunto al follow-up?

1. Nessuna
2. Mammografia
3. TAC
4. PET

- All visits should include a medical history.
- For women who are taking tamoxifen, it is important to ask about vaginal bleeding.
- Physical examination should include breasts, regional lymph nodes, chest wall, lungs and abdomen.
- The arms should be examined for lymphedema.
- Annual visits should include mammographic examination.

- **Routine laboratory and radiographic investigations should not be carried out for the purpose of detecting distant metastases.**
- In the absence of evidence that early treatment of metastatic disease will prolong life, one should avoid the inconvenience and expense of carrying out routine tests to detect it.
- Except for mammographic examination, scientific evidence does not support the routine use of any other instrumental or laboratory test, including biologic markers.

Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al.

Follow-up strategies for women treated for early breast cancer

*The Cochrane Database of Systematic Reviews
2006, Issue 1*

AUTHORS' CONCLUSIONS

- Follow-up programs based on regular physical examinations and yearly mammography alone are as effective as more intensive approaches based on regular performance of laboratory and instrumental tests in terms of timeliness of recurrence detection, overall survival and quality of life.

C Mammography should be used to detect recurrence in patients who have undergone previous treatment for breast cancer.

- Relapses in the treated breast are detected clinically or with mammography, the gold standard method of imaging for cancer detection
- No evidence was identified to suggest the optimal frequency of this procedure with this group of women.
- Current practice offers this one to twice yearly within the first five years.



B

Routine diagnostic tests to screen for distant metastases in asymptomatic women should not be performed.

- The presentation of distant metastasis may occur at any time and not necessarily at routine follow up clinics.
- There is evidence that performing diagnostic tests such as X-rays, blood tests and scans on this group of women does not improve survival.

Scenario Clinico

- A maggio e novembre 2001 tutte le indagini risultano negative
- Il successivo controllo viene fissato a 6 mesi.

Scenario Clinico

- A fine dicembre, la signora Caterina viene in ambulatorio perché da un paio di settimane lamenta disturbi dispeptici: digestione laboriosa, bocca “impastata”, gonfiore addominale.
- L'esame obiettivo è negativo, ad eccezione di un sub-ittero per cui richiedo
 - alcuni esami ematochimici
 - ecografia di fegato e vie biliari (negativa due mesi prima)

Scenario Clinico

Ecografia

- Dilatazione della colecisti e delle vie biliari intra ed extraepatiche (diametro del coledoco 18-19 mm). Il coledoco si interrompe bruscamente nella porzione retropancreatica ma non e' possibile chiarire la causa. Nessuna alterazione a carico del pancreas.

Scenario Clinico

Esami ematochimici

- Gamma GT 1469 UI/L
- Fosfatasi Alcalina 844 UI/L
- Bilirubina T/D 6.28/4.91 mg%
- VES 27 mm
- LDH 515 (v.n. 350-450 U/L)
- Ca 15.3 39.2 (v.n. < 30 U/ml)
- Ca 125 15 (v.n. < 35 U/ml)

3. Follow-up oncologico

4. Quanto stimi la probabilità che il quadro clinico di ittero ostruttivo sia conseguente alla neoplasia mammaria (metastasi)?

1. Bassa
2. Intermedia
3. Elevata

Scenario Clinico

- Alla luce di questi risultati prescrivo una RMN addome

Scenario Clinico

- Notevole dilatazione della colecisti e delle vie biliari intra ed extra-epatiche; assenza di immagini riferibili a calcoli.
- Stenosi serrata della porzione terminale del coledoco, estesa circa 1,5 cm, che assume disomogeneamente il mdc.
- L'ipotesi principale è un processo infiltrativo (originato dalla via biliare oppure dalla testa del pancreas) ben circoscritto; nei confronti del duodeno non c'è sempre un chiaro piano di clivaggio.
- Il pancreas è normale e il dotto di Wirsung non è dilatato.
- Non sono apprezzabili adenomegalie retroperitoneali

Scenario Clinico

- Predispongo ricovero in reparto chirurgico dove la signora Caterina, in data 8/1/2002, viene sottoposta ad intervento di duodenocefalopancreasectomia per ittero ostruttivo da stenosi del coledoco terminale.

Scenario Clinico

Esame istologico

- Coledoco di 4 cm. con neoformazione distale, dura e stenotica, di circa 2 cm, che coinvolge anche i tessuti adiacenti.
- L'area stenotica è caratterizzata da una marcata fibrosi che si estende alla parete muscolare che confina con il tessuto pancreatico. La flogosi è costituita da linfociti istiociti e da numerose plasmacellule.
- Il tessuto pancreatico limitrofo presenta aspetti di flogosi e iniziale fibrosi; i linfonodi satellite sono di tipo reattivo.

Scenario Clinico

- Nonostante la complessità dell'intervento subito e del lungo periodo di convalescenza la signora Caterina non ha mostrato particolari preoccupazioni.
- Non ha avuto mai alcun dubbio sulla benignità della patologia, anche perché non è stato impostato nessuno specifico follow-up post-operatorio.
- Ripresasi dall'intervento, si è nuovamente concentrata sul follow-up della neoplasia mammaria.

Scenario Clinico

- Un ecografia, eseguita nel giugno 2002, mostra: “utero lievemente disomogeneo con presenza di grossolana formazione ad ecostruttura disomogenea del diametro di circa 47x40 mm.
- Necessari ulteriori approfondimenti diagnostici mediante valutazione specialistica ed ecografia trans-vaginale.
- Nonostante il reperto segnalato fosse già presente nel 2000 e rimasto immutato negli anni la signora Caterina si è ostinata ad eseguire l’ecografia trans-vaginale

Scenario Clinico

- Nei successivi due anni, la signora Caterina si attiene scrupolosamente al follow-up semestrale: tutte le indagini risultano sempre negative.
- La paziente inizia a frequentare sempre più assiduamente il mio ambulatorio: per “misurare la pressione” – che in precedenza faceva solo saltuariamente – o in occasione della comparsa di sintomi “banali” come disuria, sintomi da raffreddamento, alterazioni dell’alvo – che era solita gestire da sola attraverso automedicazione.

Scenario Clinico

- La paziente appare sempre più ansiosa e con diminuite capacità di far fronte alle situazioni
- Due anni di controlli sempre negativi e uno stato di salute complessivamente buono – da lei ben percepito – non hanno influito favorevolmente sullo stato ansioso, anzi lo hanno sensibilmente peggiorato.
- Ad ogni incontro, qualunque ne sia la motivazione, la signora Caterina conduce sempre il discorso sulla malattia neoplastica, alla ricerca di continue rassicurazioni.

Scenario Clinico

- Nell'aprile 2004 viene rilevato un lieve rialzo del Ca 15.3: 52 U/ml (v.n. < 30 U/ml)
- La paziente esegue una PET che mostra “area di ipercaptazione a livello dell'articolazione sacro-iliaca destra;
- Nel maggio 2004 esegue una TC bacino che mostra “area di addensamento a livello dell'ala iliaca destra”
- A giugno 2004 la RMN bacino mostra “presenza di multiple aree osteolitiche a livello dell'articolazione sacroiliaca destra e delle ali iliache bilateralmente”

3. Follow-up oncologico

5. Ritieni che il Ca 15-3 sia un marker accurato di recidiva neoplastica e/o metastasi?

1. No

2. Sì

ASCO SPECIAL ARTICLE

2000 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology*

By Robert C. Bast, Jr, Peter Ravdin, Daniel F. Hayes, Susan Bates, Herbert Fritsche, Jr, John M. Jessup, Nancy Kemeny, Gershon Y. Locker, Robert G. Mennel, and Mark R. Somerfield for the American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel

- Present data are insufficient recommend CA 15-3 for screening, diagnosis, staging, or surveillance after primary treatment.
- Although rising CA 15-3 level can detect recurrence after primary treatment, the clinical benefit is not established therefore, it cannot be recommended.
- Multiple studies have shown that the incidence of CA 15-3 elevation increases with an increasing stage of the disease, but despite this reliable correlation with stage, low CA 15-3 levels do not exclude metastases, and a given CA 15-3 level cannot be used to determine the stage of disease.

Scenario Clinico

- Il Ca 15.3 (5/2004), nel frattempo si è lievemente ridotto (43 U/ml).
- Per tale motivo, anche in considerazione della asintomaticità della paziente, la signora Caterina prosegue terapia con tamoxifene 20 mg/die sotto stretto controllo clinico e di laboratorio.

Scenario Clinico

- Nel settembre 2004, un importante rialzo del Ca 15.3 (114.4 U/ML) orienta per verosimili metastasi ossee.
- Viene sospeso il tamoxifene e sostituito con femara (1 cpr/die).
- La paziente continua uno stretto follow-up trimestrale.

Scenario Clinico

- La ripresa di un follow-up più stretto (nei tempi) ed intenso (↑ numero di indagini) determina un netto peggioramento della qualità di vita della paziente.
- Considerato che “qualunque nuovo sintomo tutte le indagini possono celare l'imprevisto”, la signora Caterina vive in un perenne stato di “attesa ansiosa”: degli esami che deve ripetere, del loro esito, della risposta dell'oncologo, della successiva richiesta di indagini, in una spirale senza fine.
- La proposta di una consulenza psicologica viene respinta dalla paziente.

6. Nelle donne operate di carcinoma della mammella il follow-up specialistico, rispetto a quello generalista, migliora gli esiti assistenziali?

1. No
2. Solo in casi selezionati
3. Sì, sempre

VOLUME 24 · NUMBER 6 · FEBRUARY 20 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

E D I T O R I A L

Randomized Trial of Long-Term Follow-Up for Early-Stage Breast Cancer: A Comparison of Family Physician Versus Specialist Care

James L. Khatcheressian and Thomas J. Smith, *Massey Cancer Center of Virginia Commonwealth University, Richmond, VA*

The article by Grunfeld et al¹ in this issue of the *Journal of Clinical Oncology* is a landmark article for women with breast cancer and their health care providers. It shows conclusively that the health outcomes for women after primary treatment of breast cancer are the same if they are followed by their family physicians or cancer center specialists. Medical, psychosocial, and all other measured outcomes were the same. There really is no other conclusion that can be drawn.

This is not one study; this relates to conclusions from years of research. Grunfeld et al previously showed that in Great Britain, follow-up by a generalist physician led to the same health outcomes as did follow-up by a specialist surgeon,² with no change in quality of life,³ better patient satisfaction,⁴ and no change in health care expenditures.⁵ Another randomized trial in Great Britain showed that twice as many patients preferred simpler, less frequent follow-up by telephone.⁶ There is no a priori reason to expect that patients in the United States would choose differently, and Loprinzi et al demonstrated that the demand for medically inappropriate testing can be reduced by patient education about the specificity, sensitivity, and usefulness of the available tests.⁷ In fact, this conclusion corresponds with the American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines for surveillance of breast cancer patients.^{8,9}

Physical examination and medical history

- Years 1, 2 and 3 - every 3-6 months
- Years 4 and 5 - every 6 months
- Years 6+ (indefinitely) - annually

- The physical examination and medical history should be targeted towards identification of signs or symptoms suggestive of recurrence or contralateral breast cancer.
 - locoregional recurrence - examination of ipsilateral breast, axilla and supraclavicular lymph nodes, and chest wall (for women with mastectomy)
 - systemic recurrence
 - pulmonary abnormalities (cough or shortness of breath)
 - hepatomegaly, nausea or vomiting, unexplained weight loss
 - bone pain or bone tenderness
 - neurological abnormalities
 - contralateral
 - examination of contralateral breast and regional lymph nodes
- All patients should be encouraged to make an earlier appointment if they develop any signs or symptoms suggestive of recurrence between routine follow-up visits.
- The frequency of visits can be tailored to the needs of individual patients. Some patients will require more frequent visits for reassurance and psychosocial support, or if they cannot be relied upon to return early if they develop signs or symptoms of recurrence.

Mammograms

- Annually (indefinitely)

- Annual mammography is complementary to physical examination. If a breast abnormality is detected on physical examination it should be investigated further, even in the context of a normal mammogram.

Routine laboratory and radiological tests

- As clinically indicated by signs or symptoms

- Routine diagnostic tests (such as LFTs, chest x-rays, liver ultrasound) are not recommended. However, these should be performed as indicated to fully investigate signs or symptoms suspicious of recurrent or new primary disease.

Pelvic examination

- Annually

- Women on adjuvant tamoxifen should have an annual pelvic examination and should be asked about vaginal discharge or bleeding because of increased risk of endometrial cancer.

Purpose

Most women with breast cancer are diagnosed at an early stage and more than 80% will be long-term survivors. Routine follow-up marks the transition from intensive treatment to survivorship. It is usual practice for routine follow-up to take place in specialist clinics. This study tested the hypothesis that follow-up by the patient's family physician is a safe and acceptable alternative to specialist follow-up.

Patients and Methods

A multicenter, randomized, controlled trial was conducted involving 968 patients with early-stage breast cancer who had completed adjuvant treatment, were disease free, and were between 9 and 15 months after diagnosis. Patients may have continued receiving adjuvant hormonal therapy. Patients were randomly allocated to follow-up in the cancer center according to usual practice (CC group) or follow-up from their own family physician (FP group). The primary outcome was the rate of recurrence-related serious clinical events (SCEs). The secondary outcome was health-related quality of life (HRQL).

Results

In the FP group, there were 54 recurrences (11.2%) and 29 deaths (6.0%). In the CC group, there were 64 recurrences (13.2%) and 30 deaths (6.2%). In the FP group, 17 patients (3.5%) compared with 18 patients (3.7%) in the CC group experienced an SCE (0.19% difference; 95% CI, -2.26% to 2.65%). No statistically significant differences ($P < .05$) were detected between groups on any of the HRQL questionnaires.

Conclusion

Breast cancer patients can be offered follow-up by their family physician without concern that important recurrence-related SCEs will occur more frequently or that HRQL will be negatively affected.

Scenario Clinico

- Ai controlli successivi il Ca 15.3 è in netta diminuzione:
 - 10-04 64
 - 01/05 45
 - 03/05 38.2
 - 5/05 37.4

- In occasione dell'ultimo controllo l'oncologo giudica poco verosimile una malattia metastatica ed attribuisce l'elevazione del Ca 15.3 alla terapia ormonale.

Scenario Clinico

- Il collega specialista consiglia:
 - di continuare la terapia con femara (1 cpr/die per 1 anno)
 - un controllo a 6 mesi:
 - esami ematologici di routine
 - Ca 15.3
 - Fosfatasi alcalina
 - Eco addome
 - Rx torace
- Intanto, alla sorella maggiore (74 anni) - sottopostasi a mammografia - è stata diagnosticata una neoplasia mammaria.