ROPI

RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HR-POSITIVO E HER2-NEGATIVO: QUALI NOVITÀ NEL 2021?

INFORMAZIONI PER PAZIENTI, CAREGIVER, CITTADINI

#oltreilnastrorosa

Novembre 2021

CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HR-POSITIVO E HER2-NEGATIVO: QUALI NOVITÀ NEL 2021?

INFORMAZIONI PER PAZIENTI, CAREGIVER, CITTADINI

A cura di:

Benedetta Conte
Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

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 (VR)

Federica Miglietta
Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto - IRCCS , Padova

Giorgia Capacci
Comitato Oltre il nastro rosa

Lorella Villani
Comitato Oltre il nastro rosa

SOMMARIO

INTRODUZIONE 4
TUMORE DELLA MAMMELLA METASTATICO HER2-positivo": COSA SIGNIFICA? 4
IN QUALI ORGANI SI POSSONO LOCALIZZARE LE METASTASI? 6
A QUALI SINTOMI DEVO FARE ATTENZIONE? 6
PERCHÈ FARE UNA BIOPSIA DELLE METASTASI? 7
L'ESAME ISTOLOGICO DELLE METASTASI: QUALI INFORMAZIONI PUÒ DARE? 7
QUALI SONO GLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO? 12
- Ritardare la progressione di malattia. 12
- Aumentare la sopravvivenza. 12
- Migliorare la qualità di vita 12

QUALI TRATTAMENTI ANTITUMORALI MI POTRANNO ESSERE PRESCRITTI? 12
- A. TERAPIA FARMACOLOGICA ANTITUMORALE (TERAPIA SISTEMICA) 12
- Ormonoterapia 12
- Ormonoterapia associata a un inibitore delle cicline (inibitore di CDK4-6) 14
- Ormonoterapia associata a un inibitore di PIK3CA (Alpelisib) 15
- Chemioterapia 16
- Inibitori di PARP. Talazoparib nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA1/BRCA2 16
- Bevacizumab associato a chemioterapia 17
- Farmaci antitumorali valutati in studi clinici 18
- B. TERAPIA IN PRESENZA DI METASTASI OSSEE 18
- C. TERAPIE LOCALI 19
- Chirurgia 19
- Radioterapia 19
- D. LA MALATTIA OLIGOMETASTATICA 19

QUALI RISULTATI POSSO OTTENERE DAI TRATTAMENTI? 19
POSSO CONTINUARE A CONDURRE LA MIA VITA? 20
COSA DEVO DECIDERE? QUALE TERAPIA SCEGLIERE? 20
L'INFERMIERE "CASE MANAGER": quali sono le sue funzioni? Quando posso contattarlo? 21
GRUPPI MULTIDISCIPLINARI "CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO" 21
COSA SONO LE CURE PALLIATIVE E GLI HOSPICE? 23

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 HR-positivo e HER2-negativo in fase metastatica.

TUMORE DELLA MAMMELLA METASTATICO HR-POSITIVO E HER2-NEGATIVO: COSA SIGNIFICA?

Tumore della mammella 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" (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.).

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 cosidette 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 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.

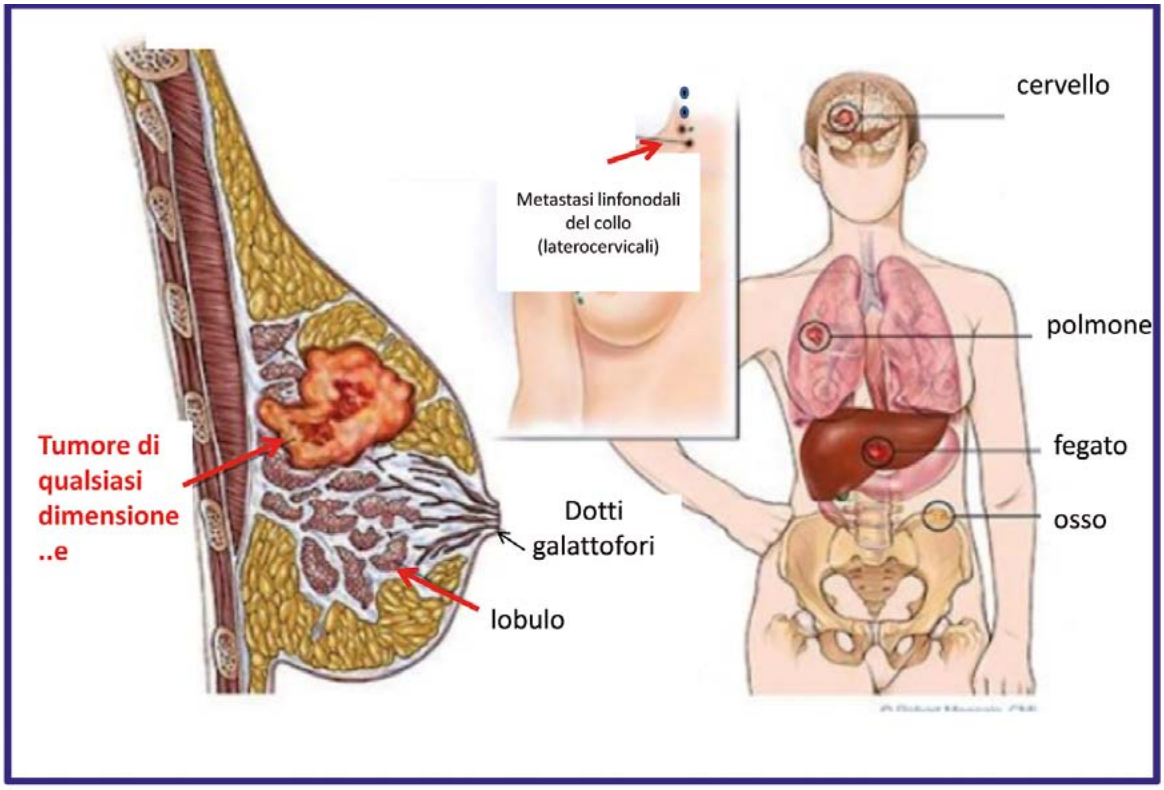
In alcuni casi (< 5% dei casi) il tumore della mammella può esordire già in fase metastatica, cioè essere "metastatico alla diagnosi". Questo significa che il tumore della mammella non era ancora stato diagnosticato fino al momento del riscontro delle metastasi in altri organi del corpo.

HR-negativo e HER2-NEGATIVO = nel caso del carcinoma mammario questo termine identifica differenti tipi biologici di carcinomi, che hanno come caratteristica comune quella di presentare una positività dei recettori ormonali (cioè per il recettore per estrogeno e/o progesterone) e una negatività del recettore HER2.
HR è un acronimo dall'inglese Horman Receptor (=recettore ormonale): se le cellule del tumore mammario presentano recettori per gli estrogeni (ER+) e/o per il progesterone (PR+), la neoplasia viene considerata **HR-positiva**.

I tumori HR-positivi e HER2-negativi rappresentano circa il 70-75% 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 siano vive in Italia circa 26.000 donne con un carcinoma mammario metastatico HR-positivo/HER2-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.



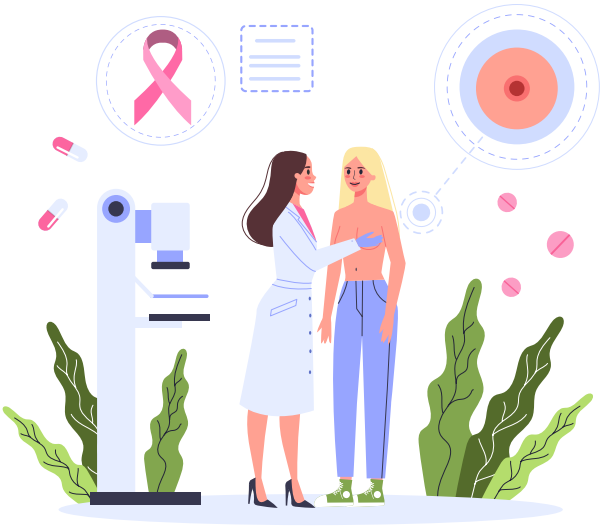
Carcinoma mammario metastatico (IV stadio)

IN QUALI ORGANI SI POSSONO LOCALIZZARE LE METASTASI?

Gli organi dove più frequentemente possono essere riscontrate le metastasi nel caso di carcinoma mammario HR-positivo /HER2-negativo sono le ossa (in particolare quelle della colonna vertebrale, del bacino, dei femori, delle costole e della teca cranica), la pleura, i linfonodi, la cute, il polmone, la pleura, e, meno frequentemente, il fegato e il cervello.

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/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 computerizzata (TC) di specifici distretti (torace, addome-pelvi, cranio) o di 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 (aspi-

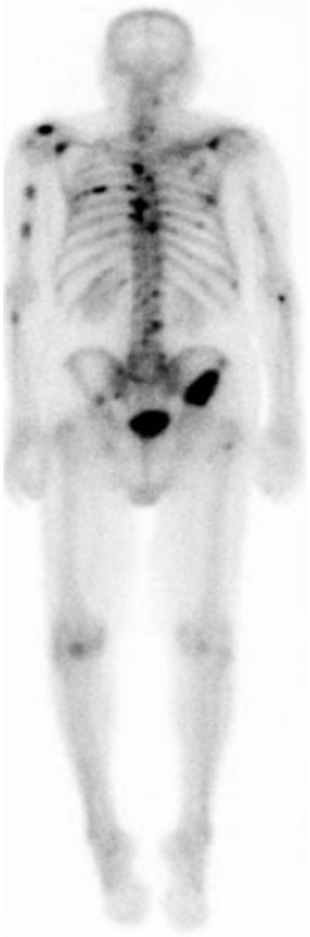
razione di liquido della pleura, dell'addome, di liquido spinale, che viene fatto analizzare per la ricerca di eventuali cellule tumorali).

PERCHÈ FARE UNA BIOPSIA DELLE METASTASI?

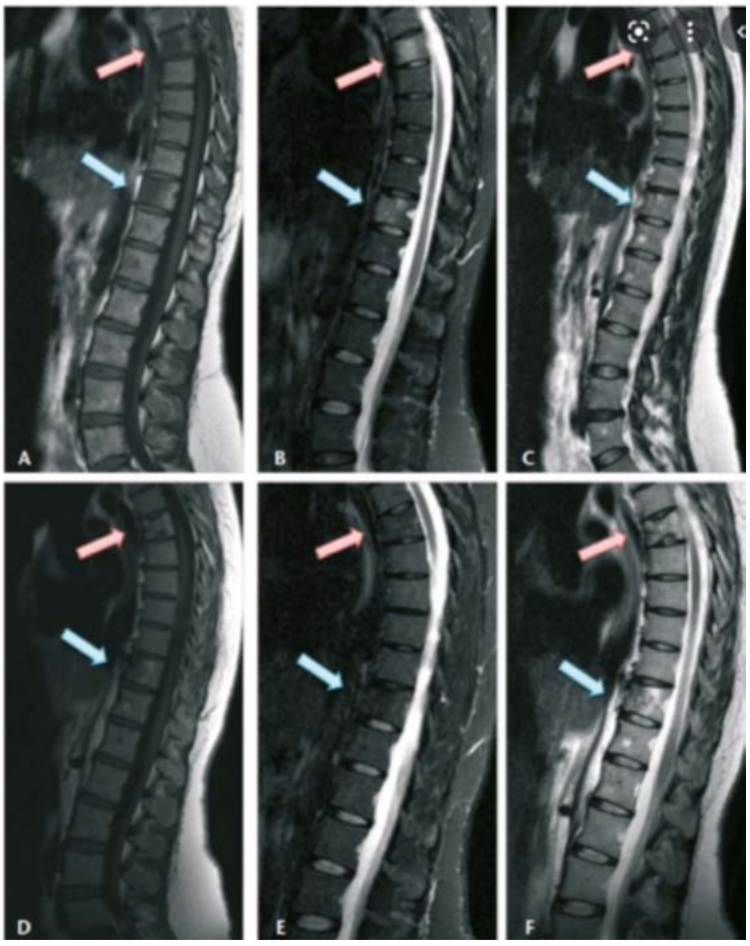
Anche se le metastasi conservano in genere le stesse caratteristiche biologiche del tumore mammario primitivo, con il passare del tempo e delle terapie via via effettuate, le caratteristiche biologiche possono cambiare.
Inoltre, la biopsia può permettere di confermare il sospetto diagnostico.
Per questo 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.

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.



Metastasi ossee multiple alla scintigrafia ossea



Metastasi ossee vertebrali alla Risonanza Magnetica

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

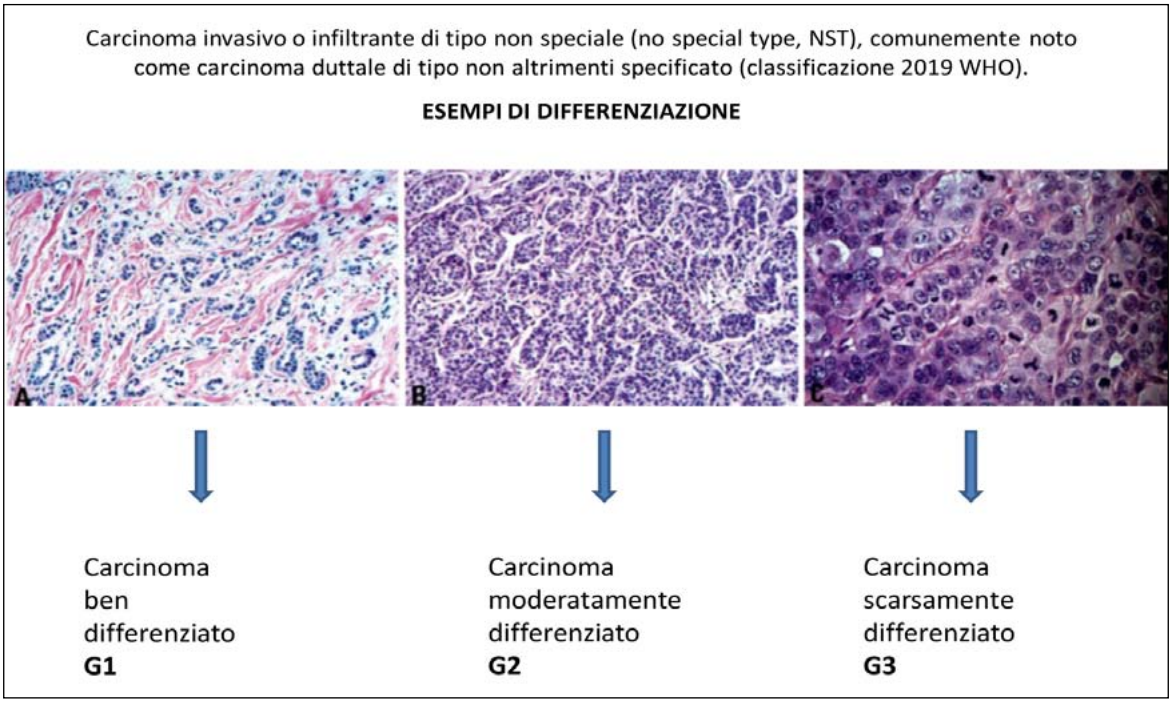
Il carcinoma invasivo o infiltrante non di tipo speciale (no special type, NST) comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato, comprende il 70-80% di tutti i carcinomi invasivi della mammella.
Esistono poi altri tipi istologici di carcinoma mammario invasivo:
carcinoma lobulare, carcinoma tubulare, carcinoma cribriforme, carcinoma mucinoso, ecc (classificazione 2019 WHO).

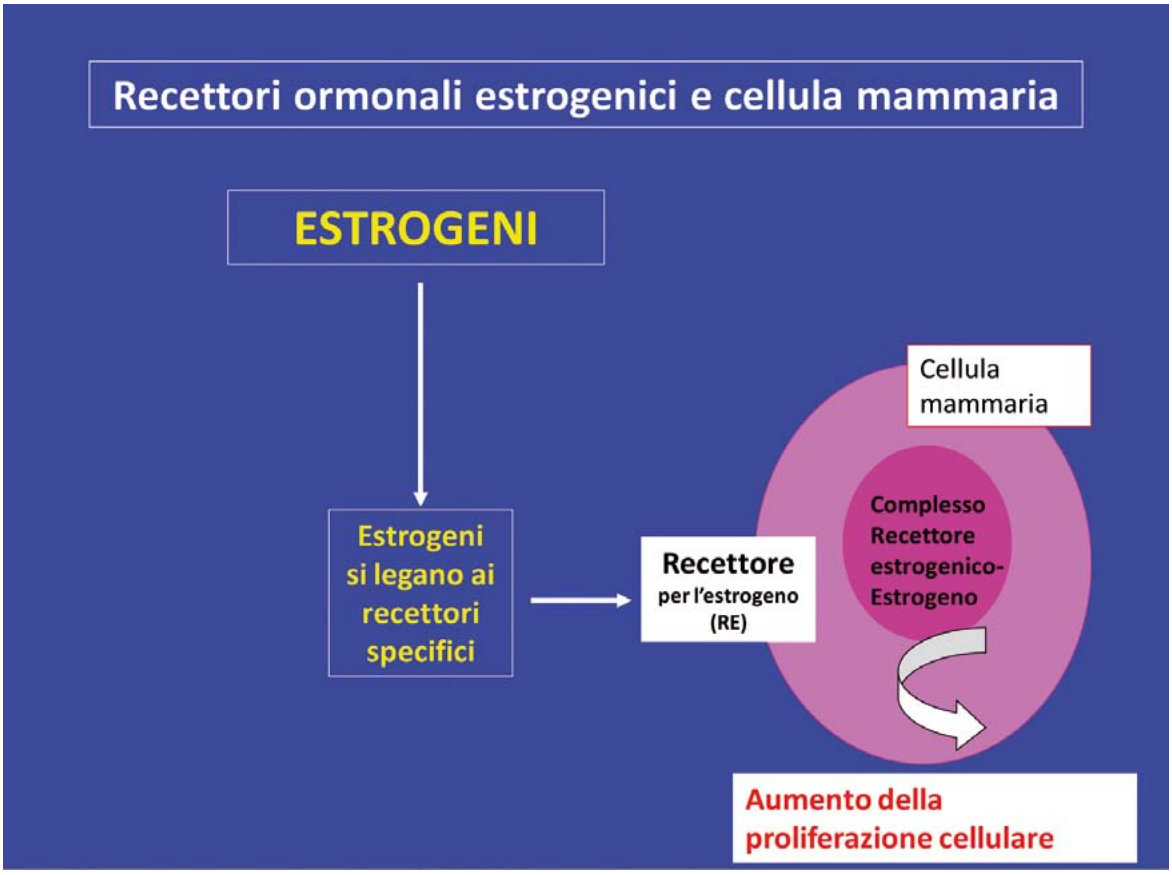
• GRADO ISTOLOGICO (GRADING)

Il grado istologico (o GRADING) esprime il grado 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.

• STATO DEI RECETTORI ORMONALI

È 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. Questo avviene anche nelle cellule tumorali mammarie che esprimono recettori ormonali.
La presenza di recettori ormonali nelle cellule tumorali mammarie si correla a una buona

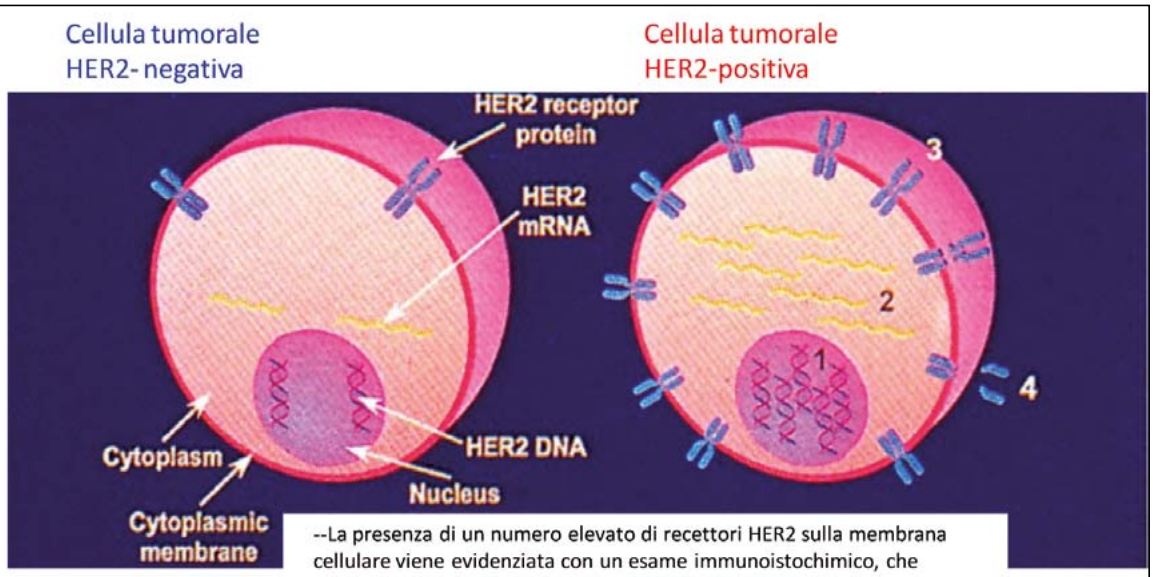




prognosi e a una risposta alla terapia ormonale (maggiore è la percentuale di cellule tumorali che esprimono recettori ormonali e migliore è la prognosi).
Vengono considerati positivi i carcinomi mammari che esprimono i recettori ormonali per gli estrogeni e/o per il progesterone in almeno l'1% delle cellule tumorali.

• **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% dei carcinomi invasivi mammari è presente un numero elevato di recettori HER2 sulla membrana cellulare **(iperespressione)** 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. Tale colorazione 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 hyibridization 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 procede-



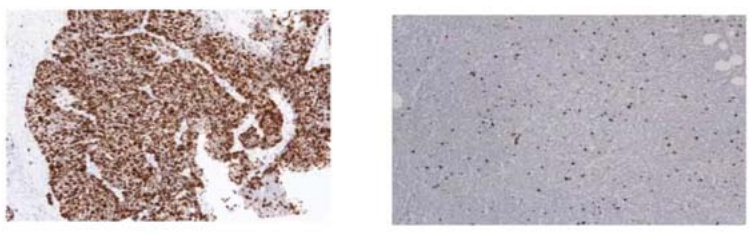
--La presenza di un numero elevato di recettori HER2 sulla membrana cellulare viene evidenziata con un esame immunoistochimico, che determina una "colorazione " intensa delle membrane cellulari ricche di questo recettore.
--L'amplificazione del gene c-erb-B2 viene invece valutata mediante un esame che si chiama ISH o FISH.

re con la valutazione ISH/FISH per evidenziare l'eventuale amplificazione genica e considerare così il tumore HER2-positivo.

Il carcinoma mammario viene considerato HER2-negativo se risulta essere all'immunoistochimica pari a zero, oppure +1. Nel caso in cui risulti all'immunoistochimica +2, deve essere considerato negativo se il gene risulta essere NON amplificato alla FISH/ISH.
È negativo se il gene non risulta essere amplificato alla FISH/ISH.

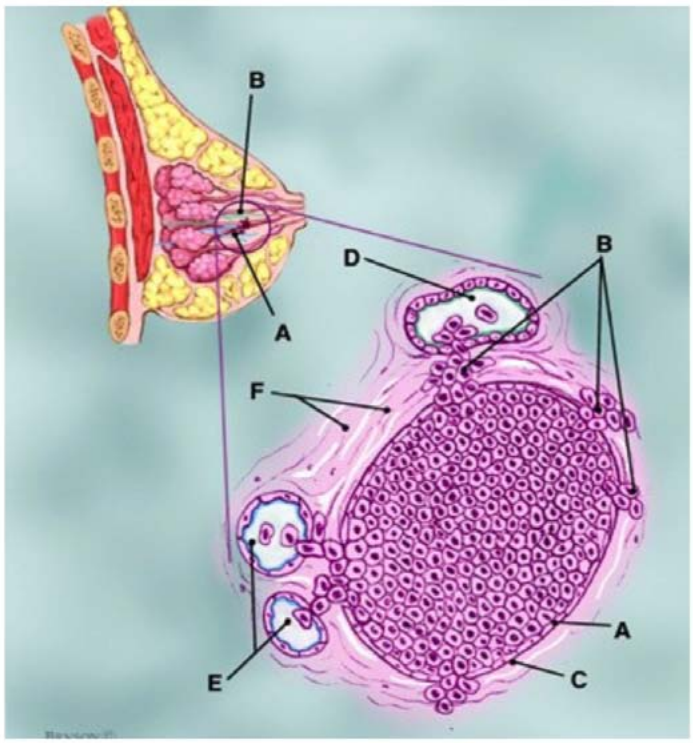
• **ATTIVITÀ PROLIFERATIVA**
Indica la percentuale di cellule tumorali in attiva proliferazione (moltiplicazione): se questa percentuale è elevata, l'aggressività della neoplasia è maggiore.

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.



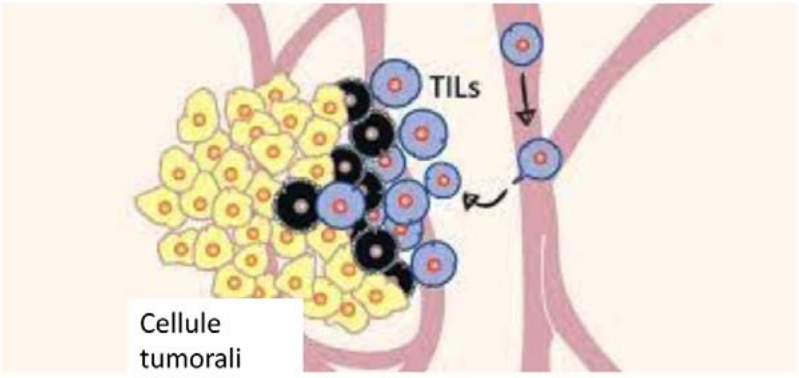
Carcinoma duttale infiltrante. Esempi di differenti valori di Ki-67.

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

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.

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. Alla chemioterapia, che per anni ha rappresentato l'unica terapia utilizzabile a causa dell'assenza di unbersaglio 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.

QUALI TRATTAMENTI ANTITUMORALI MI POTRANNO ESSERE PRESCRITTI?

A. TERAPIA FARMACOLOGICA ANTITUMORALE (TERAPIA SISTEMICA)

Le terapie sistemiche vengono somministrate per via orale, intramuscolare oppure endovenosa. I trattamenti sistemici oggi utilizzabili nel carcinoma mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo sono:

- Ormonoterapia
- Ormonoterapia associata a un inibitore delle cicline (inibitore di CDK4-6)
- Ormonoterapia associata a inibitore di PI-K3CA (Alpelisib)
- Chemioterapia
- Inibitori di PARP. Talozaparib nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA1/BRCA2
- Bevacizumab associato a chemioterapia.

La scelta della terapia sistemica dipende da vari fattori: stato di PD-L1, stato di portatrice o meno di variante patogenetica dei geni BRCA1 o BRCA2, necessità o meno di ottenere una rapida risposta, terapie ricevute in precedenza, condizioni generali e fisiche della paziente., preferenze della paziente.

Per conoscere gli studi clinici in coso in Italia consultare la sezione di AIOM "STUDI CLINICI" utlizzando questo link:
https://studiclinici.aiom.it/studi-clinici/1,108,1,

ORMONOTERAPIA

L'ormonoterapia comprende una serie di farmaci che, con meccanismi d'azione differenti in base al tipo di farmaco, blocca la stimolazione della crescita tumorale da parte degli ormoni estrogeni. Proprio in virtù di questo peculia-

re meccanismo d'azione, la terapia ormonale è efficace ed indicata SOLO nei tumori della mammella che esprimano i recettori ormonali (estrogeno e/o progesterone).
Nelle pazienti con metastasi da tumore della mammella positivo per i recettori ormonali, l'ormonoterapia ha dimostrato di avere una efficacia equiparabile alla chemioterapia e una migliore tollerabilità. Pertanto, l'ormonoterapia dovrebbe essere preferibile alla chemioterapia in questo tipo di pazienti. Tuttavia, la chemioterapia può ancora rappresentare una alternativa terapeutica valida all'ormonoterapia in due casi particolari: 1) nel caso in cui le metastasi mettano a rischio la funzionalità di organi vitali quali fegato e polmoni, e sia quindi necessario ottenere una riduzione delle lesioni tumorali in tempi rapidi; 2) nel caso in cui siano già state utilizzate tutte le terapie ormonali efficaci a disposizione e/o il tumore abbia sviluppato una resistenza alla ormonoterapia.

L'ormonoterapia è una terapia sicura e molto ben tollerata. I possibili effetti collaterali e la loro entità variano in base al tipo di farmaco, all'età, allo stato menopausale della paziente e ad altri fattori individuali. I disturbi più comuni comprendono dolore articolare, vampate di calore, ritenzione idrica, possibile aumento di peso, secchezza e/o perdite vaginali, stanchezza, insonnia e possibili alterazioni del tono dell'umore. Tali effetti collaterali possono anche non presentarsi o insorgere con entità molto lieve. Inoltre oggi sono a dispozione alcune terapie di supporto per alleviare l'impatto di alcune tossicità come le artralgie, le caldane, e la secchezza vaginale.

Nel caso di pazienti in premenopausa, la terapia ormonale può prevedere l'aggiunta di un farmaco intramuscolo a somministrazione mensile, l'LHRH-analogo, che induce uno stato di menopausa farmacologica e determina quindi l'arresto del ciclo mestruale.

Alcuni tipi di farmaci antiormonali si associano inoltre a tossicità peculiari. Il TAMOXIFENE può determinare l'insorgenza di cisti ovariche e iperplasia e polipi dell'endometrio che, se non monitorati, possono portare in rarissimi casi

a l'insorgenza di tumori dell'endometrio. Per questo motivo, la pazienti in trattamento con tamoxifene devono effettuare visite ginecologiche con ecografia transvaginale a cadenza annuale. Infine, TAMOXIFENE si associa a un rischio aumentato di tromboflebiti, trombosi venose, embolia polmonare ed ischemia. Tali effetti collaterali sono comunque estremamente rari. I farmaci INIBITORI DELL'AROMATASI (Letrozolo, Anastrozolo ed Exemestane) sono invece associati ad un aumentato rischio di osteoporsi.

ORMONOTERAPIA ASSOCIATA A UN INIBITORE DELLE CICLINE (INIBITORE DI CDK4-6)

Recentemente e stata sviluppata una nuova classe di farmaci a bersaglio molecolare che, in associazione all'ormonoterapia, si e dimostrata estremamente efficace nel trattamento delle pazienti con metastasi da carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali. Questi farmaci a bersaglio molecolare sono gli inbitori delle chinasi ciclino-dipendenti 4-6 (detti anche inibitori di CDK 4-6).

Le chinasi ciclino-dipendenti 4-6 sono due enzimi normalmente espressi nelle cellule sane, deputati a regolare la normale proliferazione e crescita cellulare. Le cellule tumorali del carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali presentano una sorta di iperattivazione di queste due chinasi, che determinano una aumentata proliferazione delle cellule tumorali. Il meccanismo d'azione degli inibitori di CDK 4-6 consiste proprio nell'inibire selettivamente l'azione di queste due chinasi, bloccando la proliferazione delle cellule tumorali.

Rispetto alla sola ormonoterapia, l'associazione di ormonoterapia e inibitori di CDK 4-6 ha dimostrato di arrestare la progressione del tumore per un maggior periodo di tempo, prolungando significativamente la vita delle pazienti.

Per questi motivi, oggi l'associazione di ormonoterapia e inibitori di CDK 4-6 rappresenta la terapia standard per le pazienti con metastasi da carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali.

Tutte le pazienti con questo tipo di malattia dovrebbero ricevere questa associazione terapeutica come terapia di prima o di seconda linea. Solo in casi estremamente selezionati, la chemioterapia potrebbe ancora rappresentare una scelta preferibile a questa associazione.

Gli inibitori di CDK 4-6 attualmente a disposizione sono tre: **Abemaciclib, Palbociclib e Ribociclib.**

Questi tre farmaci si associano a diversi profili di tossicità, ma in generale tutti gli inibitori di CDK 4-6 sono molto ben tollerati e NON si associano a un significativo peggioramento della qualità di vita rispetto alla ormonoterapia da sola.

Un effetto collaterale frequente e comune ai tre i farmaci è la neutropenia (riduzione dei neutrofili, un tipo di cellule immunitarie presenti nel sangue), che richiede il monitoraggio periodico dell'emocromo: La neutropenia associata a inibitori di CDK 4-6 è meno importante di quella associata alla chemioterapia: quasi mai si associa a un aumentato rischio di infezioni, non risponde all'utilizzo di fattori di crescita granulocitari (G-CSF), si risolve interrompendo temporaneamente l'assunzione del farmaco. Altri possibili effetti collaterali sono diarrea, eruzione cutanea, aumento delle transaminasi (che sono enzimi epatici) e altre rare alterazioni

degli esami del sangue.
A seconda del tipo di inibitore di CDK 4-6 che si sta assumendo, potrebbe dover essere necessario effettuare un controllo periodo dell'elettrocardiogramma.
Infine, gli inibitori di CDK 4-6 potrebbero interagire con alcuni farmaci psichiatrici o con farmaci comunemente assunti a domicilio, per cui **è sempre consigliabile informare la/il proprio oncologa/o della terapia domiciliare che si sta assumendo.**

ORMONOTERAPIA ASSOCIATA A UN INIBITORE DI PIK3CA (ALPELISIB)

Recentemente e stato sviluppato un altro nuovo farmaco a bersaglio molecolare, Alpelisib, diretto contro mutazioni attivanti del gene PIK3CA.
L'associazione di ormonoterapia e Alpelisib si è dimostrata efficace nel trattamento delle pazienti con metastasi da carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali e con mutazione attivante del gene PIK3CA.
Le mutazioni attivanti del gene PI3KCA sono presenti in circa il 40% delle pazienti con carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali.

Nel 40% dei carcinomi mammari metastatici con recettori ormonali positivi e HER2-negativo (HR+/HER2-) è presente la mutazione attivante del gene PI3K.

Tali mutazioni attivanti determinano una iperattività del prodotto di questo gene, l'enzima PI3K, che ha un ruolo chiave nella crescita e progressione delle cellule tumorali positive per i recettori ormonali.

L'associazione di un particolare farmaco ormonoterapico (il Fulvestrant) e dell'inibitore di PI3KCA Alpelisib ha dimostrato di prolungare significativamente la progressione libera da malattia, cioè il periodo di tempo in cui la malattia tumorale è tenuta sotto controllo dalla terapia e non presenta peggioramenti.
Al momento l'associazione di Fulvestrant + Alpelisib è stata valutata ai fini autorizzativi in uno studio randomizzato di fase 3 in pazienti che erano state trattate precedentemente con sola ormonoterapia (non associata a inibitori di CDK 4-6) per il trattamento delle metastasi.
Pertanto, oggi in Italia questa terapia può essere **offerta** alle pazienti che abbiano ricevuto ormonoterapia da sola come primo trattamento per le metastasi, e il cui tumore presenti la mutazione del gene PI3KCA:
Nella Determina AIFA del 7 ottobre 2021, pubblicata su GU **del 22 ottobre 2021, viene infatti riportato che: "Alpelisib e' indicato in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia"**.
Questo non permette alle donne con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-negativo che vanno in progressione dopo un primo trattamento con ormonoterapia associato a inibitore delle cicline (terapia oggi più usata come primo trattamento) di essere poi trattate, alla progressione, con Alpelisib.
Alpelisib è un farmaco che viene assunto per via orale e a cui posso associarsi alcuni effetti collaterali. Il più comune è l'iperglicemia, che si presenta in poco più di 1/3 dei casi. Altri effetti collaterali sono l'eruzione cutanea, la diarrea, la nausea, l'inappetenza e la perdita di peso, il vomito (in rari casi) e l'astenia.

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 ormonoresponsivi e HER2-negativi (tumori triplo-negativi) per i quali la chemioterapia rappresenta la principale opzione terapeutica;
- 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.

INIBITORI DI PARP. TALAZOPARIB NELLE PAZIENTI PORTATRICI DI MUTAZIONE BRCA1/BRCA2

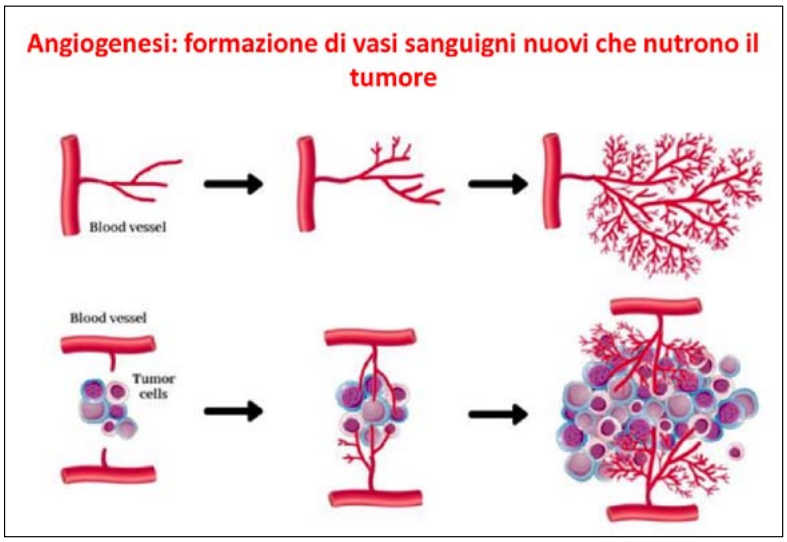
Gli inibitori di PARP (Poli ADP-ribosio polimerasi), un enzima implicato nei meccanismi di riparazione del DNA delle cellule, sono farmaci che inibiscono la riparazione del danno della singola elica del DNA.
Somministrati in pazienti con mutazione germinale (ereditaria) a carico dei geni BRCA1/BRCA2 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.
Talazoparib, un 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 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.*

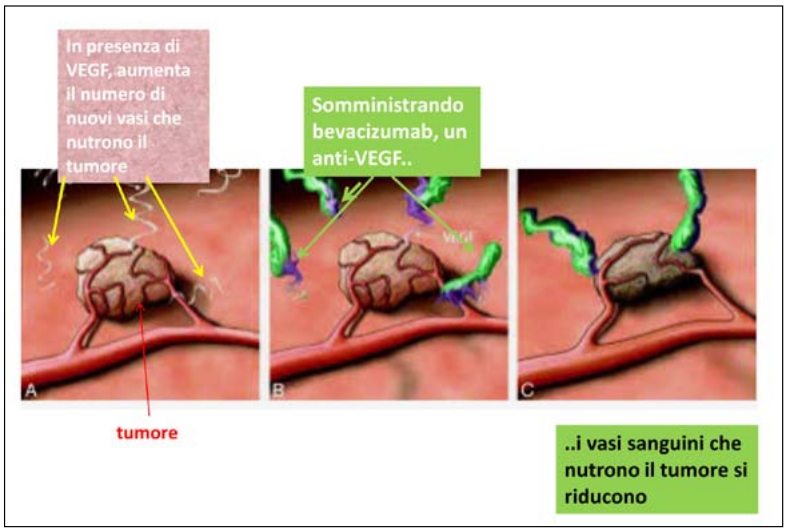
I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina e devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi clinica-dipendenti.
I pazienti con carcinoma 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.

BEVACIZUMAB ASSOCIATO A CHEMIOTERAPIA

In presenza di un fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascularendothelial growth factor, VEGF), aumenta il numero di vasi sanguini che nutrono il tumore (angiogenesi), determinado 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 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.





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; 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.

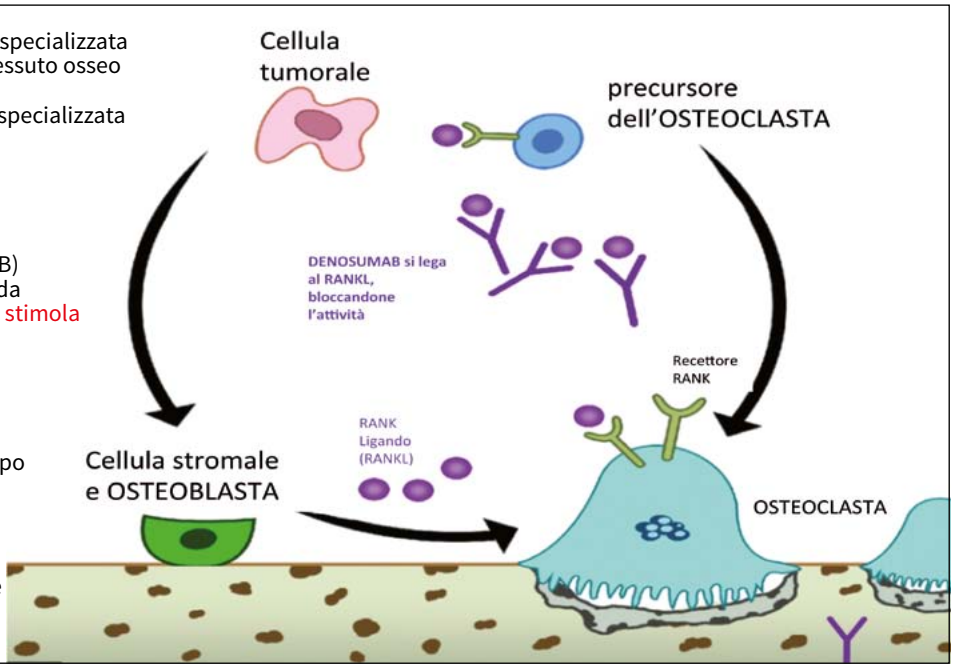
- I bifosfonati o difosfonati (acido zoledronico, ibandronato, pamidronato) sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo, utilizzati per prevenire gli eventi scheletrici e cioè: per ridurre il dolore osseo, per ridurre il rischio di ipercalcemia, il rischio di frattura patologica, 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, pamindronato).
- 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 somministarto anche in presenza di insufficienza renale.

Osteoblasta = cellula specializzata nella produzione di tessuto osseo

Osteoclasta = cellula specializzata nel riassorbimento di tessuto osseo

RANKL = ***RANK*** (receptor activator of nuclear factor kappa B) - Ligando è prodotto da cellule dello stroma e stimola l'osteoclastogenesi legandosi ai recettori RANK presenti sull'osteoclasto

Denosumab = anticorpo monoclonale umano (IgG2) diretto contro il RANKL, al quale si lega con elevata affinità e bloccandone l'attività di stimolo sugli osteoclasti



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.

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.

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.

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)
- 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.

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.
La ricerca clinica in questo ambito ha permesso di identificare trattamenti sempre più efficaci e di personalizzare le strategie terapeutiche. Le terapie sono 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, 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 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.

GRUPPI MULTIDISCIPLINARI "CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO"

È necessaria la presenza di Gruppi Multidisciplinari per la discussione relative alla gestione terapeutica delle donne con carcinoma mammario metastatico.
Tali Gruppi sono ancora poco diffusi nel territorio nazionale, ma è necessaria la loro attivazione all'interno delle vaie strutture oncologiche per poter offrire i migliori trattamenti e la migliore assistenza a queste pazienti, che molto spesso hanno bisogno di trattamenti integrati (radioterapia, terapia medica, terapia analgesica, trattamento dei sintomi, sostegno psicologico, ecc).
All'interno di questi Gruppi è presente il Case Manager, una figura infermieristica importante per aiutare le pazienti nel loro percorso di cura.

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 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. Questa figura deve essere sempre più presente nelle strutture oncologiche.

Queste le attività svolte dall'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.

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

Nelle strutture in cui il Case Manager è presente, 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.
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.

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.

DA DOVE DERIVANO QUESTE INFORMAZIONI?

Linee Guida AIOM 2021- Le neoplasie della mammella
www.aiom.it

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.

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

Gennari A, André F, Barrios CH, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee: **ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer.** Annals of Oncology 2021. doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019.

ROPI

RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

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