

ROPI

RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA



CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO TRIPLO NEGATIVO: QUALI NOVITÀ NEL 2021?

INFORMAZIONI PER PAZIENTI,
CAREGIVER, CITTADINI

A cura di:

Laura Cortesi

Maria Vittoria Dieci

Stefania Gori

Carlotta Mantoan

Federica Miglietta



Agosto 2021

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

INFORMAZIONI PER PAZIENTI, CAREGIVER, CITTADINI

A cura di:

Laura Cortesi

Genetica Oncologica-Oncologia - Dipartimento di Oncologia ed Ematologia
Azienda Ospedaliero - Universitaria Policlinico di Modena

Maria Vittoria Dieci

Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto- IRCCS , Padova

Stefania Gori

UOC Oncologia Medica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Carlotta Mantoan

Referente infermieristico del CLINICAL CANCER CENTER
IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella

Federica Miglietta

Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto- IRCCS, Padova

SOMMARIO

Introduzione	4
1. “Tumore della mammella metastatico triplo negativo”: cosa significa?	4
2. In quali organi si possono localizzare le metastasi?	4
3. A quali sintomi fare attenzione?	5
4. Perché fare una biopsia delle metastasi?	6
5. L’esame istologico delle metastasi: quali informazioni può dare?	6
6. PDL1	11
Come si valuta il PDL1 nel carcinoma mammario?	11
7. Perché è importante eseguire il test BRCA1 e BRCA2?	13
8. Quali sono gli obiettivi del trattamento?	13
Ritardare la progressione della malattia	13
Aumentare la sopravvivenza	13
Migliorare la qualità di vita	14
9. Quali trattamenti antitumorali mi potranno essere prescritti?	14
A. Terapia farmacologica antitumorale (terapia sistemica)	14
1. Chemioterapia	14
2. Immunoterapia associata a chemioterapia	15
3. Inibitori di PARP: olaparib e talazoparib	15
4. Bevacizumab associato a chemioterapia	16
5. Farmaci antitumorali valutati in studi clinici	17
B. Terapia in presenza di metastasi ossee	17
C. Terapie locali	18
1. Chirurgia	18
2. Radioterapia	18
D. La malattia oligometastatica	18
10. Quali risultati posso ottenere dai trattamenti?	18
11. Posso continuare a condurre la mia vita?	19
12. Cosa devo decidere? Quale terapia scegliere?	19
13. L’infermiere “case manager”: quali sono le sue funzioni? Quando posso contattarlo?	20
14. Cosa sono le cure palliative e gli hospice?	22

INTRODUZIONE

In questo opuscolo sono fornite informazioni e suggerimenti che possono essere utili nel caso in cui ci si trovi ad affrontare un tumore della mammella TRIPLO NEGATIVO in fase metastatica.

1. “TUMORE DELLA MAMMELLA METASTATICO TRIPLO NEGATIVO”: COSA SIGNIFICA?

Metastatico = questo termine 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”.

Il tumore della mammella può ripresentarsi sotto forma di metastasi che si localizzano a livello “locale” (ricidiva di malattia nella mammella operata o in quella controlaterale), “lo-coregionale” (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.).

Le metastasi possono presentarsi nonostante il tumore sia stato rimosso completamente dal chirurgo, poichè nessuna indagine strumentale, per quanto sensibile, è ad oggi 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, le cosiddette micrometastasi. 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 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 me-

tastasi 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 (< 5% dei casi) il tumore della mammella può esordire già in fase metastatica, cioè essere “metastatico alla diagnosi”. Questo significa che il tumore della mammella non era ancora stato diagnosticato fino al momento del riscontro delle metastasi in altri organi del corpo.

Triplo negativo = nel caso del carcinoma mammario questo termine identifica differenti tipi biologici di carcinomi, che hanno come caratteristica comune quella di non presentare espressione né del recettore per l'estrogeno, né del recettore per il progesterone (nel complesso definiti recettori ormonali), né del recettore HER2. I tumori triplo negativi rappresentano circa il 10-15% di tutti i tumori della mammella. Poiché in Italia vivono circa 37.000 donne con carcinoma mammario metastatico (Crocetti E. et al, TUMORI 2018), si stima che di queste circa 3.700-4.500 abbiano un carcinoma mammario metastatico triplo negativo.

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 farmaci e di trattamenti integrati.

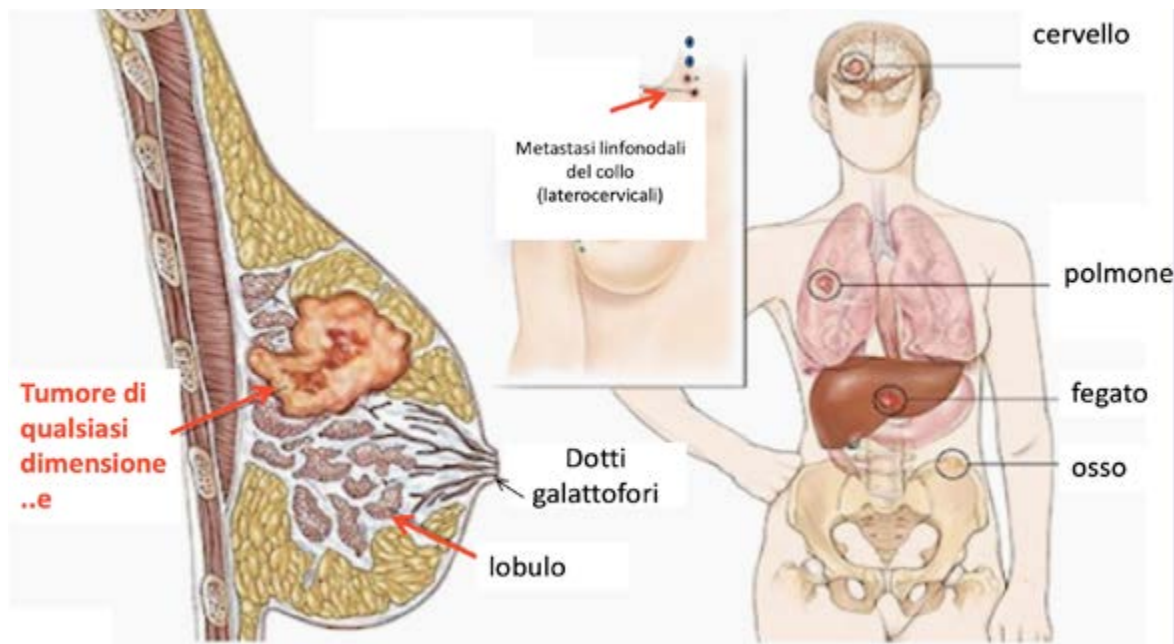
2. IN QUALI ORGANI SI POSSONO LOCALIZZARE LE METASTASI?

Gli organi dove più frequentemente possono essere riscontrate le metastasi nel caso di carcinoma mammario triplo negativo sono il fegato,

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO (IV STADIO)



il polmone, il cervello, le ossa (in particolare quelle della colonna vertebrale, del bacino, dei femori, delle costole e della teca cranica), la pleura, i linfonodi, la cute.

3. A QUALI SINTOMI FARE ATTENZIONE?

I sintomi della malattia possono essere molto vari, poichè dipendono dalla sede delle localizzazioni delle metastasi. Non è infrequente la condizione in cui, nonostante la presenza di metastasi diffuse anche in diversi organi, la malattia sia “asintomatica”, ovvero non dia disturbi.

I disturbi 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/dolenza 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 computerizzata (TC) di specifici distretti (torace, addome-pelvi, cranio) o di

CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO (IV STADIO)



Immagine ecografica

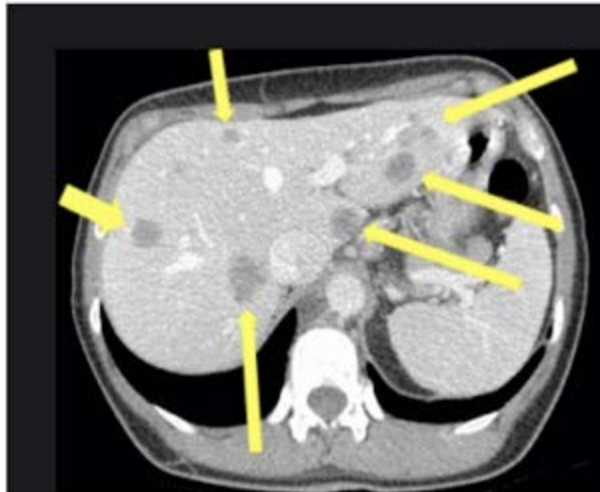


Immagine TC

tutto il corpo (“total-body”), con o senza mezzo di contrasto

- Tomografia ad emissione di positroni (PET)
- Radiografia del torace
- Ecografia dell’addome
- Broncoscopia
- Biopsia o agoaspirato di un’eventuale lesione sospetta (in genere della cute, di un linfonodo ingrandito, di un nodulo nel polmone o nel fegato) per esame istologico o citologico
- Toracentesi, paracentesi, rachicentesi (aspirazione di liquido della pleura, dell’addome, di liquido spinale, che viene fatto analizzare per la ricerca di eventuali cellule tumorali).

4. PERCHÈ FARE UNA BIOPSIA DELLE METASTASI?

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. Inoltre, la biopsia può permettere di conferma-

re il sospetto diagnostico. Per questo motivo, quando tecnicamente fattibile, è pratica comune che l’oncologo richieda una nuova tipizzazione della malattia, cioè una nuova biopsia della metastasi, per confermare la diagnosi di metastasi da carcinoma mammario, verificare la caratterizzazione biologica e decidere il trattamento più adeguato.

Per esempio, oggi è disponibile come trattamento di prima linea nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo una chemioterapia associata a immunoterapia nel caso in cui all’esame istologico del tumore primitivo o della metastasi risulti espresso il biomarcatore PD-L1.

5. L’ESAME ISTOLOGICO DELLE METASTASI: QUALI INFORMAZIONI PUÒ DARE?

Dopo aver eseguito una biopsia eco-guidata, TC-guidata, oppure chirurgica della metastasi, il materiale viene inviato in Anatomia Patologica per essere analizzato.

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

Nel referto anatomo-patologico vengono riportate informazioni derivanti dall'esame effettuato dall'Anatomo-Patologo su tale tessuto mammario

Tali informazioni sono molto importanti per identificare le caratteristiche della lesione metastatica e per valutare le differenti terapie proponibili alla singola paziente.

Nel referto anatomo-patologico vengono date le seguenti informazioni.

• TIPO ISTOLOGICO

Il carcinoma invasivo o infiltrante non di tipo speciale (no special type, NST) comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato, comprende il 70-80% di tutti i carcinomi invasivi della mammella.

Esistono poi altri tipi istologici di carcinoma mammario invasivo:

carcinoma lobulare, carcinoma tubulare, carcinoma cribriforme, carcinoma mucinoso, ecc (classificazione 2019 WHO).

• GRADO ISTOLOGICO (GRADING)

Il grado istologico (o GRADING) esprime il gra-

do di differenziazione del tumore rispetto al tessuto ghiandolare mammario dal quale deriva e può essere:

G1: tumore ben differenziato

G2: tumore moderatamente differenziato (grado di differenziazione intermedio)

G3: scarsamente differenziato.

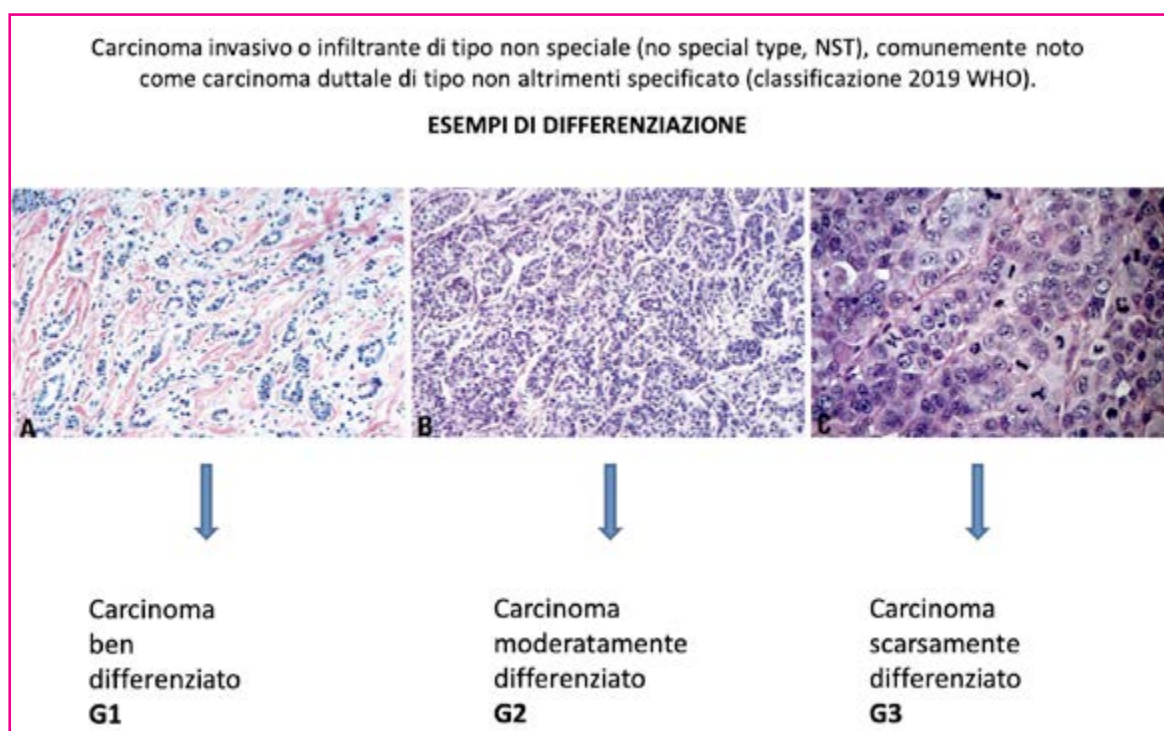
I carcinomi mammari G1, ben differenziati, sono molto simili al tessuto ghiandolare mammario dal quale derivano e sono generalmente a buona prognosi. I tumori G3, scarsamente differenziati, sono a prognosi peggiore, mentre i carcinomi G2 sono a prognosi intermedia.

I carcinomi mammari triplo negativi sono più frequentemente G3.

• STATO DEI RECETTORI ORMONALI

E' importante valutare nelle cellule tumorali la presenza o assenza di recettori ormonali per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PgR) e valutare la percentuale di cellule positive.

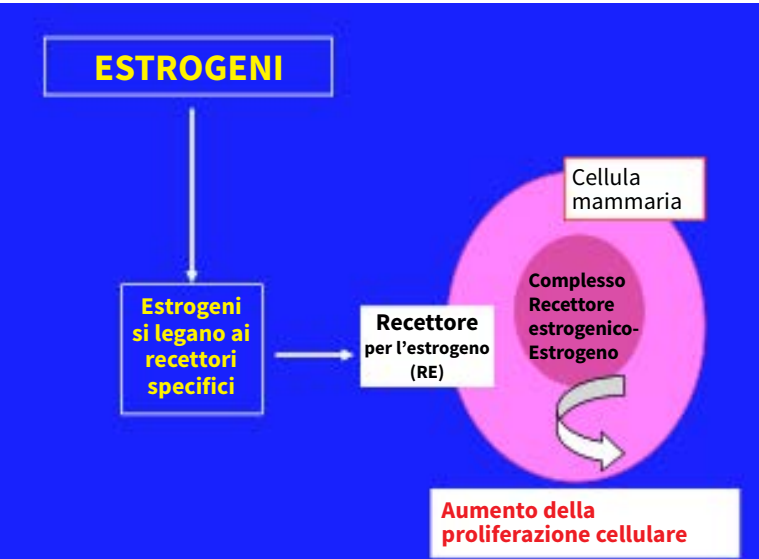
Nella cellula mammaria, gli estrogeni si legano a recettori specifici formando nel nucleo un complesso "recettore-estrogeno" che determina l'aumento della proliferazione cellulare.



Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

RECETTORI ORMONALI ESTROGENICI E CELLULA MAMMARIA



Questo avviene anche nelle cellule tumorali mammarie che esprimono recettori ormonali e la presenza di recettori ormonali nelle cellule tumorali mammarie si correla a una buona prognosi e a una risposta alla terapia ormonale (maggiore è la percentuale di cellule tumorali che esprimono recettori ormonali e migliore è la prognosi).

Vengono considerati positivi i carcinomi mammari che esprimono i recettori ormonali per gli estrogeni e/o per il progesterone in almeno l'1% delle cellule tumorali.

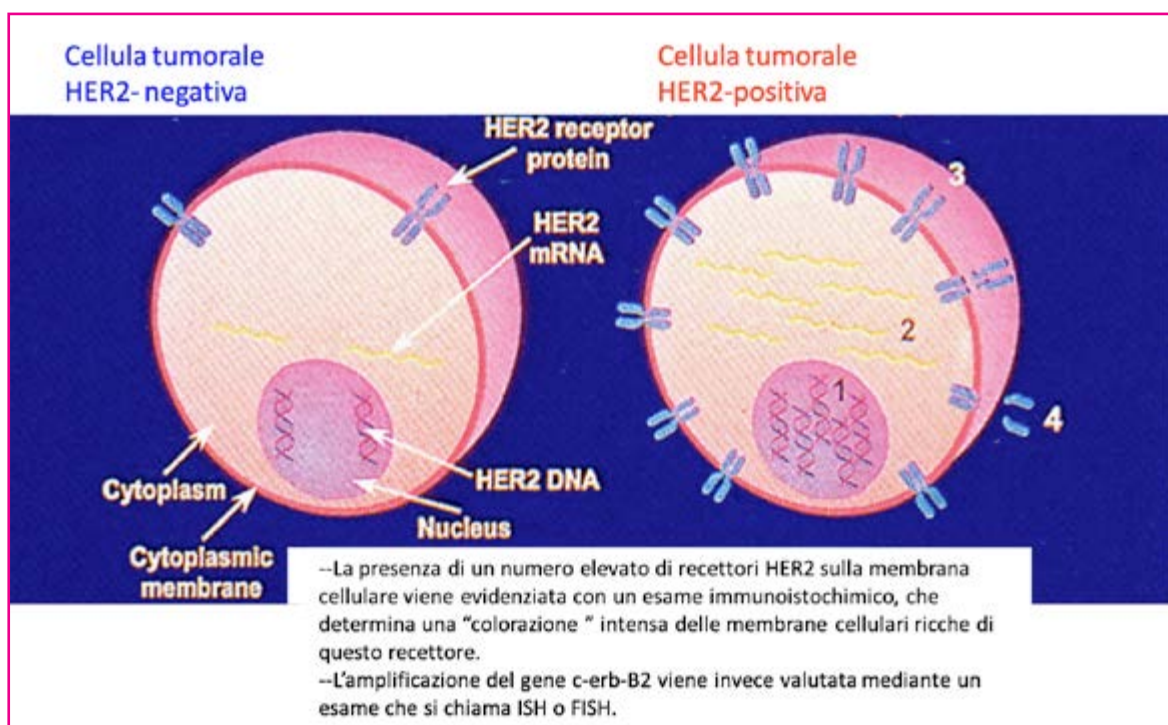
Nei tumori triplo negativi, i recettori ormonali per l'estrogeno e per il progesterone sono negativi (cioè pari allo zero%) ed è negativa l'espressione del recettore HER2.

In alcune definizioni viene tuttavia considerato carcinoma mammario triplo negativo anche quel tumore in cui i valori del recettore ormonale per l'estrogeno e per il progesterone risultino inferiori al 10% ed è negativo HER2.

• STATO DI HER2

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) è un recettore glicoproteico (ad attività tirosinchinasica) presente sulla membrana cellulare di molti tipi cellulari normali. Questo recettore ricopre un ruolo importante nella regolazione della proliferazione cellulare e della sopravvivenza cellulare.

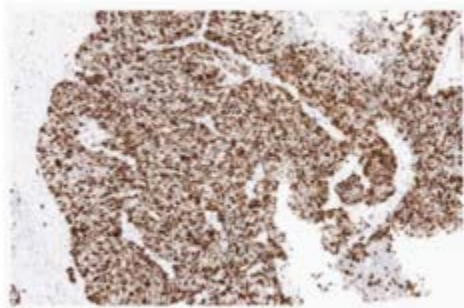
In circa il 15-20% dei carcinomi invasivi mammari è presente un numero elevato di recettori HER2 sulla membrana cellulare (**iperespres-**



Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

Ki-67 presente nel 95% delle cellule tumorali: **KI-67 alto**



Ki-67 presente nel 5% delle cellule tumorali: **KI-67 basso**



Carcinoma duttale infiltrante. Esempi di differenti valori di Ki-67.

sione) e questo determina un'aumentata proliferazione delle cellule neoplastiche e una maggiore aggressività.

La presenza di recettori HER2 sulla membrana cellulare tumorale viene evidenziata con una colorazione immuno-istochimica che determina una colorazione che viene graduata, a seconda della "ricchezza" di recettore HER2 presente, come 0 (test negativo), 1+ (test negativo), 2+ (test dubbio) oppure 3+ (test positivo). L'**amplificazione** del gene c-erb-B2 (gene che codifica per il recettore HER2) viene invece valutata con un esame chiamato ibridazione in situ (in campo chiaro: ISH= in situ hybridization oppure in fluorescenza: FISH).

Il carcinoma mammario viene considerato HER2-positivo se risulta essere amplificato alla ISH/FISH oppure se risulta 3+ all'immunoistochimica.

Nel caso in cui il tumore risulti alla colorazione immunoistochimica 2+, è necessario procedere con la valutazione ISH/FISH per evidenziare l'eventuale amplificazione genica e considerare così il tumore HER2-positivo.

Nei tumori triplo negativi il recettore HER2 è negativo. Se valutato in immunoistochimica è negativo se caratterizzato da "punteggio" 0 (zero) oppure 1+. Nel caso in cui, valutato in im-

munoistochimica, risulti 2+, deve essere effettuato anche esame ISH/FISH per HER2 e questo esame deve risultare negativo. Nel caso in cui venga effettuato esame ISH/FISH e questo test risulti negativo, il tumore è HER2-negativo.

• ATTIVITÀ PROLIFERATIVA

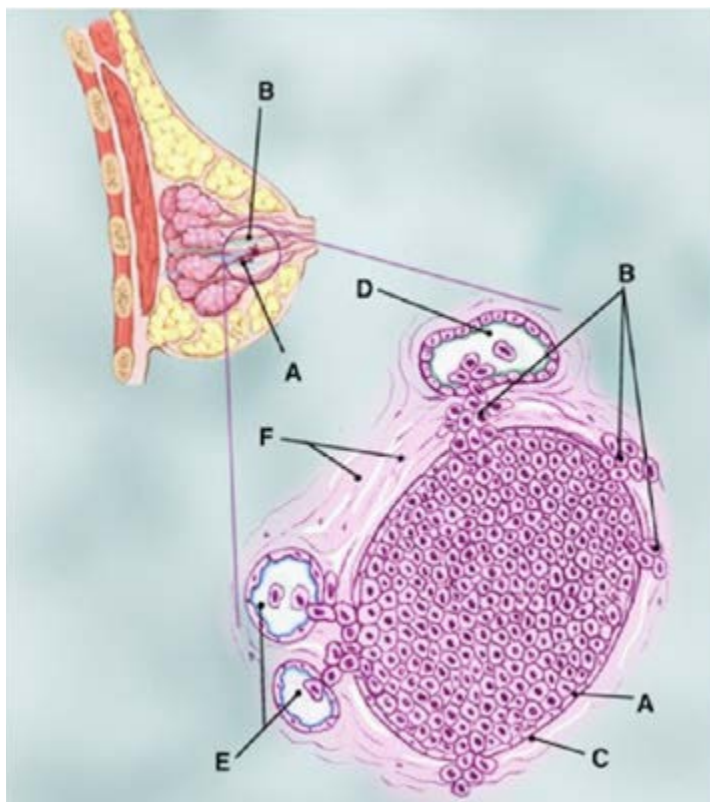
Indica la percentuale di cellule tumorali in attività proliferativa (moltiplicazione): se questa percentuale è elevata, l'aggressività della neoplasia è maggiore.

La percentuale di cellule tumorali in proliferazione viene misurata valutando il numero di cellule tumorali che esprimono il Ki-67, un antigene nucleare presente SOLO nelle cellule in fase proliferativa (fase G1, S, G2 e M) ma non nelle cellule in fase di riposo (fase quiescente-G0). MIB-1 è un anticorpo monoclonale che identifica la proteina Ki-67 nel tessuto paraffinato: la derivante colorazione permette di poter definire in un tessuto di carcinoma mammario la percentuale di cellule tumorali in attività proliferativa. Tale percentuale viene indicata nel referto anatomo-patologico con la sigla Ki-67 o MIB-1. **Nei carcinomi mammari triplo negativi più frequentemente si riscontra una elevata percentuale di cellule proliferanti (alti valori di Ki-67/Mib-1).**

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

CARCINOMA DUTTALE INFILTRANTE CON INVASIONE VASCOLARE



A= vasi venosi

B= vasi linfatici

A= cellule duttali

B= cellule tumorali che attraversano la membrana basale

C= membrana basale interrotta

D= cellule neoplastiche dentro un vaso linfatico

E= cellule tumorali dentro un vaso venoso

F= tessuto mammario normale

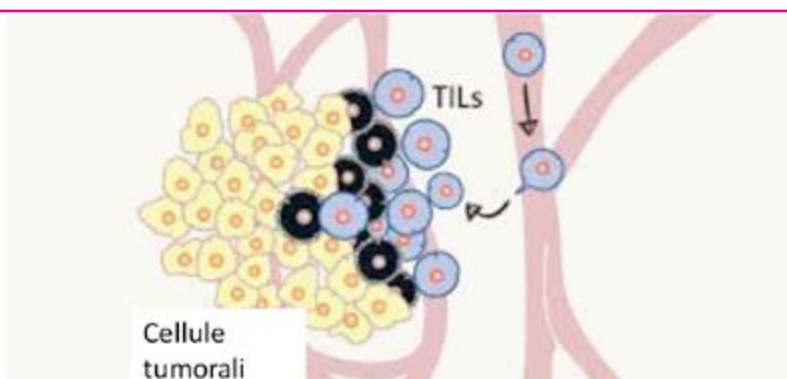
• INVASIONE VASCOLARE

Indica la presenza di cellule tumorali nei vasi (linfatici e venosi) peritumorali e, se presente, può essere indicativa di maggiore aggressività.

• TILs (Tumor infiltrating lymphocytes)

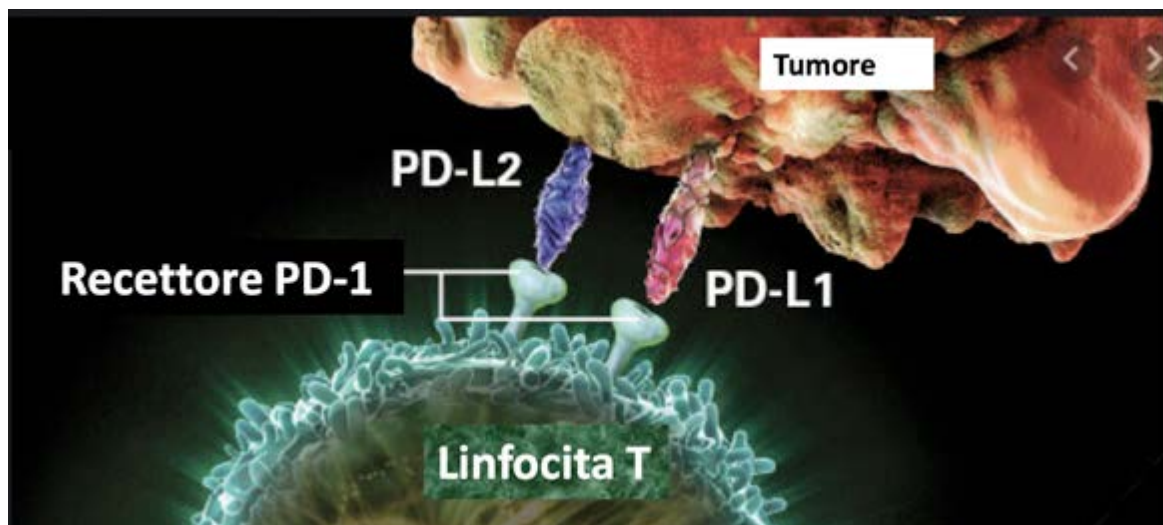
I carcinomi mammari con un'elevata presenza di linfociti nel tessuto tumorale e stromale presentano una migliore prognosi ri-

TILs: TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES



I linfociti infiltranti il tumore (TILs o Tumor-infiltrating lymphocytes) sono leucociti che hanno lasciato il circolo sanguigno per migrare in un tumore. Sono cellule immunitarie mononucleate presenti in proporzioni variabili (es. linfociti T, B, NK, macrofagi), sebbene la quota più rappresentata sia costituita da linfociti T. Possono essere presenti nello stroma e nel tumore. I TILs sono coinvolti nella distruzione delle cellule tumorali e la loro presenza si associa a una migliore prognosi per la paziente.

PDL1



spetto ai tumori con scarsa presenza di TILs. Questo sembra essere particolarmente evidente nei tumori triplo-negativi, specialmente in caso di malattia in stadio iniziale.

6. PDL1

PD-L1 (Programmed death-ligand 1) è una proteina (codificata dal gene CD274) che si trova sulla membrana delle cellule immunitarie e delle cellule tumorali.

PD-1 è un recettore presente sulla superficie dei linfociti T attivati (attivati da un processo

di infiammazione cronica come avviene nelle infezioni croniche o nel cancro).

In seguito al legame di PD-L1 con il recettore PD-1, risulta essere INIBITA l'attività immunitaria con inibizione della proliferazione dei linfociti T e della produzione di interleukina -2.

In tal modo il tumore sfugge al controllo immunitario e continua a proliferare.

Come si valuta il PDL1 nel carcinoma mammario?

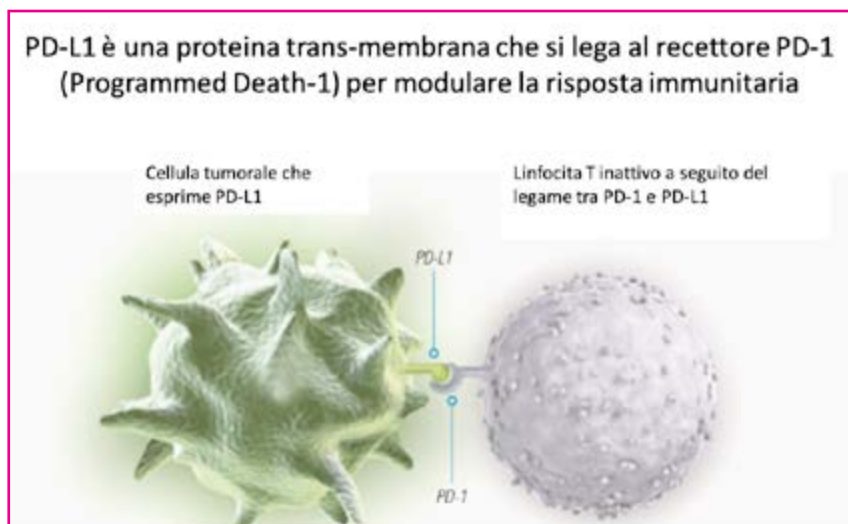
La valutazione di PD-L1 nelle cellule tumorali da carcinoma mammario viene effettuata

utilizzando un metodo immunohistochimico.

Il test attualmente utilizzato si basa sull'anticorpo Ventana PD-L1-SP142, che colora le cellule immunitarie presenti nel carcinoma mammario: linfociti, macrofagi, cellule dendritiche e granulociti che esprimono PD-L1.

Il risultato del test viene riportato, allo

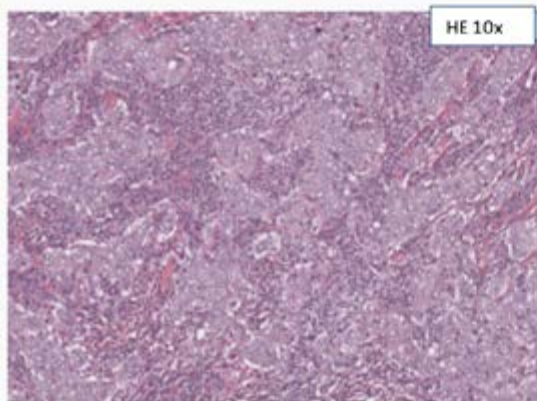
PD-L1 Programmed Death-Ligand 1



Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

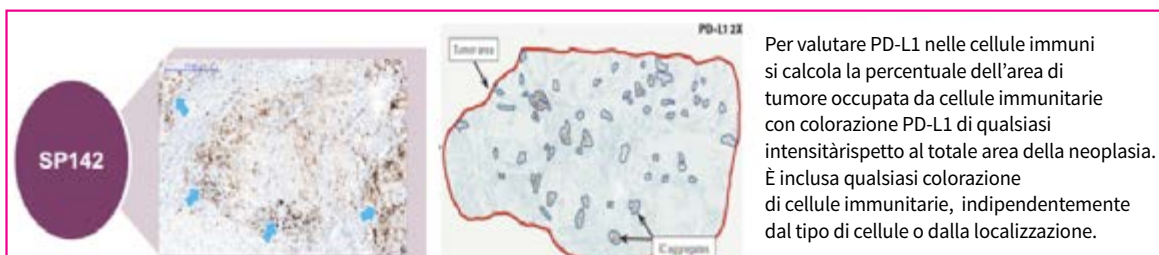
La colorazione immunostochimica VENTANA PD-L1 (SP142) colora le cellule immunitarie: linfociti, macrofagi, cellule dendritiche e granulociti.



Colorazione del tumore mammario con ematossilina-eosina (HE)



Colorazione delle cellule immunitarie che infiltrano il tumore con Ventana PD-L1 (SP142)



Criteri/caratteristiche della colorazione	Espressione di PD-L1
Assenza di colorazione visibile di PD-L1 o presenza di colorazione visibile di PD-L1 di qualsiasi intensità nelle cellule immunitarie che infiltrano il tumore osservata in meno dell'1% dell'area tumorale occupata dalle cellule tumorali, dalle cellule associate intratumorali e dello stroma peritumorale adiacente	Cellule immunitarie < 1%
Presenza di colorazione visibile di PD-L1 di qualsiasi intensità nelle cellule immunitarie che infiltrano il tumore osservata almeno nell'1% dell'area tumorale occupata dalle cellule tumorali, dalle cellule associate intratumorali e dello stroma peritumorale adiacente	Cellule immunitarie > 1%

scopo di identificare pazienti con carcinoma mammario triplo negativo avanzato che possono accedere ad una terapia di prima linea con l'inibitore di PD-L1 atezolizumab

(immunoterapia) e l'agente chemioterapico nab-paclitaxel in questo modo:

espressione di PD-L1 inferiore a 1% oppure superiore /uguale a 1%.

PD-L1 Expression > 1% IC



Un'espressione di PD-L1 superiore o uguale 1% permette l'accesso al suddetto trattamento di prima linea con atezolizumab + nab-paclitaxel.

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

7. PERCHÉ È IMPORTANTE ESEGUIRE IL TEST BRCA1 E BRCA2?



I geni BRCA 1 o 2 codificano per due proteine che normalmente svolgono una funzione di “soppressori tumorali”, in quanto garantiscono la riparazione dei danni al DNA. La presenza di mutazioni (varianti patogenetiche del gene) ne altera la funzione, con accumulo di danni al DNA e conseguente predisposizione alla crescita cellulare incontrollata e quindi allo sviluppo di neoplasie. Il test BRCA permette di identificare la presenza di mutazioni a carico di questi geni, responsabili della sindrome dei tumori ereditari mammario/ovarico. Tra i vari sottotipi di carcinoma mammario, quello triplo-negativo è il sottotipo maggiormente associato alla presenza di mutazioni germinali (cioè, ereditarie) a carico del gene BRCA1, mentre il carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo si associa maggiormente a mutazioni di BRCA2.

Tutte le paziente con diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo metastatico dovrebbero essere sottoposte, indipendentemente dall'età di insorgenza della neoplasia, dalla storia personale o familiare, al test BRCA in quanto, ad oggi, è disponibile una nuova classe di farmaci, denominati inibitori di PARP (enzi-

ma coinvolto nei meccanismi di riparazione del DNA) che si sono dimostrati efficaci nel trattamento di pazienti portatrici di mutazione germinale di BRCA con carcinoma mammario triplo-negativo metastatico e precedente trattamento con chemioterapia, come dettagliato nel capitolo successivo.

8. QUALI SONO GLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO?

I trattamenti per il tumore alla mammella avanzato 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, riducendo le dimensioni della malattia e i sintomi conseguenti.

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 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. 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.

Aumentare la sopravvivenza

L'utilizzo in sequenza dei diversi trattamenti antitumorali 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 (per esempio, nausea e vomito) delle terapie antitumorali.

9. QUALI TRATTAMENTI ANTITUMORALI MI POTRANNO ESSERE PRESCRITTI?

A. TERAPIA FARMACOLOGICA ANTITUMORALE (TERAPIA SISTEMICA)

Le terapie sistemiche vengono somministrate per via orale, intramuscolare oppure endovenosa.

Attualmente sono disponibili vari farmaci per il trattamento del carcinoma mammario metastatico triplo-negativo: sia farmaci chemioterapici sia terapie mirate, che “attaccano” bersagli specifici delle cellule tumorali, ad esempio una determinata proteina che permette alle stesse cellule di vivere e svilupparsi. 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.

I trattamenti sistemici oggi utilizzabili nel carcinoma mammario metastatico triplo negativo sono:

- Chemioterapia
- Immunoterapia associata a chemioterapia
- Inibitori di PARP
- Bevacizumab associato a chemioterapia.

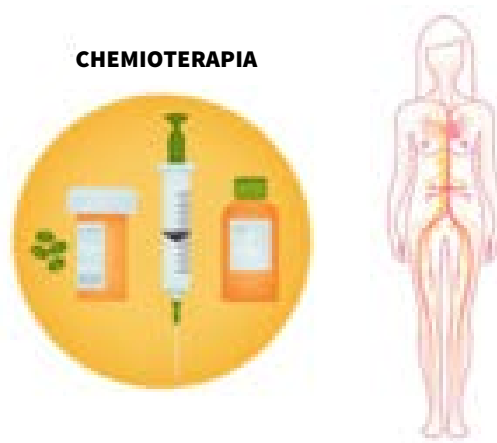
La scelta della terapia sistemica dipende dallo stato di PD-L1, dallo stato di portatrice o

meno di variante patogenetica dei geni BRCA1 o BRCA2, dalla necessità o meno di ottenere una rapida risposta, dalle terapie ricevute in precedenza e dalle condizioni generali e fisiche della paziente.

Possono inoltre essere proposti farmaci valutati all'interno di studi clinici.

1. 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 colpite 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; o le cellule dei bulbi piliferi, ecc).



La chemioterapia può essere offerta:

- 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;
- alle pazienti con tumori non ormonore sponsivi e HER2-negativi (tumori triplo-negativi) per i quali la chemioterapia rappresenta la principale opzione terapeutica;

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

- alle pazienti con 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 (polichemioterapia) oppure uno alla volta (monochemioterapia) 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 tipicamente in un day hospital oncologico.

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.

2. Immunoterapia associata a chemioterapia

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 (programmed cell death-1) e PD-L1 (programmed cell death ligand-1). La combinazione di immunoterapia (per via endovenosa con il farmaco Atezolizumab,

inibitore di PD-L1) e chemioterapia (Nab-paclitaxel) ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza delle pazienti con tumore mammario triplo-negativo metastatico il cui tumore esprime la proteina PD-L1.

Da Luglio 2020 questa combinazione è stata autorizzata da AIFA per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 1% e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

3. Inibitori di PARP: olaparib e talazoparib

Gli inibitori di PARP (Poli ADP-ribosio polimerasi), un enzima implicato nei meccanismi di riparazione del DNA delle cellule, sono farmaci che inibiscono la riparazione del danno della singola elica del DNA.

Somministrati in pazienti con mutazione germinale (ereditaria) a carico dei geni BRCA1/BRCA2 nelle quali quindi le cellule tumorali presentano già un meccanismo di riparazione del danno della doppia elica del DNA, gli inibitori di PARP determinano un ulteriore ostacolo alla riparazione dei danni del DNA delle cellule tumorali riducendo la probabilità di sopravvivenza di queste cellule.

Olaparib è un inibitore di PARP orale che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione rispetto a chemioterapia nelle pazienti con mutazione germinale di BRCA e carcinoma mammario triplo negativo metastatico già trattate per la fase metastatica. *In Italia Olaparib è stato autorizzato a Dicembre 2020 da AIFA (ed è rimborsato dal SSN), in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino (ma non resistenti ad esso) nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i*

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti.

Talazoparib, un altro inibitore di PARP orale, ha dimostrato di determinare, rispetto a una monochemioterapia, un'aumento della sopravvivenza libera da progressione in pazienti con mutazione germinale di BRCA e carcinomi mammari metastatici HER2-negativi pretrattati. *Talazoparib è stato autorizzato da AIFA a Giugno 2021 ed è rimborsato in Italia per il trattamento in monoterapia di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina e devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi clinica-dipendenti. I pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati*

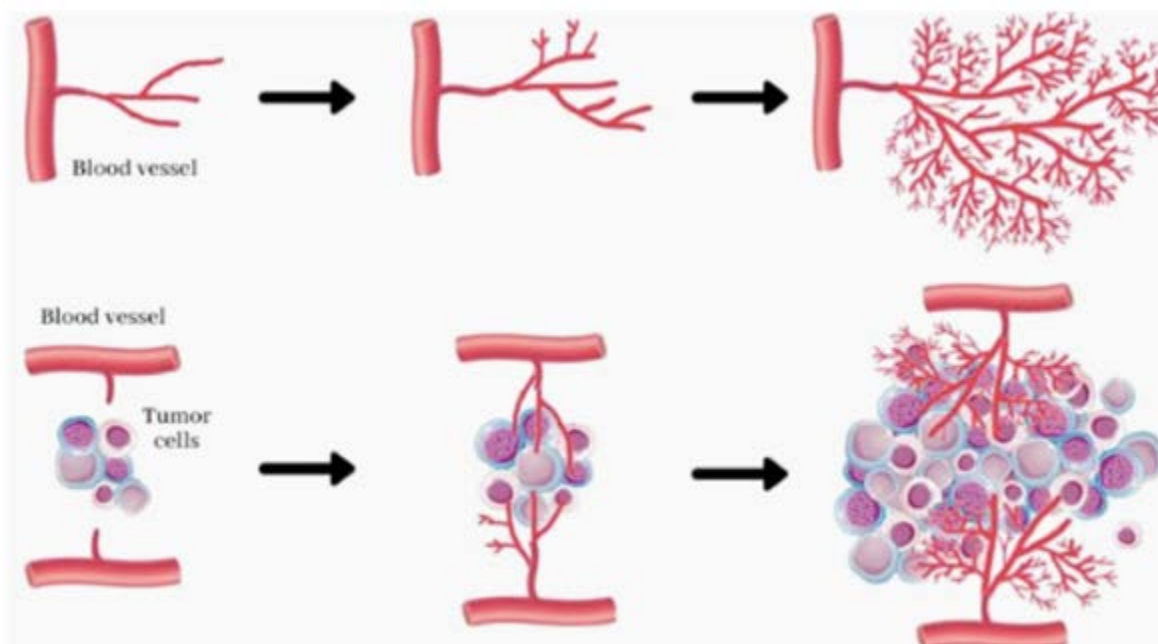
precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, ad eccezione dei pazienti non idonei per tale trattamento.

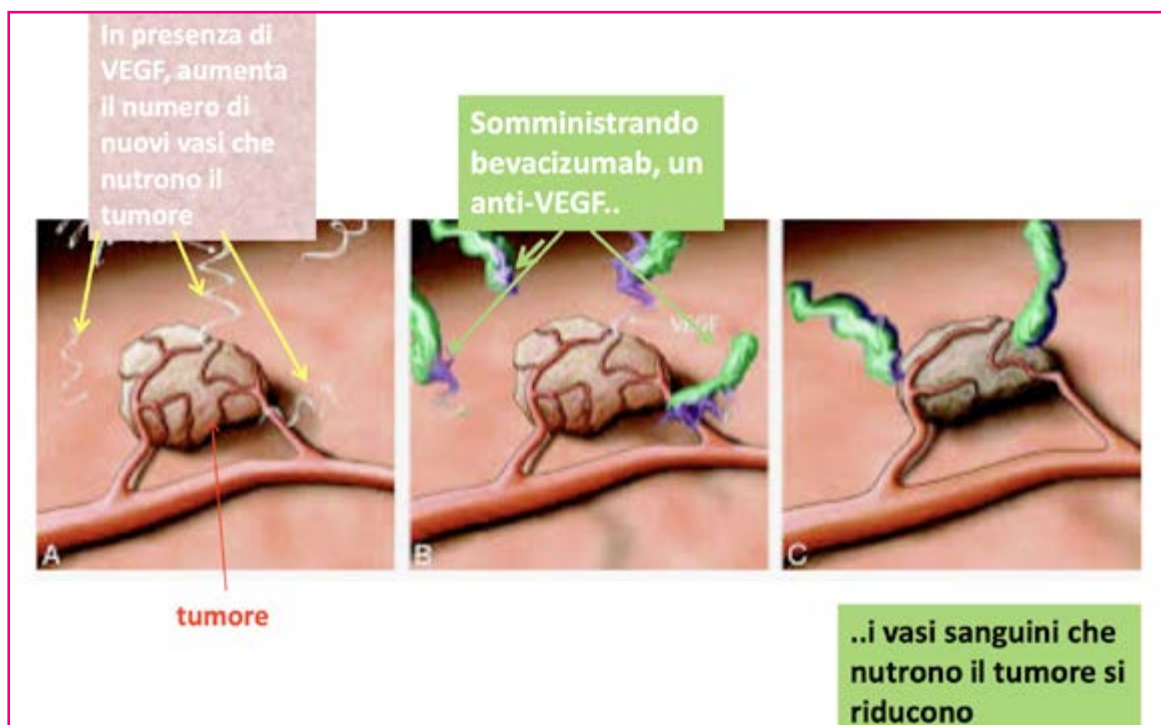
4. Bevacizumab associato a chemioterapia

In presenza di un fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascularendothelial growth factor, VEGF), aumenta il numero di vasi sanguigni che nutrono il tumore (angiogenesi), determinando così un aumento dell'afflusso di sangue e la crescita della massa tumorale.

Il bevacizumab è un farmaco biologico (un anticorpo monoclonale) diretto contro questo fattore di crescita chiamato VEGF: in tal modo viene inibita la formazione di nuovi vasi, impedito il collegamento del tumore con i vasi sanguigni circostanti e normalizzata la vascolarizzazione tumorale. Il risultato finale è la riduzione o il blocco del rifornimento di sangue, elemento fondamentale per la crescita, la sopravvivenza e la diffusione delle cellule tumorali, nonché una più efficace veicolazione di agenti anti-tumorali all'interno della massa tumorale. Nel tumore mammario metastatico HER2-negativo, bevacizumab, in associazione

ANGIOGENESI: FORMAZIONE DI VASI SANGUIGNI NUOVI CHE NUTRONO IL TUMORE





alla chemioterapia, può consentire 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. Tuttavia, restrizioni di tipo registrativo ne limitano l'utilizzo nella pratica clinica contemporanea.

5. Farmaci antitumorali valutati in studi clinici

Durante il corso della malattia, è possibile che alle pazienti venga proposta la partecipazione a uno studio clinico.

Uno studio clinico è una ricerca che valuta un nuovo farmaco o una nuova strategia terapeutica non ancora approvata o non ancora in commercio.

Partecipare ad uno studio clinico sperimentale vuol dire assumere un ruolo attivo nei confronti della propria salute, avere accesso a nuovi trattamenti potenzialmente efficaci prima che essi siano resi disponibili alla popolazione generale 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, tra gli altri, 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.

Per conoscere gli studi clinici attivi in Italia consultare il sito di ROPI:

<https://www.reteoncologicaropi.it/>

B. TERAPIA IN PRESENZA DI METASTASI OSSEE

Le metastasi ossee rappresentano una delle sedi metastatiche più frequenti nelle pazienti con tumore della mammella. 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 zoledroni-

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

co, ibandronato, pamidronato) sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo, utilizzati per prevenire gli eventi scheletrici e cioè: per ridurre il dolore osseo, per ridurre il rischio di ipercalcemia, 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 urgenza in caso di sindrome ipercalcemica. Possono essere somministrati per via orale (ibandronato) o endovenosa (acido zoledronico, pamidronato).

- Il denosumab è un anticorpo monoclonale (farmaco biologico) che agisce contro una proteina chiamata RANK-Ligando (RANK-L), essenziale nel processo di riassorbimento dell'osso. Tale farmaco è registrato per la prevenzione delle complicanze scheletriche da metastasi ossee e può essere somministrato anche in presenza di insufficienza renale. Viene somministrato per via sottocutanea.

C. TERAPIE LOCALI

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

1. 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. Ha, generalmente, un ruolo palliativo.

2. 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.



D. LA 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 integrate (terapie farmacologiche sistemiche e trattamenti locali), con un approccio multidisciplinare che permetta la gestione ottimale di queste pazienti.

10. QUALI RISULTATI POSSO OTTENERE DAI TRATTAMENTI?

Attraverso l'effettuazione periodica di esami strumentali ed esami del sangue e attraverso il monitoraggio dei sintomi, 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)

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

- 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, si rende generalmente 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.

11. POSSO CONTINUARE A CONDURRE LA MIA VITA?

In linea di massima, quando le condizioni generali di salute lo permettono, è possibile 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 tutte 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.

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 pressoché normale.

12. 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 decisio-

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini



ne 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, una terapia che non determini alopecia, ecc).

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 parti-

colare. 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.

13. L'INFERMIERE “CASE MANAGER”: QUALI SONO LE SUE FUNZIONI? QUANDO POSSO CONTATTARLO?

Il Case manager è un infermiere, con formazione specifica, che è parte integrante del “core team”/ team multidisciplinare deputato alla presa in carico della paziente e rappresenta il punto di riferimento stabile per la donna con carcinoma mammario triplo negativo in tutto il suo percorso di cura, sin dal momento della diagnosi.

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 di vita della paziente, l'appropriatezza delle cure, la continuità dell'assistenza sanitaria erogata, la centralità della paziente, costruire una relazione di fiducia con la

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

paziente, la sua famiglia e il suo caregiver. 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 nel piano assistenziale.

Queste le attività dell'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 possono includere: l'affrontare la fatigue e la paura della malattia, il richiedere un sostegno psicologico, il voler ricevere informazioni sul trattamento sia in termini di benefici che di effetti collaterali, il ricevere informazioni relative ai vari tipi di supporto palliativo.
- **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 controlli clinici, per procedure diagnostiche, trattamenti medici e di radioterapia collaborando anche con il Medico di medicina generale del territorio, con il Servizio di Psicologia, l'Assistente Sociale e il team di cure palliative.
- **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. Il Case Manager valuta i bisogni della paziente e condivide con il team multidisciplinare gli strumenti per la corretta valutazione del dolore e dei sintomi correlati alla malattia e al trattamento, al fine di raggiungere il miglior controllo possibile di questi ultimi.

- **Fornisce 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 della malattia e dei trattamenti oncologici previsti nel piano assistenziale. È in grado di formare la paziente, la sua famiglia e il caregiver nella gestione dei sintomi, delle complicanze e degli effetti collaterali delle terapie oncologiche.
- **Partecipa all'attività di ricerca.** L'infermiere Case Manager nelle sue decisioni applica sempre l'*evidence based* (le migliori conoscenze/evidenze scientifiche). 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 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. Il Case Manager deve fungere da sostegno per la paziente, per la sua famiglia e il suo caregiver anche nei momenti di smarrimento, sconforto e disorientamento che la malattia produce.

Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

14. COSA SONO 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.



Carcinoma mammario metastatico TRIPLO NEGATIVO: quali novità nel 2021?

Informazioni per pazienti, caregiver, cittadini

DA DOVE DERIVANO QUESTE INFORMAZIONI?

Linee Guida AIOM 2020- Le neoplasie della mammella

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

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.

Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. **Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.** N Engl J Med. 2017;377:523-533.

Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. **Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation.** N Engl J Med. 2018;379:753-763.

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



Via del Gesù, 17 - 20121 Milano
info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it - Telefono: +39 338 5779971