



Provincia Autonoma di Bolzano
Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale

*Effetti a lungo termine in pazienti con Carcinoma mammario in terapia
ormonale adiuvante .*

Ruolo del Medico di Medicina Generale nel follow-up dei lungo-sopravvivenenti.

Dott.ssa Cicala Maria Verena

Triennio 2015-2018

AUTONOME PROVINZ
BOZEN - SÜDTIROL



PROVINCIA AUTONOMA
DI BOLZANO - ALTO ADIGE

INDICE GENERALE

Abstract in lingua italiana _____	2
Zusammenfassung in deutscher Sprache _____	4
Introduzione _____	6
Il tumore della Mammella _____	7
Fattori di rischio_____	7
Incidenza_____	9
Mortalità e sopravvivenza_____	10
Prevalenza_____	10
Diagnosi precoce_____	10
Terapia_____	11
La Terapia ormonale_____	12
Follow-up_____	14
Obiettivo dello Studio _____	16
Materiali e Metodi _____	17
Risultati _____	18
Discussione _____	25
Conclusione _____	28
Riferimenti bibliografici _____	30

ABSTRACT

Introduzione

La patologia tumorale è la seconda causa di morte dopo le patologie cardio-polmonari (29% di tutti i casi di decessi). La combinazione di elevata incidenza e sopravvivenza rende il tumore della mammella il tumore prevalente nelle donne, rappresentando circa il 43% del totale di pazienti femmine oncologiche. L'applicazione sistemica dello screening ha comportato un aumento della diagnosi in stadi precoci e, attualmente, circa l'80% delle pazienti sono lungo-sopravvivenenti. Gli attuali schemi di follow-up prendono in considerazione per lo più i risultati in termini di controllo di malattia escludendo totalmente le problematiche relative al monitoraggio dell'eventuale tossicità da trattamento. Considerata la tossicità anche tardiva di alcuni trattamenti (oltre alla possibilità di ricaduta o di sviluppo di seconda neoplasia), la paziente con Ca mammario sopravvivenente dovrebbe essere considerata una paziente con patologia cronica.

Obiettivi

Obiettivo primario dello studio è di comprendere meglio la grandezza di tale problematica valutando l'incidenza di effetti collaterali tardivi dovuti a trattamento ormonale in pazienti affetti da carcinoma mammario in una coorte di pazienti sopravvivenenti. Attraverso l'esempio del carcinoma mammella si vuole evidenziare il crescente ruolo dei MMG sulla tematica del paziente oncologico, cercando di capire la "cronicità" del cancro che vede i MMG sempre più coinvolti nella cura dei loro pazienti.

Materiali e metodi

Nello studio sono stati incluse 133 pazienti femmine affette da tumore mammario seguiti da 12 medici di medicina generale della provincia Autonoma di Bolzano e della provincia di Trento in terapia ormonale (inibitore dell'aromatasi o tamoxifene).

Risultati

Prendendo come periodo di osservazione un follow-up medio di 6,6 anni ho osservato una riduzione della massa ossea (BMD) nel 72% delle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi, mentre non vi è stata alcuna modificazione del BMD nel gruppo di pazienti trattate con tamoxifene. Nel gruppo di pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi 7 hanno sviluppato osteoporosi.

È stato registrato un aumento di peso nel 82,6 % delle pazienti incluse nello studio, ed un quadro di obesità con un BMI > 30 kg/m² nel 9,7 % delle pazienti.

Nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi ho osservato l'insorgenza di ipercolesterolemia nel 74% delle pazienti, mentre si è evidenziata una ipertrigliceridemia nel 22% delle pazienti in terapia con tamoxifene. 3 pazienti (2 del gruppo AI e 1 del gruppo T) hanno sviluppato un diabete tipo II con necessita di iniziare una terapia con metformina.

Non è stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra terapia ormonale prolungata e aumentata incidenza di ipertensione. Vi è stata però una nuova insorgenza di ipertensione nel 6% delle pazienti seguite.

Conclusione

I risultati di questo studio confermano la possibilità di insorgenza di effetti collaterali a lungo termine in pazienti affette da carcinoma mammario in terapia ormonale.

Prendendo come esempio il tumore della mammella ho voluto evidenziare che il medico di medicina generale svolge un ruolo sempre più centrale nella gestione della paziente oncologica. La fase cronica nella sopravvivenza al tumore mammario (come però anche in qualsiasi altro tipo di tumore) si concentra nel supportare le pazienti nel riprendersi dai considerevoli effetti fisici, psicologici e sociali del tumore. Tuttavia mancano in Italia ad oggi modelli di follow-up condivisi tra MMG e specialista oncologico. Per un coinvolgimento maggiore del MMG sulla tematica del paziente oncologico, occorre sensibilizzare i medici di famiglia sull'aspetto della "cronicità" del cancro che li vede longitudinalmente coinvolti nella cura dei loro pazienti.

ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCHER SPRACHE

Einleitung

Krebs ist nach den Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache (29% aller Todesursachen). Die Kombination aus hoher Inzidenz und langer Überlebenszeit ergibt, dass Brustkrebs heutzutage weltweit die häufigste invasive Tumorerkrankung bei Frauen ist, und circa 43% aller Tumoren bei Frauen darstellt.

Systematische Screeningprogramme haben zu einer erhöhten Diagnose der früh-Stadien geführt, und heutzutage sind zirka 80% der betroffenen Frauen Langzeitüberlebenden.

Die derzeitige Nachsorge der an Brustkrebs erkrankten Frauen, ist fast ausschließlich auf die Früherkennung von rezidiven orientiert, und schließt fast gänzlich ein Monitoring eventueller Nebenwirkungen oder Langzeit-Toxizität der durchgeführten Therapien aus. Wenn man bedenkt dass einige Therapieformen auch nach sehr langer Zeit Nebenwirkungen hervorrufen können, sollte eine Patientin mit Mammakarzinom wie eine Patientin mit einer chronischen Erkrankung behandelt werden.

Ziele

Ziel dieser Studie war es die Größe dieser Problematik besser zu erfassen, indem die Inzidenz von Langzeiteffekten der Hormontherapie bei Brustkrebspatienten analysiert wurde. Am Beispiel des Mammakarzinoms wollte aufgezeigt werden, dass Allgemeinmediziner eine immer Größe Rolle bei der Versorge von onkologischen Patienten haben. Die Chronizität des Tumorerkrankten sollte verstanden werden, bei dessen Behandlung der Allgemeinmediziner immer mehr beteiligt ist.

Methoden

In die Studie wurden 133 weibliche Patienten mit Brustkrebs unter Hormontherapie einbezogen, die bei 12 Allgemeinmedizinern aus der Provinz Bozen und der Provinz Trient eingeschrieben waren.

Ergebnisse

Durchschnittlicher Beobachtungszeitraum war ein Follow-up von 6,6 Jahren. Bei 72% der Patientinnen in Therapie mit Aromatase-Hemmer wurde eine Reduktion der Knochendichte (BMD) erhoben; im Gegenteil zu den Patientinnen in Therapie mit Tamoxifen, wo keine Veränderungen der Knochendichte entdeckt wurden. Außerdem wurde in 7 Patientinnen die mit Aromatase-Hemmern behandelt worden sind, Osteoporose diagnostiziert. 82,6% aller Frauen die in die Studie eingeschlossen worden sind haben an Gewicht zugenommen, wobei Fettleibigkeit (BMI >30 kg/m²) bei 9,7% aufgetreten ist. In der Gruppe Patienten die mit Aromatase-Hemmern behandelt wurde, wiesen 74% der Frauen Hypercholesterinämie auf, während 22% der Patientinnen unter Tamoxifen-Therapie eine Hypertriglyzeridämie entwickelt haben. Bei 3 Patientinnen (2 in Therapie mit AH, 1 in Therapie mit T) ist Diabetes TypII aufgetreten und mussten eine Therapie mit

Metformin beginnen. Es wurde keine statistisch bedeutende Korrelation zwischen der Hormontherapie und erhöhten Inzidenz von Bluthochdruck. 6% der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen haben jedoch Hypertonie entwickelt.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen das Auftreten von Langzeitnebenwirkungen in Frauen mit Brustkrebs unter Hormontherapie. Anhand des Mammakarzinoms als Beispiel wollte ich die zunehmend zentrale Rolle des Hausarztes in der Versorgung onkologischer Patienten aufzeigen. Die chronische Phase der onkologischen Nachsorge bei Brustkrebs erkrankten (wie aber auch bei anderen onkologischen Pathologien) konzentriert sich auf die Unterstützung der Patientinnen um sich von den physischen, psychischen und sozialen Folgeerscheinungen nach dem Tumor zu erholen. Es fehlen jedoch zur Zeit Follow-up Modelle die von Allgemeinmedizinern und onkologischen Fachärzten geteilt werden.

Um eine größere Beteiligung der Allgemeinmediziner bei der Versorgung von onkologischen Patienten zu erhalten, sollten Hausärzte über die Chronizität des Tumors aufgeklärt und sensibilisiert werden, da sie ja longitudinal in der Versorge ihrer Patienten mit einbezogen sind.

INTRODUZIONE

La patologia tumorale è la seconda causa di morte dopo le patologie cardio-polmonari (29% di tutti i casi di decessi). L'incidenza di molti tumori è in aumento, come risultato di fattori ambientali e stili di vita e crescente invecchiamento della popolazione, con allungamento della vita media. Il numero di sopravvissuti ad un tumore è in continuo aumento, determinando che pazienti oncologici convivono con gli effetti a lungo termine dovuti alla patologia tumorale ed al trattamento subito, portando a considerare la patologia tumorale una patologia cronica.

Il problema “tumore” deve essere dunque considerato un importante problema di assistenza sanitaria.

Nel 2017, erano oltre 3 milioni gli italiani sopravvissuti dopo una diagnosi di tumore, che rappresentano il 5,4% dell'intera popolazione italiana (uno su 19). Un milione e mezzo sono maschi (pari al 46% del totale e al 5,1% della popolazione maschile), e poco più femmine (54% dei casi prevalenti e 5,6% della popolazione femminile).

Nell'ultimo anno in Alto Adige si sono ammalate di cancro 3.360 persone di cui 1.917 uomini e 1.443 donne. I tumori più frequenti negli uomini sono il tumore alla prostata (22,7%), al colon-retto (12,2 %), ai polmoni (5,2 %). Le donne si sono ammalate principalmente di tumore alla mammella (25,2 %) - sono in media 350 i nuovi casi ogni anno - colon-retto (11,7 %), polmoni (9,9 %), pelle (5,4%) e utero (4,7%).

Per un periodo molto lungo il medico di medicina generale rivestiva un ruolo periferico nella cura del paziente oncologico; però dato che prevenzione, diagnosi precoce e sopravvivenza hanno assunto un'importanza maggiore nella gestione del paziente oncologico, il medico di medicina generale riveste oggi un ruolo di importanza maggiore e fondamentale. Cure più personalizzate comportano non solo la considerazione delle scelte del paziente ma richiedono un approccio al paziente “ nel suo complesso”, approccio che in ambiente specialistico spesso viene trascurato.

La diagnosi di tumore è un evento relativamente comune nell'assistenza sanitaria primaria: un medico di medicina generale con 1500 pazienti vede tipicamente 10-15 nuovi casi/anno, una incidenza simile ai nuovi casi di diabete e doppia rispetto a nuovi casi di infarto. La differenza sta tuttavia nel fatto che i tumori sono un'entità eterogenea. Considerando l'aumento della sopravvivenza del paziente oncologico un medico di medicina generale con circa 1500 pazienti si trova ad aver circa 170 pazienti con patologia oncologica o sopravvissuti tumorali tra i propri assistiti, un numero che sarà raddoppiato in pochi anni. A confronto un MMG in media assiste circa 100 pazienti con diabete mellito.

I modelli tradizionali di follow-up in cui i pazienti continuano ad essere seguiti in ambulatori specialistici ospedalieri, tipicamente per 3-5 anni, saranno in futuro difficilmente sostenibili. Si rende necessario un approccio diverso di follow-up, capace di cogliere tutte le necessità di cui ha bisogno un sopravvissuto al tumore. Gli effetti di cancro e del trattamento eseguito determinano un aumentato rischio di morbidità e mortalità con riduzione della qualità di vita in pazienti sopravvissuti. Ad oggi il ruolo del MMG nella fase di sopravvivenza non è ben definito; tuttavia la più approfondita conoscenza dell'anamnesi del paziente, delle sue comorbidità, la sua situazione familiare e il suo approccio olistico alle cure pongono il medico di medicina generale in una posizione centrale nella cura del paziente oncologico sopravvissuto.

Prendendo come esempio il tumore della mammella, che è di gran lunga la più frequente nelle donne, rappresentando circa il 43% del totale di pazienti femmine oncologiche, ho voluto analizzare gli effetti collaterali tardivi del tumore e della terapia ormonale e quale potrebbe essere il ruolo del medico di medicina generale nel follow-up delle sopravvissute.

II TUMORE ALLA MAMMELLA

Il tumore alla mammella è il più comune tumore maligno non cutaneo nelle donne.

In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne è 139/100.000/anno e la mortalità è 32/100.000-anno. Nell'incidenza, vi è un netto gradiente Nord Centro Sud, con rischi del 40% più elevati al Nord rispetto al Sud. Gli aumenti nel recente quinquennio sono generalizzati e vanno dal 2% al 17%. Ogni anno vengono diagnosticati oltre 50.000 nuovi casi di tumore mammario.

Nella provincia di Bolzano nel 2017 si sono registrati 356 nuovi casi di Tumore mammario con un tasso di incidenza di 133/100.000/anno. Si stima pertanto che solo nella provincia di Bolzano un Medico di medicina Generale su un totale di 1500 pazienti ha in cura circa 8-10 pazienti femmine con tumore mammario.¹

Fattori di rischio

Il rischio di ammalarsi di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 42), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 21). Questa associazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni, unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori. La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della

menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni: tale andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico.²

Sono stati identificati altri fattori di rischio:

- **Fattori riproduttivi:** una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce e una menopausa tardiva e quindi una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.

- **Fattori ormonali:** incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.

- **Fattori dietetici e metabolici:** l'elevato consumo di alcool e di grassi animali e il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e quei comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità in postmenopausa e sindrome metabolica. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. La sindrome metabolica, caratterizzata dalla presenza di almeno di tre dei seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glucidico (diabete o prediabete), elevati livelli dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) e ipertensione arteriosa, aumenta il rischio di malattie cardiovascolari ma anche di carcinoma mammario. Si suppone che nei soggetti con sindrome metabolica esista una resistenza all'insulina a cui l'organismo reagisce aumentando i livelli di insulina. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica. La sindrome metabolica poggia su una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in maniera chiara stili di vita basati su scarsa attività fisica e diete ipercaloriche, ricche di grassi e carboidrati semplici. Ne consegue che agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata a una dieta equilibrata (tipo mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammario migliorando l'assetto metabolico e ormonale della donna.³

- **Pregressa radioterapia** (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età).

- **Precedenti displasie o neoplasie mammarie.**

- **Familiarità ed ereditarietà:** anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla

mutazione di due geni, BRCA 1 e/o BRCA 2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA 1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA 2 pari al 40%.⁴

Incidenza

Nel 2017 sono stati diagnosticati in Italia circa 50.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (28%) è un tumore mammario. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%).

Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,9% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-2,2% per anno). Analizzando le fasce di età più giovani, si osserva che nella fascia di età 35-44 l'incidenza appare stabile, ma qui la mortalità cala (-2,2% per anno). L'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico in alcune regioni, spiega l'aumento significativo dell'incidenza nella classe di età 45-49, dove peraltro la mortalità si abbassa dell'1,6%.

Nella fascia di età oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni), l'incidenza è stabile e la mortalità cala dell'1,8%. Nelle ultrasettantenni si osserva un aumento dell'incidenza dell'1,4% e una stabilità della mortalità.¹

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età ≥ 50 anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI4 (che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estro-progestinici).⁵ In Italia tale iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico, che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2008-2013, che confermano una maggiore incidenza al Nord (162,2 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (143,2 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (124,5 casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi

fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati.

Mortalità e sopravvivenza

Anche per il 2014 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.201 decessi (fonte ISTAT). È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 30% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 22% tra i 50 e i 69 anni e il 15% dopo i 70 anni

Si osserva una continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (2,2%/anno), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici.

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+).

La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.

Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 767.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 15% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 20%, tra 5 e 10 anni nel 26%, oltre i 10 anni nel 40%.¹

Diagnosi precoce

Nelle donne senza segni e/o sintomi di tumore mammario, una diagnosi precoce di carcinoma mammario in uno stadio iniziale di malattia, quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di ottenere guarigioni, può essere ottenuta con una Rx-mammografia. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da carcinoma mammario e aumentare le opzioni terapeutiche. La diffusione su larga scala in Italia dalla seconda metà degli anni '90 dei programmi di screening mammografico con aumento del numero di diagnosi di forme in stadio iniziale ha contribuito, unitamente ai progressi terapeutici e alla diffusione della terapia sistemica adiuvante, alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario. Nei programmi di screening, la mammografia con cadenza biennale è

indicata in tutte le donne dai 50 ai 69 anni d'età. Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o per la presenza di mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria annuale è raccomandata, in aggiunta alla mammografia annuale, per le pazienti con mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2.

Terapia

Il trattamento del Carcinoma mammario dipende da stadio della malattia, sede e localizzazione del tumore e caratteristiche tumorali. Il trattamento generalmente include due tipi di “componenti chiave”:

trattamento della mammella e dei linfonodi locali con chirurgia associata o no a radioterapia (“terapia locale”) e trattamento farmacologico per cellule tumorali che potrebbero essersi diffuse al di fuori del tessuto mammario (“terapia sistemica adiuvante”).

Secondo le caratteristiche tumorali il trattamento si differenzia.⁶

Il trattamento del carcinoma duttale in situ è la chirurgia: chirurgia conservativa seguita da radioterapia sulla mammella residua oppure mastectomia skin sparing o nipple sparing. La biopsia del linfonodo sentinella può trovare indicazione quando vi sono multipli cluster di microcalcificazioni e qualora sia indicata la mastectomia.

Anche nel carcinoma mammario infiltrante viene eseguito (se operabile) un trattamento loco-regionale e terapia sistemica adiuvante

La scelta del tipo di intervento dipende dalla localizzazione del tumore e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia. Nelle donne sottoposte a mastectomia, sono inoltre oggi disponibili varie tecniche ricostruttive, tra le quali il posizionamento (immediato o differito nel tempo) di protesi mammarie.

La terapia sistemica adiuvante viene presa in considerazione dopo la chirurgia, vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la terapia ormonale, con la polichemioterapia e con la terapia a bersaglio molecolare.

L'indicazione a una terapia sistemica adiuvante viene decisa in base alle caratteristiche biologiche del tumore, al rischio di ripresa di malattia e all'entità del beneficio (in termini di riduzione assoluta e proporzionale del rischio di ripresa di malattia) prevedibile, valutando anche le tossicità della terapia, le preferenze della paziente, le malattie concomitanti e l'aspettativa di vita.

L'ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti con tumori con recettori ormonali positivi, cioè con espressione di recettore per estrogeni o recettore per progesterone o entrambi.

La chemioterapia adiuvante è indicata in tutte le donne con bassi livelli di recettori ormonali (ER <10%) ed età inferiore a 70 anni.

La terapia sistemica neoadiuvante (o primaria) trova indicazione, come trattamento iniziale: forme localmente avanzate inoperabili (stadio IIIB-IIIC) e nei tumori operabili (stadio I-II-IIIA), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa nei casi in cui non risulti effettuabile alla diagnosi.

La terapia Ormonale

L'ormonoterapia è un'opzione nel trattamento adiuvante e può essere eseguito tramite due differenti meccanismi: 1) prevenendo l'interazione tra cellule tumorali e recettore estrogenico (ER) usando modulatori selettivi dei recettori estrogenici (SERMs, p.es: Tamoxifene) oppure 2) inibendo la conversione tissutale periferica degli androgeni in estrogeni tramite inibitori dell'aromatasi.

Ad oggi il tamoxifene è considerato il trattamento standard per le donne in premenopausa per una durata di 5 anni totali. Continuare il tamoxifene dopo i 5 anni viene preso in considerazione in situazioni specifiche.

Gli inibitori dell'aromatasi (AI) bloccano lo step finale nella biosintesi estrogenica inibendo il citocromo P-450 aromatasi, responsabile della conversione periferica di androgeni in estrogeni.

Gli AI vengono classificati in inibitori di tipo 1, analoghi steroidei dell'androstenedione che si legano in modo irreversibile sul sito attivo dell'aromatasi, e inibitori di tipo 2, componenti non sferoidali che legano in modo reversibile il gruppo eme dell'aromatasi. Sono stati sviluppati tre generazioni di inibitori dell'aromatasi, ove la terza generazione mostra essere la meglio tollerata e maggiormente selettiva per l'aromatasi (p.es anastrozolo, letrozolo, exemestane).

Nelle donne in postmenopausa gli inibitori dell'aromatasi sono considerati oggi i farmaci di prima scelta come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene.

Nelle donne in postmenopausa che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante, continuare la terapia ormonale con altri 5 anni di letrozolo determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia e un vantaggio in riduzione del rischio di morte nelle donne con linfonodi ascellari positivi. Il trattamento con 5 anni di letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene adiuvante è risultato vantaggioso sia nelle donne in postmenopausa sia nelle donne in premenopausa alla diagnosi.

L'utilizzo della terapia adiuvante ormonale per 5 anni è stato per molti anni il gold-standard. Vi sono tuttavia crescenti evidenze che supportano il beneficio di un trattamento ormonale esteso, sia

di tamoxifene che di AI , oltre i 5 anni dalla diagnosi. ^{7, 8} mostrando una significativa riduzione di ricadute.

Tuttavia sia tamoxifene che gli inibitori dell'aromatasi presentano **effetti collaterali** che possono insorgere anche tardivamente.

Una terapia prolungata con AI è stata associata con un aumento significativo di probabilità di eventi cardiovascolari, quali infarto miocardico, ictus o TIA, angina, eventi trombo-embolici (coaguli di sangue). Alcuni studio hanno inoltre riportato l'insorgenza di ipertensione in pazienti trattati oltre i 5 anni con AI, anche se questo dato non è stato confermato in studi randomizzati maggiori. ⁹

La riduzione dei livelli estrogenici indotta dagli inibitori dell'aromatasi porta ad una rapida perdita ossea, maggiore rispetto alla perdita ossea osservata in donne post-menopausali.(1-2% verso 2,5% per anno). Con l'utilizzo di AI vi è anche un incremento di rischio di fratture dose e tempo-dipendente. Questo effetto è maggiormente pronunciato in pazienti con BMD basso all'inizio di terapia. Numerosi studi hanno analizzato le alterazioni ossee indotte da AI comparandole con tamoxifene. Gli AI sono responsabili di accelerare la perdita ossea (BMD lombare e spinale e BMD anca totale) e di aumentare il rischio di frattura, mentre sembra che il tamoxifene esplica una funzione protettiva sull'osso. In menopausa, la riduzione dei livelli sierici di estradiolo sono responsabili di un aumento dei markers di riassorbimento osseo (CTX, NTX) ed una riduzione dei markers di formazione ossea (fosfatasi alcalina ossea, osteocalcina). I marker di riassorbimento osseo sono elevati anche in pazienti postmenopausali trattate con AI (di ognuna delle tre generazioni), mentre pazienti in trattamento con tamoxifene mostrano una riduzione di markers di turnover osseo. ¹⁰

Sia il tamoxifene che anche gli inibitori dell'aromatasi possono determinare un aumentato rischio di insorgenza di sindrome metabolica. Infatti il trattamento con tamoxifene ha evidenziato un aumento dei trigliceridi in donne in pre-menopausa, mentre numerosi studi hanno evidenziato un aumento di colesterolo totale in donne trattate con inibitore dell'aromatasi. ¹¹

In recenti studi è stata analizzata la correlazione tra terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi e l'insorgenza di diabete, mostrando che la terapia con AI rappresenta un fattore di rischio significativo per l'insorgenza di diabete. Gli estrogeni sono implicati nel bilancio energetico e nell'omeostasi glucidica. Un deficit estrogenico contribuisce a disfunzioni metaboliche e predispone a obesità e insorgenza/ peggioramento di sindrome metabolica , due noti fattori di rischio per l'insorgenza di diabete. Gli estrogeni infatti migliorano una eventuale insulino-resistenza avendo un effetto protettivo sulle cellule β -pancreatiche. ¹²

Oltre agli effetti collaterali sopradescritti la terapia ormonale con tamoxifene è associata ad un rischio di insorgenza maggiore di tumore dell'endometrio; come è anche associata ad alterazioni

mestruali, alterazioni dell'umore. Pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi possono presentare dolori muscolo-scheletrici, ridotta libido, sechezza vaginale.

Follow-up

Gli scopi del follow-up nelle pazienti trattate per tumore mammario sono molteplici: la diagnosi precoce di eventuali ricadute locali e sistemiche di malattia, nonché un'eventuale seconda neoplasia, la valutazione ed il trattamento della tossicità iatrogena da terapia. I controlli periodici inoltre dovrebbero favorire la compliance alle terapie proposte, fornire un supporto psicologico e valutazioni tecniche in merito a decisioni che potrebbero influenzare la storia naturale della malattia (es. gravidanze successive alla diagnosi). La maggior parte delle società scientifiche oncologiche ha, da tempo, prodotto ed aggiornato linee guida inerenti il follow-up dei tumori mammari, identificando, dai dati presenti in letteratura, un approccio basato sull'evidenza clinica. Pressoché totale unanimità esiste nell'affermare che non vi sono indicazioni ad un follow-up intensivo basato sull'esecuzione di accertamenti strumentali, ad eccezione della mammografia annuale.

La durata del follow-up è invece variabile tra le differenti istituzioni. Un periodo minimo di 3 anni dal trattamento primario è considerato all'unanimità necessario, mentre dati differenti si rilevano per tempi più prolungati.

Tutte le linee guida attualmente disponibili convergono nel ritenere indicati la valutazione clinica ogni 3-6 mesi nei primi 2-3 anni dopo la diagnosi e semestrale fino al 5° anno e successivamente una visita annuale. Va comunque rilevato come questa tempistica sia arbitraria e non supportata da studi clinici disegnati ad hoc.

La prima mammografia di controllo viene consigliata non prima di 6 mesi dal completamento del trattamento radioterapico sul parenchima mammario residuo e quindi circa 9-12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Successivamente è raccomandata una cadenza annuale.¹³ Non si dispone di dati in merito all'età alla quale sospendere il controllo mammografico, al contrario è noto come nelle donne più anziane l'indagine risulti essere altamente sensibile. Pertanto, la decisione di sospendere i controlli annuali dovrebbe essere individualizzata in base all'aspettativa di vita.¹⁴

Naturalmente sono previsti controlli sollecitati all'insorgenza di nuovi sintomi. La necessità di una valutazione ginecologica annuale, con eventuale ecografia pelvica nelle pazienti trattate con tamoxifene, l'esecuzione routinaria dei marcatori (CA 15.3) e gli esami ematologici sono invece ritenuti utili da una minoranza di documenti ufficiali.

Per quanto concerne il monitoraggio di eventuali effetti collaterali dei trattamenti effettuati, non esistono indicazioni certe in merito alla necessità di specifico monitoraggio delle pazienti sottoposte alle terapie di più recente introduzione, come il trastuzumab, mentre emergono le prime indicazioni

riguardo agli inibitori dell'aromatasi, in particolare riferite al rischio di osteoporosi e ipercolesterolemia. Il follow-up può essere il contesto per promuovere e raccomandare l'adesione agli screening di popolazione (Pap-Test, ricerca di sangue occulto nelle feci) a misure di sorveglianza ad hoc, nei soggetti a rischio aumentato di secondi tumori. E' stato stimato che le pazienti con diagnosi di carcinoma mammario hanno un aumento del rischio relativo di sviluppare un secondo tumore a 10 anni del 22%: tale rischio aumentato può essere legato a fattori genetici (BRCA e p53), pregressa radioterapia, terapia ormonale (p.es rischio di ca endometriale nelle pazienti che assumono tamoxifene) e chemioterapia.

Nel corso del follow-up dovrebbero essere indagati i sintomi ed i segni suggestivi di distress psicologico, ansia e/o depressione, in modo da attivare percorsi di sostegno (counselling psicologico, terapia farmacologica, assistenza sociale) allo scopo di assicurare il ritorno ad una vita "normale" dopo l'esperienza della malattia.¹⁵

Dati pubblicati suggeriscono che un corretto stile di vita e lo svolgimento di regolare esercizio fisico sono in grado di ridurre il rischio di ricaduta. Un incremento di peso significativo in corso di trattamento adiuvante e del follow-up può favorire l'insorgenza di ipertensione arteriosa e insulino-resistenza, per cui le pazienti sovrappeso o obese dovrebbero essere attentamente monitorate per la presenza di fattori di rischio cardiovascolari e di sintomi suggestivi di patologia cardiaca.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

La combinazione di elevata incidenza e sopravvivenza rende il tumore della mammella il tumore prevalente nelle donne. L'applicazione sistemica dello screening ha infatti comportato un aumento della diagnosi in stadi precoci e, attualmente, circa l'80% delle pazienti sono lungo-sopravvivenenti. Gli attuali schemi di follow-up prendono in considerazione per lo più i risultati in termini di controllo di malattia escludendo totalmente le problematiche relative al monitoraggio dell'eventuale tossicità da trattamento. Considerata la tossicità anche tardiva di alcuni trattamenti (oltre alla possibilità di ricaduta o di sviluppo di seconda neoplasia), la paziente con carcinoma mammario sopravvivenente dovrebbe essere considerata una paziente con patologia cronica.

Obiettivo primario dello studio è di comprendere meglio la grandezza di tale problematica valutando l'incidenza di effetti collaterali tardivi dovuti a trattamento ormonale in pazienti affetti da carcinoma mammario in una coorte di pazienti sopravvivenenti.

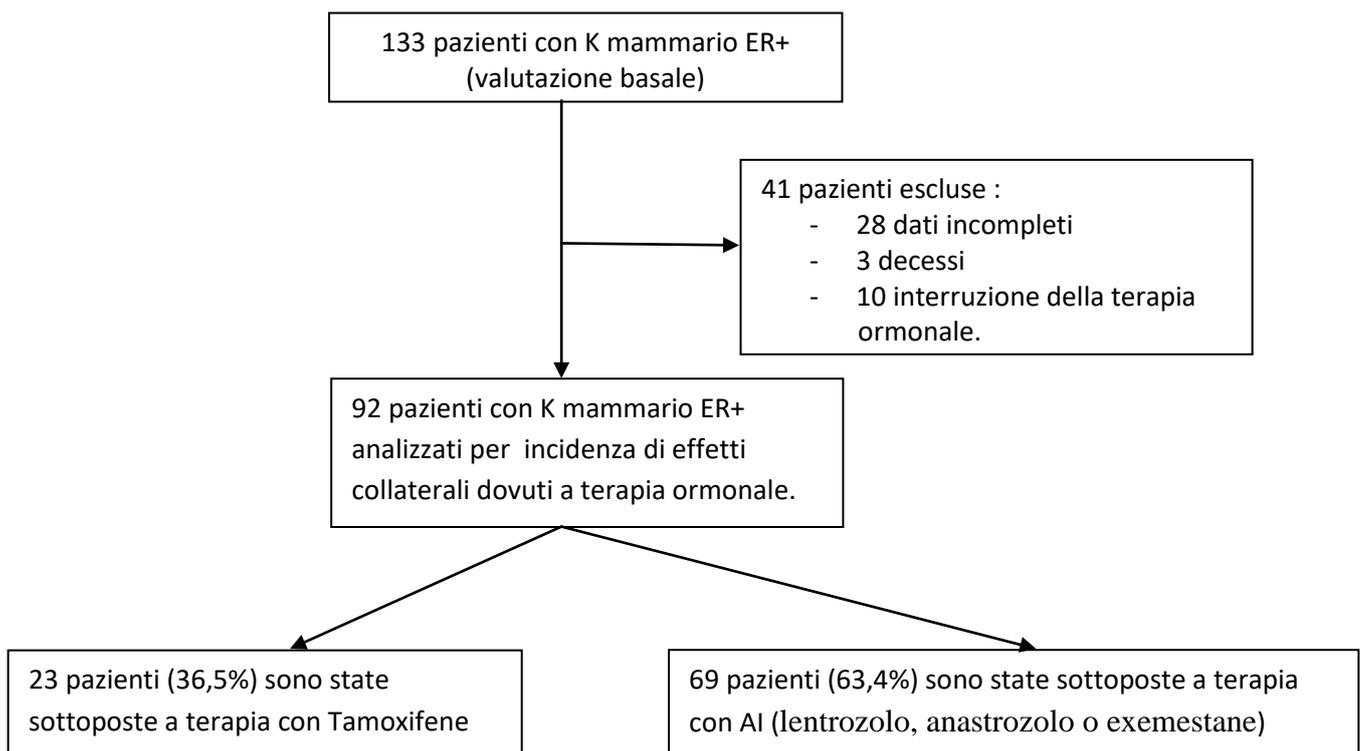
Attraverso l'esempio del carcinoma mammella si vuole evidenziare il crescente ruolo dei MMG sulla tematica del paziente oncologico, cercando di capire la "cronicità" del cancro che vede i MMG sempre più coinvolti nella cura dei loro pazienti.

MATERIALI e METODI

Nello studio sono stati inclusi 133 pazienti femmine affette da carcinoma mammario seguiti da 12 medici di medicina generale della provincia Autonoma di Bolzano e della provincia di Trento. Retrospectivamente sono stati analizzati i dati delle pazienti seguite tra il 2010 e il 2017 che presentavano un tumore mammario ER+ (recettore estrogenico positivo) sottoposte a terapia ormonale adiuvante con tamoxifene o con inibitori dell'aromatasi (lentrozolo oppure exemestane). I dati ottenuti sono stati ricavati dai programmi di cartella informatizzata usati dai medici (Millewin e Medico2000), oppure in mancanza di qualche dato specifico contattando direttamente la paziente in questione (soprattutto per la valutazione delle densitometrie ossee).

I dati raccolti comprendono una valutazione clinica basale, dati ematochimici basali e densitometria ossea, e i dati dei vari follow-up eseguiti nel tempo, con un follow-up medio di 6,6 anni ($\pm 3,1$).

Di 133 pazienti sono stati esclusi dallo studio 41 pazienti di cui 28 per mancanza di dati completi, 3 pazienti sono decedute e 10 pazienti hanno interrotto la terapia ormonale.



RISULTATI

I dati esposti si riferiscono a 92 pazienti femmine affette da Carcinoma mammario ER+ sottoposte a terapia ormonale incluse nello studio. I dati basali sono descritti in **Tabella 1**: L'età media alla diagnosi era di 59,7 anni ($\pm 27,1$ anni). Il 59,3% (55/92) delle donne era in menopausa alla diagnosi.

Valutando il tipo di carcinoma di cui erano affette le pazienti incluse nello studio si evidenzia che il 55% delle pazienti presentava un Ca duttale infiltrante, 26% con Ca lobulare infiltrante, il 7,5% presentava un Ca duttale in situ, 1,6% con Ca mucinoso e 9,9% altro tipo di Ca Mammario.

La maggior parte delle pazienti era in stadio 1 alla diagnosi (55/92, 59,3%), 20 erano allo stadio 2 (22%), 13 pazienti presentavano stadio 3 (13,5%) e 4 pazienti erano allo stadio 4 (6,7%).

Precedentemente all'inizio della terapia ormonale 68 pazienti sono state sottoposte a radioterapia.

Le pazienti sono state sottoposte a terapia ormonale: 23 pazienti in terapia con Tamoxifene, 69 pazienti in terapia con inibitore dell'aromatasi (lentrozolo oppure exemestase).

La durata media della terapia eseguita era di 5 anni, con un periodo minimo di 3 anni e un periodo massimo di terapia di 8,7 anni.

Caratteristiche generali al basale delle pazienti incluse nello studio	Medie o % (DS)
Età (alla diagnosi)	59,7 ($\pm 27,1$)
BMI (kg/m ²)	24,6 \pm 5,8
N° di donne in menopausa alla diagnosi	55 (59,3%)
Tipo di carcinoma : (n , %)	
- Duttale infiltrante	55%
- Lobulare infiltrante	26 %
- Duttale	7,5 %
- Mucinoso	1,6 %
- Altro	9,9 %
Stadio (n , %)	
- Stadio I	55 (59,3%)
- Stadio II	20 (22%)
- Stadio III	13 (13,5%)
- Stadio IV	4 (6,7%)
Tipo di trattamento ormonale (n, %)	
- Tamoxifene	23
- Inibitore dell'aromatasi	69

TAB 1: caratteristiche generali delle pazienti incluse nello studio al basale.

Effetti collaterali dovuti alla terapia ormonale osservati durante il follow-up a lungo termine:

Tabella 2 riassume gli effetti collaterali osservati nelle pazienti incluse nello studio.

Prendendo come periodo di osservazione un follow-up medio di 6,6 anni abbiamo osservato una riduzione della massa ossea (BMD) nel 72% delle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi (49/69 pazienti), mentre non vi è stata alcuna modificazione del BMD (sia totale, lombo-sacrale che collo femorale) nel gruppo di pazienti trattate con tamoxifene. Nel gruppo di pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi 7 hanno sviluppato osteoporosi (passando da un *t-score* basale $> -2,5$ ad un *t-score* $< -2,5$).

È stato registrato un aumento di peso (definito come una variazione del 5% rispetto al peso iniziale dopo almeno 24 mesi di terapia) nel 82,6 % delle pazienti incluse nello studio (76/92) di cui 57 pazienti del gruppo trattate con AI e 19 pazienti in terapia con tamoxifene.

Dopo un periodo di follow-up medio di 6 anni 9 pazienti (9,7%) presentavano un quadro di obesità con un BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (6 del gruppo AI e 3 pazienti del gruppo in terapia con tamoxifene).

Nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo oppure exemestane) ho osservato l'insorgenza di ipercolesterolemia nel 74% delle pazienti (51/69), mentre si è evidenziata una ipertrigliceridemia nel 22% delle pazienti in terapia con tamoxifene (5/23).

Su tutte le pazienti incluse nello studio solamente 3 pazienti (2 del gruppo AI e 1 del gruppo T) hanno sviluppato un diabete tipo II con necessità di iniziare una terapia con metformina.

Non è stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra terapia ormonale prolungata e aumentata incidenza di ipertensione. Vi è stata però una nuova insorgenza di ipertensione nel 6% dei pazienti seguiti (4 pazienti in terapia con AI e 2 pazienti in terapia con Tamoxifene).

Su un totale di 92 pazienti 12 pazienti hanno sviluppato una recidiva nel corso del follow-up.

Effetti collaterali	Pazienti in terapia con AI (69/92)	Pazienti in terapia con Tamoxifene (23/92)
Riduzione della massa ossea	45 /62	--
Osteoporosi	7/62	--
Fratture osteoporotiche	3/62	--
Aumento ponderale	57/69	19/23
Obesità con BMI > 30 kg/m²	6/69	3/23
Ipercolesterolemia (colesterolo totale > 210 mg/dl)	57/69	--
Ipertrigliceridemia (TG > 150 mg/dl)	--	5/23
Diabete	2/69	1/23
Ipertensione arteriosa	4/69	2/23

TAB 2: Effetti collaterali dovuti alla terapia ormonale osservati durante il follow-up a lungo termine

Tempo di insorgenza degli effetti collaterali

Osservando tutti gli effetti collaterali insorti nel corso del follow-up (con follow-up medio di 6,6 anni \pm 4,5 anni) si evidenzia che gli effetti metabolici (aumento ponderale, modificazioni del profilo lipidico) sono insorti entro i primi 2 anni di terapia, mentre gli effetti sul metabolismo fosfo-calcico (riduzione massa ossea, osteoporosi, fratture) si evidenziano più tardivamente, sviluppandosi tra il 3° e il 5° anno di terapia o addirittura più tardi. Il diabete si è manifestato nelle tre pazienti colpite a 4 e 5,6 anni dall'inizio della terapia. Nelle 6 pazienti che hanno sviluppato ipertensione l'insorgenza è stata registrata tra il 4° e 6° anno dalla diagnosi. (**vedi Fig. 1**)

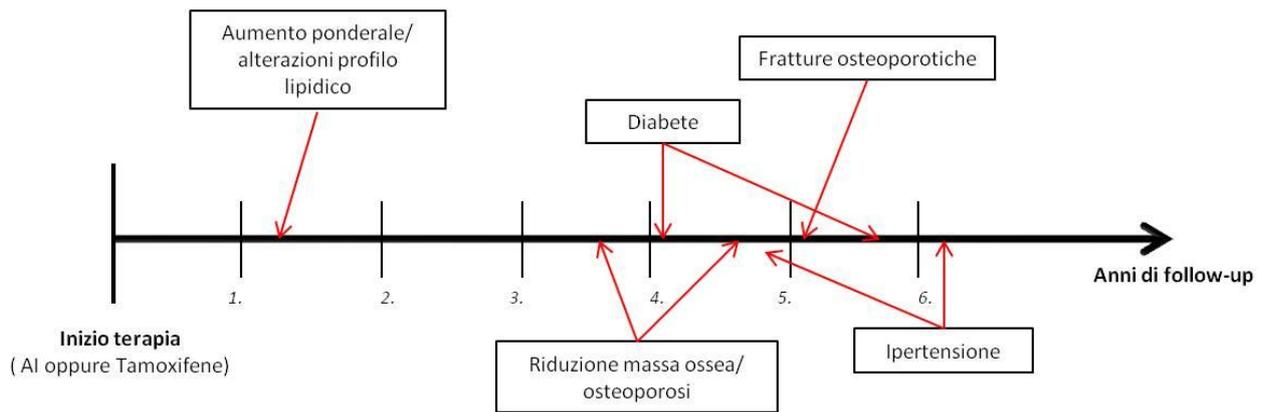


Fig. 1: Tempo di insorgenza degli effetti collaterali osservati durante il follow-up.

Valutazione dei parametri del metabolismo osseo

A. Pazienti in terapia con inibitore dell'aromatasi

Nelle pazienti in terapia con inibitore dell'aromatasi sono state valutate i parametri del metabolismo osseo; su 69 pazienti vi erano 7 pazienti che presentavano osteoporosi già al momento della diagnosi e che nel corso del follow-up sono state poi trattate con bifosfonati. Tutte le pazienti hanno iniziato una terapia di supporto con Vitamina D.

Le caratteristiche ematochimiche e densitometriche al momento della diagnosi sono rappresentate in Tabella 3.

	Pazienti in terapia con AI (n=62)	Pazienti in terapia con AI + bifosfonati (n=7)	P
Età media alla diagnosi	59,3 ± 8,7	61,2 ± 9,1	ns
BMI	25,4 ± 5,8	26,8 ± 4,5	0,0002
Creatinina (μmol/L)	64,8 ± 12,7	64,12 ± 12,3	ns
Calcemia (mmol/L)	2,43 ± 0,09	2,42 ± 0,1	ns
Fosfatemia (mmol/L)	1,14 ± 0,15	1,12 ± 0,16	ns
25(OH)vitD (nmol/L)	47,2 ± 27,5	47,4 ± 24,8	ns
PTH (pg/ml)	34,11 ± 17,9	37,2 ± 22,2	ns
LS BMD (g/cm²)	0,9 ± 0,11	0,8 ± 0,1	<0,001
LS T-score	-0,4 ± 1,08	-2,3 ± 0,9	<0,001
Neck BMD (g/cm²)	0,7 ± 0,09	0,6 ± 0,087	<0,001
Neck T-score	-0,7 ± 0,8	-1,8 ± 0,8	<0,001
BMD femore totale	0,9 ± 0,12	0,75 ± 0,1	<0,001
Femore totale T-score	-0,17 ± 1,1	-1,6 ± 0,9	<0,001

Tab. 3: caratteristiche ematochimiche e densitometriche al momento della diagnosi (BMD LS: densità minerale ossea lombo-sacrale)

Nel gruppo di donne trattate con AI senza l'assunzione di bifosfonati abbiamo osservato una significativa riduzione del BMD lombo-sacrale, BMD collo femorale e BMD femorale totale. (vedi tabella 4). Di 62 pazienti 7 pazienti (11,2%) con un t-score basale > -2,5 hanno sviluppato osteoporosi con un t score dopo 3 anni dalla diagnosi di < -2,5. In 3 pazienti si sono manifestate fratture osteoporotiche (crollo vertebrale 1, frattura femorale 2)

La concentrazione media di vitamina D è aumentata significativamente da 47,2 a 63,1 nmol/L (p < 0,01)

	Basale	Follow-up > 3 anni	% di Riduzione	p
25(OH)vitD (nmol/L)	47,2 ± 27,5	63,1 ± 18,5		<0,01
LS BMD (g/cm²)	0,984 ± 0,11	0,948 ± 0,12	- 3,5 %	<0,01
Neck BMD (g/cm²)	0,740 ± 0,09	0,725 ± 0,104	- 2,0 %	<0,01
BMD femore totale	0,904 ± 0,12	0,885 ± 0,12	- 2,1 %	<0,01

Tab. 4: Modifiche di BMD e vitamina D basale verso follow-up in pazienti trattate con AI.

Nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia con AI + bifosfonati invece non vi è stata una significativa modificazione del BMD. Non sono state registrate fratture osteoporotiche. La concentrazione media di vitamina D è aumentata significativamente da 47,5 a 67,1 nmol/L (p < 0,01). (vedi tabella 5)

	Basale	Follow-up > 3 anni	p
25(OH)vitD (nmol/L)	47,5 ± 21,5	67,1 ± 18,5	<0,01
LS BMD (g/cm²)	0,800 ± 0,107	0,804 ± 0,12	0,7
Neck BMD (g/cm²)	0,625 ± 0,087	0,626 ± 0,91	0,5
BMD femore totale	0,753 ± 0,103	0,751 ± 0,108	0,3

Tab. 5: Modifiche di BMD e vitamina D basale verso follow-up in pazienti trattate con AI + bifosfonati.

B. Pazienti in terapia con Tamoxifene :

Le pazienti trattate con Tamoxifene presentavano al basale valori densitometrici nella norma e non è stata osservata alcuna modifica durante il follow-up. Non sono state registrate fratture osteoporotiche e la concentrazione media di vitamina D è aumentata significativamente da 48,6 a 71,4 nmol/L (p < 0,01); vedi **Tabella 6**.

	Basale	Follow-up > 3 anni	P
25(OH)vitD (nmol/L)	48,6 ± 14,5	71,4 ± 6,5	<0,01
LS BMD (g/cm²)	0,810 ± 0,9	0,816 ± 0,18	0,6
Neck BMD (g/cm²)	0,635 ± 0,07	0,638 ± 0,71	0,4
BMD femore totale	0,743 ± 0,93	0,751 ± 0,10	0,3

Tab. 6: Modifiche di BMD e vitamina D basale verso follow-up in pazienti trattate con Tamoxifene

Valutazione dei parametri del metabolismo lipidico e glucidico

A. Pazienti in terapia con inibitore dell'aromatasi

Nel gruppo delle pazienti trattate con inibitore dell'aromatasi si è visto un aumento ponderale significativo ($p < 0,01$) nel 82,6 % delle pazienti (57/69). In questo gruppo di pazienti l'aumento dei livelli di colesterolo totale era significativo e presente nel 74% delle pazienti (51/69) ; si è visto una riduzione significativa di colesterolo HDL nel 14,4% delle pazienti (10/69) dopo un follow-up di almeno 12 mesi mentre i livelli di colesterolo LDL sono aumentati significativamente nel 53,6% (37/69) delle pazienti. Nel 17,9% (12/69) dei casi ho osservato una riduzione significativa dei trigliceridi. (Vedi Tabella 7)

	Basale	Follow-up > 1,5 anni	p
Peso corporeo	65,89 ± 7,4	69,88 ± 7,5	<0,01
BMI	25,4 ± 5,8	27,2 ± 4,7	<0,01
Colesterolo Totale (mg/dL)	215,6 ± 9,3	224,1 ± 12,8	<0,01
Colesterolo HDL (mg/dL)	58,07 ± 6,4	51,02 ± 8,04	<0,005
Colesterolo LDL (mg/dL)	130,9 ± 15,10	152,8 ± 18,12	<0,001
Trigliceridi (mg/dL)	124,11 ± 28,27	101,4 ± 29,3	<0,01
Glicemia (mg/dL)	98,1 ± 22,5	100,5 ± 23,9	ns

Tab.7: Alterazioni dei parametri del metabolismo lipidico e glucidico nei pazienti in trattamento con AI.

- **Pazienti in terapia con Tamoxifene :**

Nel gruppo delle pazienti trattate con Tamoxifene si è visto un aumento ponderale significativo ($p < 0,01$) nel 65 % delle pazienti (15/23). In questo gruppo di pazienti i livelli di colesterolo totale sono rimasti pressoché invariati, come anche i livelli di colesterolo HDL e colesterolo LDL dopo un follow-up di almeno 12 mesi; Nel 22% dei casi è stato riscontrato un aumento significativo dei livelli di trigliceridi (15/23; $p < 0,001$). Vedi **Tabella 8**.

	Basale	Follow-up > 1,5 anni	<i>p</i>
Peso corporeo	65,89 ± 7,4	68,92 ± 4,5	<0,01
BMI	25,4 ± 5,8	27,3 ± 3,7	<0,01
Colesterolo Totale (mg/dL)	215,12 ± 10,3	215,3 ± 11,21	ns
Colesterolo HDL (mg/dL)	58,62 ± 6,17	57,98 ± 8,01	ns
Colesterolo LDL (mg/dL)	131,15 ± 14,51	132,3 ± 19,24	ns
Trigliceridi (mg/dL)	119,31 ± 42,67	127,4 ± 40,60	<0,001
Glicemia (mg/dL)	97,2 ± 21,5	101,3 ± 22,8	ns

Tab.8: Alterazioni dei parametri del metabolismo lipidico e glucidico nei pazienti in trattamento con Tamoxifene.

DISCUSSIONE

Al giorno d'oggi più del 60% dei pazienti affetti da tumore sopravvivono almeno 5 anni dalla diagnosi. Le pazienti affette da tumore mammario hanno in Italia una sopravvivenza a 5 anni pari all'87%. Un' aumentata sopravvivenza dei pazienti oncologici è dovuta principalmente a diagnosi più precoci e progressi nel trattamento.

Tuttavia anche se i vari trattamenti hanno un effetto favorevole sulla sopravvivenza, radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale e le nuove terapie quali immunoterapia e terapie molecolari, possono causare danni d'organo e disabilità funzionali anche a lungo termine. Queste tossicità tardive possono manifestarsi nel corso della terapia ma anche mesi o addirittura anni dopo il completamento della terapia antitumorale.

In questo studio ho voluto prendere come esempio il tumore della mammella per la sua elevata incidenza (28% tra i tumori maligni femminili) ma soprattutto per il crescente numero di sopravvissuti (87% delle pazienti affette hanno un tempo di sopravvivenza > 5 anni) per analizzare sia l'insorgenza di effetti collaterali, il tempo di insorgenza di tali effetti, e per valutare quale potrebbe essere il ruolo del MMG nel follow-up di un paziente oncologico.

I risultati di questo studio confermano la possibilità di insorgenza di effetti collaterali a lungo termine in pazienti affette da carcinoma mammario in terapia ormonale. L'incidenza di riduzione di massa ossea e/o osteoporosi è simile ad incidenze riportate in precedenti studi e conferma che una terapia prolungata con inibitori dell'aromatasi può determinare disfunzioni nel metabolismo osseo.¹⁶

Un deficit estrogenico danneggia il normale ciclo di rimodellamento osseo aumentando il riassorbimento osteoclastico senza un contemporaneo aumento dell'attività osteoblastica. La riduzione dei livelli estrogenici indotta dagli inibitori dell'aromatasi porta ad una perdita ossea, maggiore e più rapida rispetto alla perdita ossea osservata in donne post-menopausali (1-2% verso 2,5% per anno). Si conferma inoltre che pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi sono più esposti all'insorgenza di osteopenia/osteoporosi rispetto a pazienti in trattamento con tamoxifene, evidenziandone l'azione protettiva per la salute dell'osso. Tale effetto sul metabolismo osseo spiegato dall'azione antiestrogenica della terapia ormonale sono dose e tempo-dipendente, come confermato in precedenti studi. Nel nostro gruppo di pazienti, infatti, queste modifiche ossee non si sono manifestate subito ma appena a partire dal 3° anno di follow-up nelle pazienti sottoposte a terapia con AI.

E' noto che una terapia prolungata con AI espone la paziente ad aumentato rischio di fratture; nel nostro studio abbiamo osservato l'incidenza di fratture osteoporotiche solamente in 3 pazienti,

avvenute dopo circa 5 anni di terapia ormonale; tuttavia credo che tale dato sia sottostimato, considerando che una terapia prolungata con AI determina delle modifiche nella microarchitettura ossea (osso trabecolare) con abbassamento dello score di osso trabecolare (TBS), che porta ad aumentato rischio di microfratture di fragilità.¹⁷

Lo studio conferma inoltre l'insorgenza precoce di dislipidemie con la manifestazione di ipercolesterolemia in pazienti trattati con AI ed aumento dei livelli di trigliceridi (> 150 mg/dL) nel gruppo di pazienti trattate con tamoxifene. Questo, come anche la possibilità di insorgenza di diabete e/o ipertensione, pone una paziente affetta da carcinoma mammario in una condizione di aumentato rischio di malattia metabolica e cardiovascolare.

Lo studio eseguito presenta alcuni limiti che vanno considerati. Si tratta infatti di uno studio retrospettivo che ha raccolto un gruppo di pazienti molto eterogeneo. Non è stato infatti considerato se le paziente prima del trattamento ormonale avessero eseguito una chemioterapia, che sicuramente può aver influito su determinati effetti collaterali analizzati. In questo studio non è stata analizzata l'insorgenza di altri effetti collaterali dovuti al trattamento ormonale come alterazioni endometriale (l'uso prolungato di tamoxifene aumenta il rischio di insorgenza di carcinoma dell'endometrio da 2 a 7 volte), alterazioni mestruali, induzione di menopausa, vampate, riduzione della libido, secchezza vaginale, dolori muscolari ed articolari, sindrome depressiva, che tuttavia si manifestano frequentemente.

Valutando la possibilità di insorgenza di effetti collaterali dovuti al trattamento ormonale prolungato si evince che il tumore della mammella, trattato chirurgicamente e in assenza di recidive, deve essere considerato una condizione cronica, anche nelle pazienti che rimangono libere da malattia. Le pazienti affette da tale neoplasia dovrebbero pertanto ricevere le cure e le attenzioni riservate a tutte le altre condizioni croniche nella medicina di base (come per esempio patologie cardiovascolari e metaboliche). Questo aspetto di cronicità per la neoplasia mammaria deve essere applicato ovviamente a tutti i tipi di tumore.

Ad oggi è pratica comune che il follow-up sia di competenza specialistica, basato su valutazioni cliniche programmate e sull'esecuzione di specifici accertamenti. Alcuni studi hanno confrontato il risultato, in termini clinici e di qualità di vita, del follow-up effettuato in centri specialistici o attraverso il MMG. Per quanto vi siano differenze, anche evidenti, tra questi studi, la conclusione largamente accettata è che non vi siano differenze chiaramente dimostrabili nell'outcome clinico o nella qualità di vita tra il follow-up specialistico e quello eseguito dal MMG.¹⁸ A supporto di questa strategia, uno studio randomizzato condotto in Canada nel 2006 su 968 donne, dimostra come per le pazienti affette da carcinoma mammario il follow-up possa essere offerto dal MMG, senza ripercussioni negative né sulla sopravvivenza globale né sulla qualità della vita.¹⁹

Già nel 2004 due importanti pubblicazioni dell'Institute of Medicine (USA) evidenziarono l'importanza di una corretta sorveglianza, definita "health promotion", identificazione e gestione della miriade di effetti fisici, psicologici, sociali e pratici tardivi ed a lungo termine nelle sopravvissute al tumore mammario una volta terminati i trattamenti.^{20,21} Recenti pubblicazioni confermano l'importanza della gestione di salute, benessere e qualità di vita in pazienti oncologici sopravvissuti dopo il trattamento da parte del medico di medicina generale.²²

Non esistono in letteratura, ad oggi, dati italiani relativi a tale problematica, anche se l'ipotesi di un sostanziale coinvolgimento dei MMG nel follow-up dei pazienti oncologici, ed in particolare nel caso dei tumori mammari, è oggetto di valutazione. Nella realtà italiana un modello condiviso che integri specialisti oncologici e MMG per l'assistenza in corso di follow-up potrebbe fornire migliore gestione del paziente.²³

Negli Stati Uniti da qualche anno è stata istituita la cosiddetta "survivorship-care"; questa prevede la presa in carico del paziente oncologico per la sorveglianza e lo screening delle recidive di malattia e dei secondi tumori, la sorveglianza e la terapia degli effetti collaterali dei trattamenti, la promozione della salute attraverso l'adozione di corretti stili di vita e soprattutto il coordinamento dei programmi di prevenzione e cura. Questo modello di "survivorship-care" prevede il coinvolgimento di varie figure professionali e servizi sanitarie ponendo il medico di medicina generale in una posizione centrale di coordinamento. Il MMG ritorna dunque ad essere il referente primario della paziente.

La cura e la gestione della cosiddetta "fase cronica" del tumore, ha molto in comune con la cura e la gestione di altre patologie croniche (es. patologie cardiovascolari, diabete ecc.). Tradizionalmente il monitoraggio dei pazienti affetti da carcinoma (di qualsiasi tipo) era concentrato esclusivamente sull'individuazione precoce di recidive; oggi invece tale monitoraggio si è ampliato in una gestione globale di recupero di salute ed include la gestione di effetti fisici, psicosociali, promozione di vita sana e coordinamento delle varie figure professionali coinvolte. Nell'ottica di promozione di sano stile di vita e prevenzione il MMG è la figura professionale più adeguata e dovrebbe approcciarsi a pazienti oncologici sopravvissuti come a pazienti con recente diagnosi di sindrome coronarica acuta; paziente dunque che possono giovare notevolmente modificando il proprio stile di vita in stili di vita più sani tramite una "riabilitazione attiva" gestita dal MMG.

Visto i tassi di incidenza e di mortalità dei pazienti oncologici ma anche il crescente numero di lungo-sopravvissuti sempre maggiore, nell'ottica dell'ottimizzazione gestionale ed economica delle risorse specialistiche, anche a fronte di una crescente richiesta delle prestazioni, è importante che il MMG assuma sempre più un ruolo centrale nella gestione del paziente oncologico. In questa

“nuova” necessaria gestione di pazienti oncologici il medico di medicina generale dovrebbe ricoprire un ruolo fondamentale, condividendo il follow-up con lo specialista oncologico.

L’incremento della popolazione dei pazienti rende necessari e stringenti il miglioramento della comunicazione, l’implementazione di sistemi che facilitano la collaborazione e la condivisione delle informazioni, oltre a programmi di formazione ad hoc condivisi fra oncologi clinici e MMG, al fine di assicurare ai pazienti appropriatezza e sicurezza nella presa in carico.²⁴

Il medico di medicina generale deve essere adeguatamente preparato per far fronte alla gestione integrata del paziente oncologico. Dovrebbe essere a conoscenza della possibilità d’insorgenza di molteplici effetti collaterali post-terapeutici (non solo della terapia ormonale nel tumore mammario), che possono insorgere anche tardivamente, in un momento della storia del malato oncologico in cui il follow-up specialistico potrebbe anche già essere terminato. La gestione di un paziente oncologico (come evidenziato attraverso il nostro studio prendendo come esempio il tumore della mammella) non dovrebbe essere di sola pertinenza dello specialista oncologo, ma dovrebbe essere dunque una gestione condivisa in ambito multidisciplinare, con il MMG parte attiva dell’equipe.

Sono numerose le linee guida pubblicate negli ultimi anni che propongono un modello di follow-up condiviso tra specialista e MMG.¹¹ Un modello di cura organizzato in 4 categorie (sorveglianza e screening/ valutazione e trattamento degli effetti fisici e psicologici / promozione di un sano stile di vita/ e coordinamento delle cure) fornisce al medico di medicina generale un utile strumento per la cura del paziente oncologico, condivisa con lo specialista. Una adeguata preparazione del MMG e la conoscenza degli effetti tardivi che possono insorgere in un paziente oncologico sono tuttavia necessari per garantire questo nuovo tipo di follow-up, sempre più necessario.

CONCLUSIONI

Prendendo come esempio il tumore della mammella ho voluto evidenziare che il medico di medicina generale svolge un ruolo sempre più centrale nella gestione della paziente. La fase cronica nella sopravvivenza al tumore mammario (come però anche in qualsiasi altro tipo di tumore) si concentra nel supportare le pazienti nel riprendersi dai considerevoli effetti fisici, psicologici e sociali del tumore. Tuttavia mancano in Italia ad oggi modelli di follow-up condivisi tra MMG e specialista oncologico. Per un coinvolgimento maggiore del MMG sulla tematica del paziente oncologico, occorre sensibilizzare i medici di famiglia sull’aspetto della “cronicità” del cancro che li vede longitudinalmente coinvolti nella cura dei loro pazienti.

Considerando la centralità multidimensionale della “tematica cancro”, si pone la necessità di una riorganizzazione di una “medicina territoriale” adeguata ai bisogni dei pazienti. Si dovrebbero creare dei modelli della “presa in carico integrata” del malato oncologico, e creare una continuità assistenziale reale, equa ed efficace come garanzia di un migliore risultato terapeutico sia in termini di aspettativa che di qualità di vita.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1 Registro Tumori Italiano. I numeri del Cancro 2017. AIOM/AIRTUM. (www.registri-tumori.it)
- 2 Petracci E, Decarli A, Schairer C, Pfeiffer RM, Pee D, Masala G, Palli D, Gail MH. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2011 ;103:1037-48.
- 3 Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol.* 2010 ;11:530-42
- 4 Melchor L, Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet.* 2013;132:845-63
- 5 Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007 ;356:1670-4.
- 6 AIOM 2017. Linea Guida sul carcinoma della mammella (www.aiom.it).
- 7 Davies C, Pan H, Godwin j et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805-816.
- 8 Goss PE, Ingle JN, et al. Extending aromatase inhibitors ajuvant therapy to 10 years. *NEJM* 2016; 375: 209-219.
- 9 Blovk EJ et al; safety assessment of extendent adjuvant therapy with lentrozole ; results of the randomized phase II IDEAL trial. *Cancer Res* 2017; 77:S1-04.
- 10 Cepa M, Vaz C. Mangement of bone loss in postmenopausal breats cancer patients treated with AI. *ACTA reumatol. Port.* 2015; 40: 323-330.
- 11 Runowicz CD et al. ACS/ASCO Breast Cancer Survivorship Care guideline. *Ca Cancer J Clin* 2016; 66:43-73.
- 12 Hamood R et al; Diabetes after hormone therapy in Breast Cancer survivors: a case-cohort Study. *JCO* 2018; 36: 2061-2069.
- 13 Grunfeld E , Noorani H, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast.* 2002 ;11:228-35.
- 14 Lash TL, Fox MP, Buist DS, Wei F, Field TS, Frost FJ, Geiger AM, Quinn VP, Yood MU, Silliman RA. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2007 ;25:3001-6.
- 15 Andersen BL, Rowland JH, Somerfield MR. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an american society of clinical oncology guideline adaptation. *J Oncol Pract.* 2015;11:133-4.
- 16 Goldvaser H, et all. Toxity of extendend adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *JNCI* 2018; 110: 31-39
- 17 Hong AR et al. Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1413-1422.
- 18 Lewis RA, Neal RD, Williams NH, France B, Hendry M, Russell D, Hughes DA, Russell I, Stuart NS, Weller D, Wilkinson C. Follow-up of cancer in primary care versus secondary care: systematic review. *Br J Gen Pract.* 2009 ;59: 234-47.
- 19 Grunfeld E et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparision of family physician versus specialist care. *JCO* 2006; 24: 848-855.

20 Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies: From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition. Committee on Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life, National Cancer Policy Board. Washington, DC, The National Academies Press, 2005

21 Institute of Medicine (US) Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community Setting: Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs. Washington, DC, The National Academies Press, 2008

22 Ganz PA, Earle CC, Goodwin PJ: Journal of Clinical Oncology update on progress in cancer survivorship care and research. J Clin Oncol 30: 3655-3656, 2012

23 Puglisi F et al. Caring for cancer survivors: perspectives of oncologists, general practitioners and patients in Italy. Futur Oncol. 2017; 13: 23-248.

24 Easley J et al. The role of family physicians in cancer care: perspectives of primary and specialty care providers. Curr Oncol. 2017; 24: 75-80.