Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Il problema delle metastasi e il follow up
Data 19 febbraio 2006 alle 12:45:00
Autore M.Grassi-G.Ressa

Ressa:
Superata la fase del primo “incontro” col cancro, con le sue conseguenze terapeutiche, chirurgiche, chemioterapiche, radianti, singole o combinate tra loro, scatta la seconda fase: quanto vivrà il paziente?.
Fino a poco tempo fa era sul volume del cancro che vertevano le discussioni tra medici e pazienti, la domanda “Quant’è grande?” la faceva da padrone; nel tempo essa è stata sostituita dal “Quanto è brutto?” perché è oramai chiaro che non è tanto il volume, quanto la malignità biologica cellulare che conta, passando dagli estremi di cancro “Grande e fesso” a cancro “Piccolo e fetente” ove per “fetente” si intende la sua capacità di diffondersi nell’organismo precocemente, prima cioè della sua primitiva scoperta, dando le temute metastasi.
Nessuno, poi, sa il perché alcuni tumori diano recidive a distanza anche dopo 25 anni dal trattamento primitivo. Quelli più rischiosi, da questo punto di vista, sono quelli ormono dipendenti (mammella, prostata, ecc.) mentre quelli “ormono indifferenti” si possono ragionevolmente considerati guariti dopo 10 anni “silenti” dalla presentazione iniziale, con i primi 5 anni statisticamente più pericolosi per una recidiva.
Il fatto è che non sappiamo con certezza perché una metastasi stia “dormiente” anche per molto tempo e poi si faccia clinicamente manifesta, le ipotesi sono molte ma nessuna convincente, presa singolarmente.
Detto questo si fa pressante il problema di stabilire l’utilità dei controlli a distanza, dovrebbero essere ritenuti necessari solo se la scoperta anticipata delle metastasi aumenti la sopravvivenza del paziente, altrimenti gli infelicitiamo solamente il tempo che gli è rimasto da vivere.
Per la maggior parte dei tumori, la scoperta della metastasi coincide, infatti, con la caduta della speranza di una guarigione “definitiva” e si può solo aumentare la sopravvivenza, anche se spesso non la qualità della vita residua che viene passata in gran parte in compagnia di medici e trattamenti.
Per questi motivi, alcuni pensano che il paziente vada lasciato in pace dopo il trattamento d’attacco del cancro e che i famosi “controlli” nel tempo siano inutili e dannosi.
Si riaprono dolorose ferite, il paziente, infatti, in quei frangenti, ripercorre inevitabilmente tutta la sua precedente odissea, fatta di dolore fisico e psichico, si “riammala di cancro” una seconda, terza, quarta volta, quanti sono i controlli successivi.
Il sollievo di un buon risultato degli accertamenti dura generalmente poco e scompare con l’approssimarsi delle nuove scadenze, per questi motivi sempre più pazienti sposano un sano fatalismo, dopo aver effettuato correttamente la prima fase terapeutica del cancro, e tirano avanti rimovendo il pensiero del male, “Sono guarito” si ripetono, oppure “Speriamo bene”.
Chi riesce ad attivare questi meccanismi di rimozione, spesso riesce a vivere con più gusto il tempo che gli è rimasto, si riappropria di emozioni giovanili o addirittura fanciullesche ormai sepolte: la natura, i piccoli gesti, il gioco.
I “problemi” che si poneva prima della malattia riacquistano la loro giusta dimensione; contemporaneamente giudica futili le preoccupazioni che vengono continuamente riferite dai chi lo circonda, apparendo così, falsamente, poco partecipe se non addirittura indifferente e ingenerando pericolosi equivoci.
Ma egli pensa, tra sé e sé “Di che cosa vi lamentate? IO ho avuto un cancro!”

Esaminiamo, come esempio, il follow up per il cancro della mammella.

Marco Grassi:
Si è a lungo ritenuto che, essendo la diagnosi precoce di un tumore primitivo generalmente associata a una prognosi più favorevole, anche l’anticipazione nel riscontro di una ripresa di malattia potesse garantire trattamenti più efficaci. Sebbene razionalmente plausibile, questa ipotesi non è mai stata comprovata scientificamente ed è seriamente messa in discussione dal riconoscimento della sostanziale inefficacia delle terapie disponibili sul carcinoma mammario in fase metastatica. Pertanto, in contrapposizione alla corsa allo sviluppo di strategie diagnostiche sempre più raffinate, si è creata nella comunità medica la consapevolezza che sia necessario riesaminare la reale utilità del follow Up clinico e strumentale delle pazienti operate per carcinoma mammario, anche in rapporto ai costi non trascurabili che esso comporta.

IL CASO

Carla è diventata ormai una frequentatrice abituale dell’ambulatorio. E’ stata sottoposta 2 anni fa a quadrantectomia per neoplasia mammaria riscontrata in seguito a screening mammografico. Fortunatamente lo stadio iniziale della neoplasia e la negatività del linfonodo sentinella ha consentito l’approccio chirurgico meno demolitivo ed evitato la chemioterapia. Dopo una serie di controlli risultati negativi il riscontro di un lieve aumento del CA 15-3 ha indotto gli oncologi a programmare una serie di accertamenti. Il risultato della scintigrafia ossea ha mostrato un’area di iperaccumulo a livello di una articolazione sacro-iliaca di non univoca interpretazione, cui sono seguite TAC, RMN e PET anch’esse non dirimenti. Nel frattempo la paziente ha eseguito, di sua iniziativa e in tempi ravvicinati, numerosi controlli del CA 15-3, con risultati pressoché sovrapponibili. Alla luce dei risultati degli accertamenti eseguiti di incerta interpretazione, gli oncologi hanno scelto la strada più logica, cioè l’attesa di una evoluzione che renda più chiari e interpretabili i riscontri ottenuti, percorso però psicologicamente devastante per la paziente. Anche oggi Carla è in ambulatorio per mostrami l’ennesimo risultato del CA 15-3 e tentare di convincermi ad anticipare la richiesta di una nuova risonanza magnetica. A questo punto e considerando l’intera storia della paziente mi chiedo se non fosse stato il caso di attendere il naturale

evolvere della malattia senza avventurarsi in anticipazioni diagnostiche dall'incerto impatto sulla storia naturale della malattia ma sul sicuro impatto negativo sulla qualità di vita.

Ressa:
Decisione difficile ma che dovremmo tenere in termini rigorosamente scientifici e non emozionali.
Anticipare senza poter curare è assurdo e, secondo me, eticamente inaccettabile.

Grassi: Già alla fine negli anni ottanta la maggioranza degli studi retrospettivi che confrontavano l'evoluzione di metastasi diagnosticate in fase asintomatica (con uno stretto follow up) e sintomatica, sembrava dimostrare che la sopravvivenza dalla data della prima terapia (in genere la mastectomia) non cambiava. La debolezza metodologica di questi studi osservazionali costituiva, però, una forte remora: per abbandonare una pratica potenzialmente efficace nel migliorare la prognosi della malattia si chiedeva, in sostanza, che il quesito fosse risolto con studi prospettici randomizzati che fossero inattaccabili sul piano della correttezza metodologica. Un contributo per dirimere la questione è stato offerto da due trial randomizzati, entrambi italiani, pubblicati nel 1994 uno dei quali dimostrò una notevole anticipazione diagnostica e un aumento del numero di lesioni diagnosticate entro cinque anni dal follow up strumentale (rx torace e scintigrafia ossea ogni sei mesi), confermando quanto dimostrato nei trial osservazionali.

Ressa:
Ma campavano di più queste pazienti?

Grassi:
Purtroppo, a questa anticipazione non corrispondeva una significativa diminuzione della mortalità a cinque anni.

Rossi:
Un follow-up a 10 anni ha confermato questi dati e dimostrato che l'impatto della strategia intensiva sulla sopravvivenza è nullo (Palli et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary brest cancer: 10 year update of a randomized trial. JAMA 1999;281:1586.)

Grassi:
Vi sono anche altre prove a sfavore della ripetizione regolare di indagini diagnostiche come la tomografia computerizzata pelvica (Drotman 2001) e il dosaggio dei marker tumorali CEA, Ca 15-3 e Ca 27-29: questi ultimi non sono raccomandati né per lo screening né per diagnosi, stadiazione e follow up della neoplasia mammaria.
La validità dei comuni test biochimici è in dubbio, anche se la fosfatasi alcalina è in grado di predire con una discreta sensibilità l'insorgenza di metastasi ossee o epatiche (Crivellari 1995).

Ressa:
Quello che mi dici contrasta fortemente con quello che vediamo nella pratica quotidiana con montagne di esami segnati su fogli prestampati con tante crocettine di evidenziazione.

Grassi:
In realtà, in Europa, l'atteggiamento è vario, con Paesi che non hanno mai adottato il follow up e altri, come l'Italia e i Paesi mediterranei in genere, che ne hanno invece abusato (Ciatto 1998). Nel 1997 quasi la metà dei centri oncologici italiani era propensa a effettuare indagini strumentali periodiche, in netto contrasto con quanto raccomandava allora la Consensus Conference di Bari del 1994. La successiva pubblicazione di linee guida nazionali e internazionali sembra non abbia modificato di molto i comportamenti dei centri oncologici, dal momento che in letteratura compaiono tuttora appelli a un comportamento evidence based (Ravaioli 2001).

Ressa:
Fatemi campare quanto mi resta ma in pace di Dio!

Grassi:
Il richiamo alle prove di letteratura vale per esiti primari come la mortalità ma, in una patologia come quella neoplastica dai forti connotati emotivi, sono importanti anche il benessere psicologico delle pazienti e, più in generale, la qualità della loro vita. A questo proposito molti oncologi ritengono che il follow up, anche strumentale, sia rassicurante per le donne operate e abbia un impatto favorevole sullo stato psicologico se i risultati sono negativi (Wertheimer 1991).

Ressa:
Più che sentire i medici sentirei il parere delle interessate

Grassi: Solo recentemente è stata prestata attenzione alle preferenze delle pazienti dal punto di vista del loro benessere psicologico. Secondo uno studio italiano (Liberati 1995), più del 50 per cento delle intervistate preferiva controlli a scadenza ravvicinata che, se negativi, possono produrre un senso di rassicurazione sulle condizioni di salute.

Ressa:
Non vedo come si possa passivamente traslare in Italia, dove oltretutto sono diversissime le varie differenze regionali, con usi e costumi e "significato della vita" difformi se non addirittura opposte. Viste le tue premesse io parteggio per un sano fatalismo.

Rossi:

L'ipotesi che le donne sottoposte ad un follow-up più intensivo si sentano più seguite e più tranquille è tutta da verificare. Nello studio GIVIO un questionario a 6,12,24 e 60 mesi non ha rilevato nessuna differenza tra le donne che seguivano un follow-up aggrEssivo rispetto al gruppo di controllo per quanto riguarda la qualità di vita e la soddisfazione circa le cure ricevute.
Purtroppo il MMG che volesse applicare le evidenze si scontra con l'atteggiamento iperprescrittivo dei centri oncologici che ancor oggi (a distanza di ben 10 anni dalla pubblicazione dei studi!)non hanno trasferito nel loro modus operandi i suggerimenti della letteratura. La mia esperienza è che, a parte casi sporadici, sia molto difficile porsi in contrapposizione allo specialista in un campo così delicato come quello oncologico.

Grassi:
Del resto bisogna considerare che, se il trattamento delle recidive ancora in fase asintomatica non garantisce una sopravvivenza più lunga, l'anticipazione diagnostica prolunga solo il periodo di consapevolezza della recidiva, da cui deriva un logico peggioramento della qualità di vita.
Io darei una corretta informazione alla donna, la maggior parte delle pazienti sottovaluta l'esame obiettivo e sopravvaluta i test strumentali e di laboratorio: quando l'informazione su scopi, aspettative e limiti di un programma di follow up è presentata in maniera bilanciata e completa, l'opinione sull'utilità di sottoporvisi può cambiare in maniera drastica (Loprinzi 2000).

Ressa:
La mammografia la salviamo nel follow up a distanza?

Grassi:
Diverso è invece il discorso sulla mammografia, utile sia per rilevare la ripresa locale di malattia, sia per la diagnosi di una nuova neoplasia controlaterale.
In questo caso, però, non si tratta propriamente di follow up, ma della prosecuzione del normale iter di medicina preventiva.BIBLIOGRAFIA

1. Temple LK, Wang EE, McLeod RS, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 1999 update: 3.
2. Follow-up after breast cancer. CMAJ. 1999 Oct 19;161:1001-8.
3. American Society of Clinical Oncology. A patient's guide follow-up care for breast cancer, 2001. www.asco.org.
4. Ciatto S et al. Survey of the practice of follow up for the early detection of distant metastases in breast cancer patients in Europe. The Breast 1998; 7: 72.
5. Consensus Conference: II follow-up nelle pazienti con carcinoma della mammella. Bari, Atti del convegno, 6 Ottobre 1994.
6. Crivellari D et al. Routine tests during follow-up of patients after primary treatment for operable breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group (IBCSG). Annals of Oncology 1995; 8: 769.
7. Drotman MB et al. Assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. AJR 2001; 176: 1433.
8. GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. JAMA 1994; 271: 1587.
9. Grunfeld E et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. Br J Gen Pract 1999; 49: 705.
10. Liberati A. The GIVIO trial on the impact of follow up care on survival and quality of life in breast cancer patients. Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluation. Ann Oncol 1995; 6S2: 41.
11. Loprinzi C et al. Doc, shouldn't we be getting some tests? Journal of Clinical Oncology, 2000; 11: 2345.
12. Muss HB et al. Perceptions of follow-up care in women with breast cancer. Am J Clin Oncol 1991; 14: 55.
13. Ravaioli A et al. Staging of breast cancer: it is time to break with tradition and initiate the evidence-based-medicine age. Journal of Clinical Oncology 2001; 4: 1234.
14. Rosselli Del Turco M et al. Intensive diagnostic follow up after treatment of primary breast cancer. JAMA 1994; 271: 1593.
15. Tumore della mammella. Linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte. www.cpo.it.
16. Wertheimer MD. Against minimalism in breast cancer follow-up. JAMA 1991; 265: 396.