ROPI

RETE **ONCOLOGICA** PAZIENTI **ITALIA**

CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO

INFORMAZIONI GENERALI PER PAZIENTI, CAREGIVER, CITTADINI

Agosto 2021

CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO

INFORMAZIONI GENERALI PER PAZIENTI, CAREGIVER, CITTADINI

A cura di:

Stefania Gori
UOC Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria - Negrar di Valpolicella (VR)

Carlotta Mantoan
Referente infermieristico del CLINICAL CANCER CENTER - IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Federica Miglietta
Segretario Linee Guida AIOM 2021 Neoplasie della Mammella

Alessandra Modena
UOC Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria - Negrar di Valpolicella (VR)

Laura Patrucco
Coordinatore Gruppo di Lavoro " Formazione pazienti oncologici" della Rete Oncologica Pazienti Italia - ROPI

SOMMARIO

Introduzione 4

Mi hanno diagnosticato un “tumore della mammella metastatico”: cosa significa? 4

Conosco altre persone a cui avevano diagnosticato un tumore della mammella metastatico: la mia malattia sarà uguale alla loro? 5

In quali organi possono localizzarsi le metastasi? 7

A quali sintomi devo fare attenzione? 7

Quali sono gli obiettivi del trattamento? 9

Quali trattamenti mi saranno prescritti? 10

Terapia ormonale 10

Chemioterapia 10

Terapia a bersaglio molecolare (o terapia mirata) 11

Immunoterapia 12

Terapia in presenza di metastasi ossee 13

Terapie locali 13

- Chirurgia 13
- Radioterapia 13

Quali risultati posso ottenere dai trattamenti? 14

Posso continuare a condurre la mia vita? 14

Cosa devo decidere? Quale terapia scegliere? 15

L’infermiere “case manager”: quali sono le sue funzioni? Quando posso contattarlo? 16

Che cosa sono gli studi clinici? 18

In cosa consistono le cure palliative e gli Hospice? 18

INTRODUZIONE

In questo primo quaderno sul carcinoma mammario metastatico sono fornite informazioni generali e suggerimenti che possono essere utili nel caso in cui ci si trovi ad affrontare un tumore della mammella in fase metastatica.

MI HANNO DIAGNOSTICATO UN "TUMORE DELLA MAMMELLA METASTATICO": COSA SIGNIFICA?

Il tumore della mammella in fase metastatica identifica una condizione in cui il tumore, originato dalla mammella, si è diffuso in altre parti del corpo: si parla anche di tumore "in fase avanzata" o di tumore "stadio IV".

Si stima che fino al 30% delle donne che sono state operate per un tumore della mammella diagnosticato in fase precoce possa negli anni andare incontro ad una recidiva di malattia: questa può essere "locale" (recidiva di malattia nella mammella operata o in quella controlaterale), "locoregionale" (nei linfonodi o nella cute vicino al tumore operato) oppure "a distanza" (cioè in organi e sedi distanti dal tumore originario, come le ossa, i polmoni, il fegato, etc.).

Questa situazione può verificarsi più frequentemente nei primi cinque anni dalla diagnosi e dalla chirurgia, ma, anche se molto più raramente, può verificarsi anche molti anni dopo.

Le metastasi possono presentarsi nonostante il tumore sia stato rimosso completamente dal chirurgo, poichè nessuna indagine strumentale, per quanto sensibile, è in grado di identificare eventuali cellule tumorali che già al momento dell'intervento chirurgico siano migrate in altri organi attraverso i vasi del sangue o della linfa. Queste cellule possono essere in grado di sopravvivere anche alla radioterapia e alle terapie farmacologiche effettuate a scopo precauzionale o "adiuvante" (cioè per

prevenire la recidiva di malattia). Anche poche cellule sfuggite alle terapie possono essere in grado successivamente di replicarsi e crescere in una sede anche lontana dal luogo di origine del tumore, formando le metastasi.

È importante ricordare che le cellule di una metastasi del tumore della mammella conservano solitamente le caratteristiche delle cellule del tumore di origine, indipendentemente dalla sede di comparsa, e quindi una metastasi al polmone di un tumore della mammella deve essere curata con farmaci specifici per il tumore della mammella, non per il tumore che origina nel polmone.

In alcuni casi (circa 6-7% dei casi) il tumore della mammella può essere già in fase metastatica alla diagnosi. Questo significa che il tumore della mammella non era ancora stato scoperto fino al momento della scoperta delle metastasi in altri organi del corpo.

In Italia sono vive oggi circa 37.000 donne con carcinoma mammario metastatico.

CONOSCO ALTRE PERSONE A CUI AVEVANO DIAGNOSTICATO UN TUMORE DELLA MAMMELLA METASTATICO: LA MIA MALATTIA SARÀ UGUALE ALLA LORO?

Il decorso della malattia metastatica dipende da numerosi fattori. È importante pensare che così come tutte le persone sono diverse, anche le malattie sono diverse e che ogni esperienza di malattia, così come ogni persona, è unica: non esiste una paziente con malattia

metastatica uguale a un'altra, né un tumore uguale a un altro.

Infatti, la prima cosa da tenere presente quando si parla di carcinoma della mammella e, in particolare di tumore in fase metastatica, è che si parla in realtà di malattie diverse, che hanno una differente biologia, un differente comportamento clinico e una differente evoluzione e, quindi, che necessitano di differenti trattamenti e strategie terapeutiche.

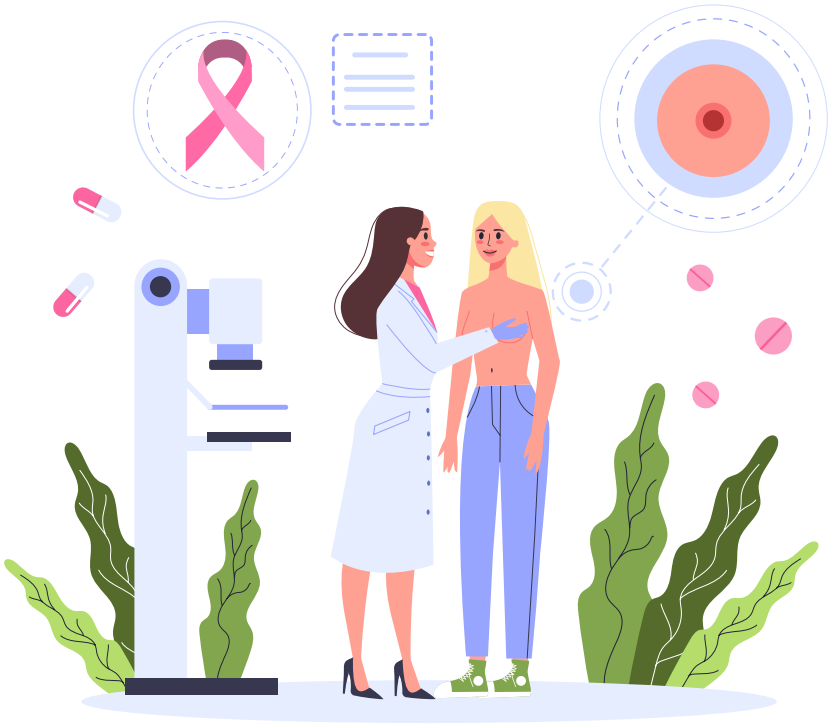
In linea di massima, cercando di semplificare, si distinguono tre sottogruppi di tumori mammari:

- tumori *recettori ormonali positivi* detti anche tumori *luminali* (cioè con positività dei recettori per gli estrogeni e/o per il progesterone: nell'esame istologico sono di solito indicati con le sigle ER / PgR e la positività è espressa in percentuale);
- tumori *HER2-positivi* che esprimono elevati livelli del recettore HER2 (nell'esame istologico definito come "c-erbB2 score 3+" oppure come "HER2 amplificato"); possono avere i recettori ormonali positivi o negativi;
- tumori *triplo-negativi*, cioè tumori che non esprimono recettori ormonali per gli estrogeni, né per il progesterone né iperesprimono il recettore HER2.

I tumori *"recettori ormonali positivi"* rappre-

sentano la maggioranza dei tumori mammari (75%): la loro crescita è determinata dalla presenza sulla superficie cellulare di recettori per gli estrogeni e il progesterone. In presenza di questi recettori le cellule vengono stimolate dagli estrogeni e dal progesterone a moltiplicarsi, causando la crescita della malattia. La principale classe di farmaci utilizzata in questo tipo di tumori ("ormonoterapia") interviene bloccando il legame tra questi recettori e gli ormoni oppure "distruggendo" questi recettori oppure riducendo la sintesi di estrogeni nell'organismo. È un tumore a buona prognosi, anche se la malattia può ripresentarsi anche a molti anni dalla diagnosi. Le ossa sono le sedi più frequentemente colpite dalle metastasi ed il 50% delle pazienti sopravvive dalla diagnosi della malattia metastatica oltre i 30-40 mesi.

Nei *tumori "HER2-positivi"* la crescita delle cellule tumorali è dovuta all'iperstimolazione del recettore HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), che anche nelle cellule sane è coinvolto nei processi di crescita, proliferazione e riparazione cellulare. Nelle cellule tumorali di questi tumori questo recettore è "iperespresso", cioè presente in sovrabbondanza, causando così una crescita rapida e incontrollata delle cellule. Questa biologia tumorale rappresenta circa il 15 di tutti i tumori della mammella. In passato rappresentava una delle forme più aggressive di malattia. Oggi invece, grazie all'introduzione di farmaci che interferiscono specificamente bloccando il recettore HER2 ("farmaci anti-HER2") e che sono utilizzati sia nelle forme iniziali non metastatiche sia nelle forme metastatiche, è cambiato radicalmente il decorso clinico. Nelle forme metastatiche, questi farmaci anti-HER2, associati alla chemioterapia o all'ormonoterapia (nei casi in cui siano presenti i recettori ormonali), determinano un significativo aumento della sopravvivenza delle pazienti. E si sono registrati continui progressi. Infatti, mentre agli inizi degli anni Duemila il 50% delle pazienti metastatiche con tumori HER2-positivi sopravviveva oltre 25 mesi con la somministrazione di chemioterapia associata ad un solo anticorpo anti-HER2 (trastuzumab), oggi il 50% delle pazienti metastatiche sopravvive oltre i 56 mesi con l'utilizzo di chemioterapia associata a due anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab).



Nella categoria dei *tumori "triplo-negativi"* si concentrano in realtà differenti tipi biologici di tumore, che hanno come caratteristica comune quella di non presentare né i recettori per gli estrogeni né quelli per il progesterone né l'iperespressione del recettore HER2. Questi tumori rappresentano circa il 10% di tutti i tumori della mammella. Alla chemioterapia, che per anni ha rappresentato l'unica terapia utilizzabile a causa dell'assenza di un bersaglio specifico (il cosiddetto *"target"*), oggi si stanno affiancando nuovi

farmaci quali l'immunoterapia.Nonostante tali avanzamenti la prognosi, salvo alcune categorie particolari, è in genere peggiore rispetto a quella degli altri sottotipi: la sopravvivenza delle pazienti con malattia metastatica può essere anche inferiore ai 12 mesi dalla diagnosi ed è particolarmente severa in caso di metastasi al cervello, sede non rara di ripresentazione della malattia.

Anche se le metastasi conservano in genere le stesse caratteristiche biologiche del tumore mammario primitivo, con il passare del tempo e delle terapie via via effettuate, le caratteristiche biologiche possono cambiare. Non è infrequente infatti che un tumore originariamente ormonoresponsivo (cioè "recettori ormonali positivo") perda la sensibilità alla terapia ormonale, diventando un "triplo-negativo". Per questo motivo, quando possono sorgere dubbi clinici, è possibile che l'oncologo richieda una nuova tipizzazione della malattia, cioè una nuova biopsia della metastasi, per verificare la caratterizzazione biologica e decidere il trattamento più adeguato.

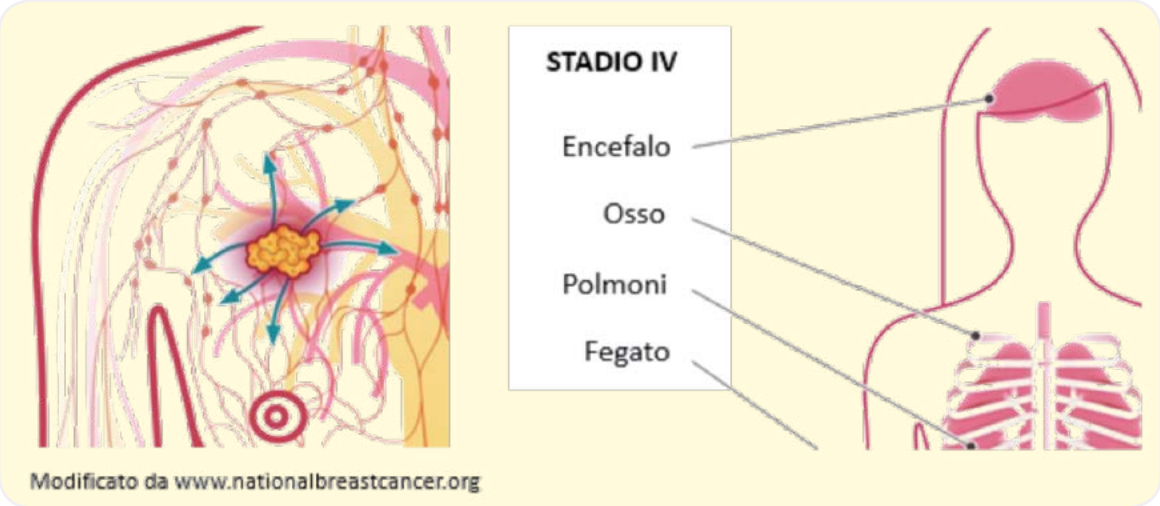
La prognosi del tumore della mammella metastatico è migliorata nel corso degli anni, grazie ai progressi nella conoscenza della malattia e alla disponibilità di nuovi trattamenti: non è raro, infatti, che le pazienti possano essere vive anche oltre 10 anni dalla diagnosi di malattia metastatica.

IN QUALI ORGANI POSSONO LOCALIZZARSI LE METASTASI?

Gli organi dove più frequentemente si localizzano le metastasi sono le ossa (in particolare quelle della colonna vertebrale, del bacino, dei femori, delle costole e della teca cranica), i polmoni, la pleura, i linfonodi, la cute, il fegato, e, più raramente, il cervello. La sede metastatica può essere condizionata dalle caratteristiche biologiche della malattia: i tumori che esprimono i recettori ormonali metastatizzano con maggiore frequenza alle ossa mentre quelli triplo negativi presentano un più frequente coinvolgimento di fegato ed encefalo.

A QUALI SINTOMI DEVO FARE ATTENZIONE?

I sintomi della malattia possono essere molto diversi, poichè dipendono dalla sede delle



localizzazioni delle metastasi. Talora, nonostante la presenza di metastasi diffuse anche in diversi organi, la malattia può essere "asintomatica", ovvero non dare sintomi né disturbi particolari alla donna.

I sintomi a cui fare attenzione, perché possono rivelare la ricomparsa della malattia oppure la progressione della malattia in altri organi sono:

- Dolore fisso e costante, in uno o più punti delle ossa
- Debolezza e stato di affaticamento generale persistenti
- Tosse secca e persistente
- Difficoltà a respirare/respiro corto
- Dolore al torace
- Perdita dell'appetito
- Dolore/dolenzia addominale, aumento di dimensioni dell'addome
- Nausea/vomito persistenti
- Perdita di peso
- Ittero (ingiallimento della pelle e/o degli occhi)
- Mal di testa intenso (specialmente se accompagnato da vomito senza nausea)
- Disturbi della vista (visione sfuocata; visione doppia; perdita della vista improvvisa)
- Convulsioni
- Perdita dell'equilibrio
- Stato confusionale

In caso di sintomi dubbi o sospetti per la presenza di metastasi (o di peggioramento della malattia metastatica), l'oncologo può richiedere uno o più dei seguenti accertamenti:

- Esami del sangue (e in alcuni casi i marcatori tumorali)
- Scintigrafia ossea dello scheletro (con eventuali radiografie mirate delle ossa)
- Risonanza magnetica nucleare della colonna vertebrale, del bacino o dell'encefalo
- Tomografia assiale computerizzata (TAC) di specifici distretti (torace, addome-pelvi, cranio) o di tutto il corpo ("total-body")
- Tomografia ad emissione di positroni (PET)
- Radiografia del torace
- Ecografia dell'addome
- Broncoscopia
- Biopsia o agoaspirato di un'eventuale le-

sione sospetta (in genere della pelle, di un linfonodo ingrandito, di un nodulo nel polmone o nel fegato) per esame istologico o citologico
- Toracentesi (aspirazione di liquido pleurico, che viene fatto analizzare per la ricerca di eventuale presenza di cellule tumorali)
- Paracentesi (aspirazione di liquido addominale, che viene fatto analizzare per la ricerca di eventuale presenza di cellule tumorali)
- Rachicentesi (aspirazione di liquido spinale, che viene fatto analizzare per la ricerca di eventuale presenza di cellule tumorali).

QUALI SONO GLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO?

I trattamenti per il tumore alla mammella metastatico comprendono trattamenti farmacologici sistemici e trattamenti locali. Essi hanno principalmente tre obiettivi:
- ritardare la progressione di malattia;
- aumentare la sopravvivenza delle pazienti;
- migliorare la qualità di vita di queste donne, controllando la malattia e riducendo i sintomi.

RITARDARE LA PROGRESSIONE DI MALATTIA.

Ad oggi, nella maggior parte dei casi, non esiste una cura in grado di guarire in via definitiva la malattia in fase avanzata; tuttavia, sono disponibili diversi trattamenti che aiutano a tenere sotto controllo il tumore, arrestando o rallentando la sua crescita delle lesioni già esistenti e/o la comparsa di nuove lesioni. Per tale motivo uno degli obiettivi dei trattamenti è quello che viene definito cronicizzazione della malattia.

AUMENTARE LA SOPRAVVIVENZA.

L'utilizzo dei diversi trattamenti disponibili si traduce in un aumento della sopravvivenza delle pazienti.

MIGLIORARE LA QUALITÀ DI VITA

Andando a ridurre le dimensioni delle lesioni tumorali, i trattamenti possono alleviare o far scomparire i sintomi legati alla presenza della malattia (dolore, difficoltà respiratoria, nausea

e vomito), migliorando così la qualità della vita. In molti casi inoltre l'oncologo prescrive cure per ridurre gli effetti collaterali delle terapie antitumorali.

QUALI TRATTAMENTI MI SARANNO PRESCRITTI?

TERAPIE FARMACOLOGICHE SISTEMICHE

Per trattamenti sistemici si intendono terapie che interessano l'intero organismo e che vengono somministrate per via orale, sottocutanea, intramuscolare oppure endovenosa.

Attualmente sono disponibili numerose opzioni di tipo sistemico per il trattamento di questa fase della malattia. La scelta della terapia sistemica dipende dallo stato dei recettori ormonali, dallo stato di HER2, dalla necessità o meno di ottenere una rapida risposta, dalle terapie ricevute in precedenza e dallo stato della paziente.

I principali trattamenti sistemici sono:
- Terapia ormonale
- Chemioterapia
- Terapia a bersaglio molecolare (o terapia mirata)
- Immunoterapia

TERAPIA ORMONALE

La terapia ormonale, conosciuta anche come terapia endocrina, rappresenta la principale opzione di trattamento per le donne con carcinoma mammario positivo ai recettori degli ormoni e HER2-negativo. Il tipo di terapia ormonale da seguire andrà scelto dalla paziente e dal medico sulla base di alcuni fattori, quali le terapie ricevute in precedenza e le sedi di malattia. Essa comprende:

- **inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo, exemestane)**
  Si tratta di molecole che riducono la produzione degli ormoni estrogeni che, nelle donne con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali, hanno un'azione di stimolo sulla proliferazione delle cellule tumorali. Gli **inibitori dell'aromatasi** sono generalmente in formulazione orale da assumere una volta al giorno.
- **terapie antiestrogeniche**
  La loro azione punta a bloccare gli effetti degli estrogeni sulle cellule tumorali, impedendo loro di legarsi ai recettori che si trovano sulle cellule tumorali. Se gli estrogeni non sono in grado di "attaccarsi" al loro recettore sulla cellula, quest'ultima non può ricevere il loro segnale che stimola la crescita e la moltiplicazione cellulare. Gli **antiestrogenici** vengono somministrati in formulazione orale giornaliera **(tamoxifene)** o attraverso iniezioni mensili **(fulvestrant)**, da eseguire in ambito ospedaliero.

CHEMIOTERAPIA

I chemioterapici sono farmaci antitumorali che possono essere somministrati in vari modi e che hanno l'obiettivo di uccidere le cellule che si sviluppano rapidamente. Quindi, oltre alle cellule tumorali, con questa cura possono essere eliminate anche alcune cellule sane in fase di veloce replicazione (per esempio cellule del midollo osseo ove vengono prodotti globuli bianchi, globuli rossi, piastrine; oppure le cellule della mucosa intestinale; ecc).

La chemioterapia può essere prescritta alle pazienti con:

- tumori a crescita rapida che hanno colpito organi vitali (es. interessamento epatico esteso), quando è necessaria una rapida riduzione delle masse tumorali;
- tumori non ormonoresponsivi e HER2-negativi (tumori triplo-negativi) per i quali la chemioterapia rappresenta la principale opzione terapeutica;
- tumori ormonoresponsivi, che non rispondono o che hanno smesso di rispondere, dopo uno o più trattamenti ormonali, alla terapia ormonale.

I farmaci chemioterapici possono essere utilizzati in combinazione tra loro oppure uno alla volta (monoterapia) e possono essere somministrati:

- per via orale sotto forma di pillole o capsule;
- per via endovenosa, attraverso una vena della mano o dell'avambraccio. Questo tipo di somministrazione è chiamata anche infusione e prevede che il trattamento, di durata variabile da pochi minuti ad una o più ore, venga somministrato da un operatore sanitario.

La chemioterapia viene normalmente eseguita a cicli. I diversi schemi di chemioterapia prevedono cicli di trattamento diversi: alcuni trattamenti vengono somministrati una volta a settimana, altri una volta ogni 2-3 settimane.

Tra un ciclo e l'altro, le pazienti osservano un periodo di pausa che può aiutare ad alleviare gli effetti collaterali. Il numero totale di cicli da eseguire dipende dal tipo di trattamento chemioterapico usato, dalla risposta ottenuta e dalla tolleranza della paziente.

TERAPIA A BERSAGLIO MOLECOLARE (O TERAPIA MIRATA)

Le terapie mirate attaccano bersagli specifici delle cellule tumorali, ad esempio una determinata proteina che permette alle stesse cellule di vivere e svilupparsi. Questo permette loro di colpire principalmente le cellule tumorali, risparmiando le cellule sane dell'organismo. Il medico può scegliere terapie "su misura" in base alle caratteristiche biologiche del tumore, in grado di potenziare gli effetti delle terapie tradizionali ma con una minore tossicità.

TERAPIA MIRATA ANTI-HER2

Un tipo di "terapia target" è la terapia mirata per i tumori HER2-positivi, ossia tumori che esprimono sulla superficie delle loro cellule quantità elevate del recettore HER2. I farmaci anti-HER2 impediscono alle cellule tumorali di proliferare.

Questo approccio è oggi possibile con farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi:

- anticorpi monoclonali (pertuzumab e trastuzumab), che agiscono legandosi al recettore HER2 al di fuori della cellule tumorali;
- inibitori di HER2 (ad esempio: lapatinib), che agiscono legandosi al recettore HER2 all'interno delle cellule tumorali;
- anticorpo anti-HER2 (trastuzumab) coniugato con un chemioterapico (emtansine), il TDM-1, che, attraverso il legame con il recettore HER2 veicola il chemioterapico all'interno delle cellule HER2-positive. Altri farmaci costituiti da trastuzumab e coniugati con altri chemioterapici sono in corso di valutazione in studi clinici.

TERAPIA MIRATA CON INIBITORI DI CDK4/6

Si tratta di una nuova classe di farmaci in grado di inibire le chinasi ciclina-dipendenti coinvolte nelle replicazione delle cellule tumorali. La combinazione di questi farmaci (palbociclib, ribociclib e abemaciclib) con la terapia ormonale (fulvestrant o inibitori dell'aromatasi) rappresenta una nuova opzione di trattamento per le pazienti con carcinoma mammario avanzato e recettori ormonali positivi ed HER2-negativo.

TERAPIA MIRATA CON INIBITORI DI MTOR

mTOR è un proteina chiave coinvolta nella replicazione cellulare e iperattivata all'interno di molte cellule tumorali. Gli inibitori di mTOR (everolimus) sono terapie orali che agiscono in modo mirato bloccando l'azione di mTOR. Everolimus ha mostrato efficacia in combinazione con gli inibitori dell'aromatasi in donne con tumore mammario metastatico le cui cellule sono positive per i recettori ormonali per estrogeni e/o progesterone ma HER2-negative.

ALPELISIB

E' un farmaco orale che blocca una proteina prodotta in presenza di mutazioni a livello del gene PIK3CA e coinvolta nel metabolismo cellulare. Tale farmaco viene utilizzato in combinazione con fulvestrant in donne in post-menopausa con tumore mammario metastatico che esprimono i recettori ormonali per estrogeni e/o progesterone ed HER2-negative, con mutazioni di PIK3CA e dopo progressione della malattia in seguito a monoterapia endocrina.

BEVACIZUMAB

È un anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascularendothelial growth factor, VEGF), che ha come bersaglio l'angiogenesi. Inibendo la formazione di nuovi vasi e impedendo il collegamento del tumore con i vasi sanguigni circostanti, tale farmaco riduce o blocca il rifornimento di sangue, elemento fondamentale per la crescita, la sopravvivenza e la diffusione delle cellule tumorali. Nel tumore mammario metastatico HER2-negativo, bevacizumab in associazione alla chemioterapia consente di ottenere un buon controllo della malattia. La terapia viene somministrata per via endovenosa ogni 2 o 3 settimane e si effettua in regime ambulatoriale.

OLAPARIB

È un farmaco orale inibitore di PARP (Poli ADP-ribosio polimerasi), un enzima implicato nei meccanismi di riparazione del danno del singolo filamento del DNA delle cellule. Olaparib si è dimostrato efficace per controllare la malattia in pazienti con tumore mammario metastatico HER2-negativo, che presentino una mutazione a carico dei geni BRCA1 o BRCA2. In presenza di queste mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, le cellule tumorali presentano un meccanismo di riparazione del danno al DNA cellulare già compromesso; pertanto, il trattamento con Olaparib comporta un ulteriore ostacolo riducendo la probabilità che la cellula tumorale con mutazione BRCA possa sopravvivere. Olaparib è oggi a disposizione in Italia per pazienti con tumore mammario metastatico triplo-negativo e portatrici di variante patogenetica di BRCA1 o BRCA2 ("mutazioni di BRCA"), pre-trattate con platino.

IMMUNOTERAPIA

I farmaci immunoterapici hanno lo scopo di stimolare la risposta del sistema immunitario nei confronti delle cellule tumorali. In particolare, i farmaci cosiddetti "inibitori dei checkpoint immunitari" contrastano i meccanismi che le

cellule tumorali utilizzano per "nascondersi" dal sistema immunitario. Uno di questi meccanismi è mediato dalla via di PD-1 (programmedcell death-1) e PD-L1 (programmedcell-death ligand-1). La combinzione di immunoterapia (per via endovenosa con il farmaco Atezolizumab, inibitore di PD-L1) e chemioterapia (Nab-paclitaxel) ha dimostrato efficacia per le pazienti con tumore mammario triplo-negativo metastaticoil cui tumore esprime la proteina PD-L1. Questa combinazione è oggi disponibile in Italia.

TERAPIA IN PRESENZA DI METASTASI OSSEE

Le metastasi ossee rappresentano una delle sedi metastatiche più frequenti nelle pazienti con tumore della mammella; nel 20-30% dei casi costituiscono la prima localizzazione a distanza. Risulta pertanto necessario prevenire o ridurre le possibili complicanze legate a tali metastasi, per aumentare la sopravvivenza delle pazienti e migliorarne la qualità di vita.

- I bifosfonati o difosfonati (acido zoledronico, ibandronato, pamidronato) sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo, utilizzati per prevenire gli eventi scheletrici, ovvero per ridurre il dolore osseo, il rischio di frattura patologica, l'utilizzo di radioterapia a scopo antalgico sulle lesioni ossee sintomatiche e la necessità di interventi locali quali la decompressione spinale. Essi vengono inoltre utilizzati in caso di ipercalcemia. Possono essere somministrati per via orale (ibandronato) o endovenosa (acido zoledronico, pamindronato).

- Il denosumab è un anticorpo monoclonale che agisce contro una proteina chiamata RANKL, essenziale nel processo di riassorbimento dell'osso. Tale farmaco si è dimostrato efficace nelle pazienti resistenti ai bifosfonati ed è oggi registrato per la prevenzione degli eventi correlati all'apparato scheletrico. Viene somministrato per via sottocutanea.

Prima dell'inizio di una terapia con bifosfonati o con denosumab è necessario eseguire una ortopantomografia (OPT) e una visita odontoiatrica.

TERAPIE LOCALI

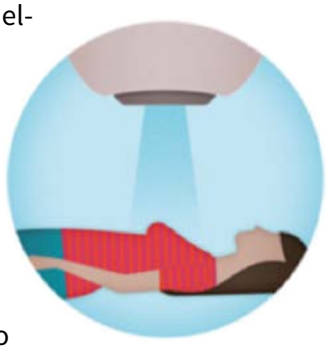
Talvolta, anche nel tumore in fase avanzata, possono essere impiegate terapie locali che, a differenza delle sistemiche, non coinvolgono tutto il corpo. I trattamenti locali sono principalmente di due tipi: la chirurgia e la radioterapia.

CHIRURGIA

Nel tumore della mammella avanzato si può ricorrere, in casi selezionati, a un intervento chirurgico per eliminare dalla mammella il tessuto tumorale o le metastasi che provocano dolore o altri sintomi oppure che compromettono la funzionalità di organi come cervello e polmoni.

RADIOTERAPIA

La radioterapia si avvale di radiazioni ad alta energia per uccidere le cellule del carcinoma mammario in una particolare area del corpo. Nel tumore della mammella avanzato la radioterapia può ridurre le dimensioni delle metastasi e migliorare il controllo della propagazione locale del tumore. Le radiazioni possono aiutare a diminuire il dolore, migliorare la respirazione, alleviare la pressione su un nervo e ridurre la possibilità di fratture nelle aree ossee attaccate dal tumore.



TERAPIE DELLA MALATTIA OLIGOMETASTATICA

Nell'1-10% dei casi, il tumore mammario si presenta come malattia oligometastatica, cioè sotto forma di una unica metastasi o di un numero limitato di metastasi (≤5 metastasi oppure limitate ad un singolo organo), che solitamente si presentano dopo un lungo periodo libero da malattia. Essa è caratterizzata da un comportamento biologico meno aggressivo rispetto alla malattia metastatica diffusa e si associa ad una prognosi migliore. In tali situazioni, è fondamentale adottare strategie di trattamento aggressive e integrate (terapie farmacologiche sistemiche e trattamenti locali), con un approccio multidisciplinare che permetta la gestione ottimale di queste pazienti.

QUALI RISULTATI POSSO OTTENERE DAI TRATTAMENTI?

Attraverso l'effettuazione periodica di esami strumentali ed esami del sangue e attraverso il monitoraggio dei sintomi e dell'esame obiettivo, l'oncologo valuta la risposta ai trattamenti.

Possono verificarsi quattro diverse condizioni:

- il tumore scompare (risposta completa)
- il tumore si riduce di dimensioni (risposta parziale)
- il tumore rimane delle stesse dimensioni (stabilità)
- il tumore progredisce (progressione).

Dal momento che i tumori mammari sono differenti, non è sempre possibile prevedere la risposta di un tumore ai trattamenti né la durata di tale risposta. Infatti con il tempo il tumore potrebbe non rispondere più ad una certa terapia a causa dello sviluppo di meccanismi di resistenza. In tal caso, per rendere le cellule tumorali nuovamente sensibili all'effetto del trattamento, può rendersi necessario un cambiamento della terapia, attraverso la scelta di farmaci che abbiano un meccanismo d'azione diverso da quello utilizzato in precedenza e non più in grado di funzionare.

POSSO CONTINUARE A CONDURRE LA MIA VITA?

In linea di massima, quando le condizioni generali di salute lo permettono, è possibile poter continuare a condurre una vita "normale", mantenere il lavoro e le attività quotidiane, con i dovuti accorgimenti e le limitazioni dovute agli accessi in ospedale per le terapie e gli esami.

Essere sottoposti a continui trattamenti e rivalutazioni dello stato della malattia può diventare a volte molto faticoso. Potrebbe arrivare

un momento in cui vi è desiderio o necessità di interrompere o comunque allentare le terapie e i controlli per permettersi una pausa. È importante che si condivida con l'oncologo questa decisione, in modo da comprendere i pro e i contro di entrambe le opzioni.

Va ricordato sempre che il tumore della mammella metastatico è una *malattia curabile*; i trattamenti sono in genere molto efficaci, ma anche se la malattia scompare con le terapie (quello che gli oncologi chiamano "risposta completa"), questa tende quasi sempre a ripresentarsi, per cui è difficile ottenere la guarigione. Tumore "curabile" significa che la malattia può essere rallentata nella crescita e nell'evoluzione, il che rende possibile poter convivere con il tumore, al pari di altre malattie croniche, per molto tempo, spesso molti anni: i risultati della ricerca clinica in questo ambito hanno infatti permesso di identificare trattamenti sempre più efficaci e di personalizzare le strategie terapeutiche, consentendo di "cronicizzare" la malattia.
Le terapie sono infatti in grado di prolungare la sopravvivenza, stabilizzare la malattia, diminuire e/o ritardare la comparsa dei sintomi, assicurando una buona qualità della vita. E, nel suo decorso, la malattia metastatica può attraversare fasi di crescita, talora intensa, ma anche fasi di remissione ("quiescenza" o "risposta"), che possono permettere trattamenti cosiddetti "di mantenimento", che hanno in genere scarsi se non nulli effetti collaterali, permettendo alla paziente di condurre una vita pressochè normale.

COSA DEVO DECIDERE? QUALE TERAPIA SCEGLIERE?

Sapere di avere una malattia in fase metastatica può avere effetti devastanti sulla propria esistenza. È normale avere paura, rimanere scioccati, provare tristezza, rabbia, depressione: ma il fatto di avere una malattia inguaribile non implica perdere la speranza.
È importante ricordare che nonostante tutti i suggerimenti delle persone che sono vicine (medici,

infermieri, familiari, amici) la decisione finale è della persona malata: bisogna che questa chiarisca bene a se stessa i pro e i contro delle terapie, gli effetti collaterali, e come questi possano conciliarsi con la propria definizione di "qualità della vita".La relazione con l'oncologo è quindi molto importante in tutto il percorso di cura, in particolare al momento della scelta terapeutica: può essere possibile, fra le opzioni di trattamento disponibili, scegliere quella che rispetti meglio i bisogni della singola paziente (es., una chemioterapia orale anziché endovenosa; una terapia che non richieda frequenti accessi in ospedale per somministrazioni e/o controlli rispetto ad un'altra più impegnativa da questo punto di vista).

La terapia scelta potrà essere aggiustata o modificata in base alla risposta del proprio organismo oppure a causa dell'evoluzione della malattia. In ogni caso non bisogna abbattersi: le possibilità terapeutiche sono molteplici e se un trattamento non ha funzionato oppure non è tollerato, questo non significa che accadrà anche con i trattamenti successivi.

Lo stesso vale per le indagini diagnostiche: ogni malattia è diversa dall'altra e gli esami per valutarne l'estensione e la risposta ai trattamenti vengono decisi rispetto alla situazione in particolare. In questo senso non esiste un manuale di istruzioni valido per tutti: occorre avere una buona relazione con i medici con i quali è stata stabilita la relazione di cura e decidere insieme cosa è più adatto per la propria situazione.

L'INFERMIERE "CASE MANAGER": QUALI SONO LE SUE FUNZIONI? QUANDO POSSO CONTATTARLO?

Il Case manager è un infermiere, con formazione specifica, che rappresenta il punto di riferimento stabile per la donna con carcinoma mammario metastatico in tutto il suo percorso di cura e di presa in carico, dal momento della diagnosi in poi.

La sua attività, che si svolge in stretta collaborazione con il medico oncologo e gli altri componenti del team multidisciplinare, ha come obiettivi: il miglioramento della qualità, l'appropriatezza delle cure, la continuità dell'assistenza sanitaria erogata e la centralità della paziente.
Il Case manager rappresenta l'anello di congiunzione tra i professionisti coinvolti nel percorso di cura e la donna, i suoi familiari e il suo caregiver. Permette il collegamento e l'integrazione delle decisioni assunte dai diversi professionisti all'interno del team multidisciplinare assicurando continuità di cura e verificando che ogni componente del gruppo realizzi ciò che è stato concordato.

Nello specifico l'infermiere Case Manager:

- **Valuta i bisogni e i problemi di natura bio-psico-sociale e spirituale della donna e della sua famiglia**. Attraverso un'adeguata relazione interpersonale con la paziente, la famiglia e il caregiver identifica i problemi attuali e potenziali della paziente.
  Questi bisogni/problemi includono: l'affrontare la *fatigue* e la paura della malattia, il richiedere un colloquio, il voler ricevere informazioni sul trattamento sia in termini di benefici che di effetti collaterali, il ricevere informazioni relative ai vari tipi di supporto psicologico disponibili,…

- **Pianifica gli interventi in modo appropriato, evitando duplicazioni e lunghe attese**. Non pianifica solamente gli interventi infermieristici ma li coordina con quelli degli altri professionisti sanitari coinvolti nella presa in carico della paziente; la sua attività di coordinamento include: la pianificazione di appuntamenti per procedure diagnostiche, chirurgiche mediche, di radioterapia e di follow-up collaborando anche con il Medico di medicina generale del territorio, con il Servizio di Psicologia, l'Assistente Sociale e la dietista;

- **Monitora costantemente l'evoluzione dei sintomi, la soddisfazione della paziente e gli effetti collaterali dei trattamenti oncologici** per adeguare gli interventi e all'occorrenza ridiscutere il piano di presa in carico con tutto il Team Multidisciplinare;

- **Educazione e consulenza**. L'educazione è parte integrante del ruolo del Case Manager che è in grado di aiutare la paziente, la sua famiglia e il caregiver a comprendere meglio la complessità dei trattamenti oncologici previsti nel piano di presa in carico. È in grado di formare la paziente, la sua famiglia e il caregiver nella gestione dei sintomi, delle complicante e degli effetti collaterali delle terapie oncologiche;

- **Attività di ricerca**. L'infermiere Case Manager nelle sue decisioni applica sempre l'*evidence based* (le migliori conoscenze/evidenze scien-

tifiche). Partecipa inoltre attivamente all'attività scientifica e a gruppi di lavoro nazionali e internazionali.

All'inizio del percorso di presa in carico la paziente riceverà infatti un numero di telefono tramite il quale contattare tempestivamente il Case Manager in giornate ed orari predefiniti. La paziente verrà invitata a contattare il Case Manager qualora avesse la necessità di qualsiasi tipo di chiarimento sul percorso da lei intrapreso: ad esempio per eventuali chiarimenti non recepiti durante le visite, per dubbi rispetto ai trattamenti proposti, per effetti indesiderati subentrati durante un trattamento, ecc.

CHE COSA SONO GLI STUDI CLINICI?

Uno studio clinico è una ricerca volta a rispondere a specifiche domande su nuove terapie o nuove modalità di utilizzo di trattamenti già noti e in commercio. Partecipare ad uno studio clinico sperimentale vuol dire assumere un ruolo attivo nei confronti della propria salute, avere potenzialmente accesso a nuovi trattamenti prima che essi siano resi disponibili a tutti e contribuire alla ricerca scientifica. Per poter partecipare ad uno studio sperimentale, il medico deve verificare che il paziente rispetti determinati criteri (criteri di inclusione/criteri di esclusione), in modo da poter identificare le persone più adatte allo studio, tutelando la sicurezza dei soggetti partecipanti e permettendo di ottenere risultati affidabili. Questi criteri sono età, sesso, tipo e stadio della malattia, precedenti terapie e altre condizioni mediche. In Italia ogni studio clinico deve essere approvato e monitorato da un Comitato Etico che assicuri che i rischi per il paziente siano ridotti al minimo.

IN COSA CONSISTONO LE CURE PALLIATIVE E GLI HOSPICE?

Le cure palliative rappresentano l'insieme di interventi volti ad alleviare sintomi fisici (dolore, vomito, difficoltà a respirare, tensione addominale), psicologici (ansia, paura, depressione, rabbia) e spirituali (domande esistenziali sul senso della vita e della morte, sul significato della sofferenza) che possono accompagnare la malattia e il fine vita. Durante tale fase, l'obiettivo primario del medico non è più il trattamento del tumore, ma la cura dei bisogni del paziente e dei familiari nella loro globalità. Le cure palliative mirano pertanto a migliorare, per quanto possibile, la qualità di vita del malato. Alcuni ospedali possiedono un'unità di cure palliative, composta da una equipe multidisciplinare esperta nel settore, che eroga in modo diretto la terapia di supporto/palliativa.

In ciascuna regione italiana esistono inoltre strutture chiamate "hospice", che offrono un ricovero temporaneo o permanente per le pazienti che non possono più essere assistiti in un programma di assistenza domiciliare specialistica o per i quali il ricovero in un ospedale non è più adeguato.

DA DOVE DERIVANO QUESTE INFORMAZIONI?

Linee Guida AIOM 2020 - Le neoplasie della mammella
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Neoplasie_Mammella_16022021.pdf

I numeri del cancro in Italia 2020 - Edizione per cittadini e pazienti
https://www.reteoncologicaropi.it/wp-content/uploads/2021/01/I-NUMERI-DEL-CANCRO-IN-ITALIA-2020.pdf

Crocetti E, Gori S, Falcini F. Metastatic breast cancers: Estimates for Italy
Tumori. Mar-Apr 2018;104(2):116-120. doi: 10.1177/0300891618766177. Epub 2018 Mar 21.

Chiari P., Santullo A. **L'infermiere case manager. Dalla teoria alla prassi.** Ed 2. McGraw-Hill Education. 2010

RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

Via del Gesù, 17- 20121 Milano
info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it - Cell. 338 5779971