



RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

# CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2-POSITIVO: QUALI NOVITÀ NEL 2022?

INFORMAZIONI  
PER PAZIENTI,  
CAREGIVER,  
CITTADINI

Luglio 2023  
4<sup>a</sup> edizione



# **CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2-POSITIVO: QUALI NOVITÀ NEL 2022?**

## **INFORMAZIONI PER PAZIENTI, CAREGIVER, CITTADINI**

A cura di:

***Stefania Gori***

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

***Carlotta Mantoan***

Dirigente delle Professioni Sanitarie - Ospedale Fracastoro - San Bonifacio  
Azienda ULSS9 Scaligera, Verona

***Federica Miglietta***

Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova

# SOMMARIO

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>4</b>
<b>TUMORE DELLA MAMMELLA METASTATICO HER2-positivo”: COSA SIGNIFICA?</b>	<b>4</b>
<b>IN QUALI ORGANI SI POSSONO LOCALIZZARE LE METASTASI?</b>	<b>5</b>
<b>A QUALI SINTOMI DEVO FARE ATTENZIONE?</b>	<b>6</b>
<b>PERCHÈ FARE UNA BIOPSIA DELLE METASTASI?</b>	<b>7</b>
<b>L’ESAME ISTOLOGICO DELLE METASTASI: QUALI INFORMAZIONI PUÒ DARE?</b>	<b>7</b>
<b>QUALI SONO GLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO?</b>	<b>11</b>
Ritardare la progressione di malattia.	<b>11</b>
Aumentare la sopravvivenza.	<b>11</b>
Migliorare la qualità di vita	<b>12</b>
<b>QUALI TRATTAMENTI ANTITUMORALI MI POTRANNO ESSERE PRESCRITTI?</b>	<b>12</b>
<b>A - TERAPIA CON FARMACI ANTITUMORALI (TERAPIA SISTEMICA)</b>	<b>12</b>
1 - Terapia biologica con farmaci anti-HER2	<b>12</b>
2 - Chemioterapia (in associazione a terapia anti-HER2)	<b>17</b>
3 - Ormonoterapia associata a agente anti-HER2	<b>18</b>
4 - Farmaci antitumorali valutati in studi clinici	<b>19</b>
<b>B - TERAPIA IN PRESENZA DI METASTASI OSSEE</b>	<b>19</b>
<b>C - TERAPIE LOCALI</b>	<b>20</b>
Chirurgia	<b>20</b>
Radioterapia	<b>20</b>
<b>D - LA MALATTIA OLIGOMETASTATICA</b>	<b>21</b>
<b>E - TRATTAMENTO IN PRESENZA DI METASTASI CEREBRALI</b>	<b>21</b>
<b>QUALI RISULTATI POSSO OTTENERE DAI TRATTAMENTI?</b>	<b>23</b>
<b>POSSO CONTINUARE A CONDURRE LA MIA VITA?</b>	<b>24</b>
<b>COSA DEVO DECIDERE? QUALE TERAPIA SCEGLIERE?</b>	<b>25</b>
<b>L’INFERMIERE “CASE MANAGER”: quali sono le sue funzioni? Quando posso contattarlo?</b>	<b>25</b>
<b>COSA SONO LE CURE PALLIATIVE E GLI HOSPICE?</b>	<b>27</b>

## 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 TRIPLIO NEGATIVO in fase metastatica.

## TUMORE DELLA MAMMELLA METASTATICO HER2-POSITIVO: 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” (ricidiva 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 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 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 tu-



more 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.

**HER2-POSITIVO** = nel caso del carcinoma mammario questo termine identifica differenti tipi biologici di carcinomi, che hanno come caratteristica comune quella di presentare una iperespressione del recettore HER2 oppure una amplificazione del gene c-erb-B2. Esso può inoltre presentare positività oppure negatività dei recettori ormonali (per l'estrogeno e/o per il progesterone).

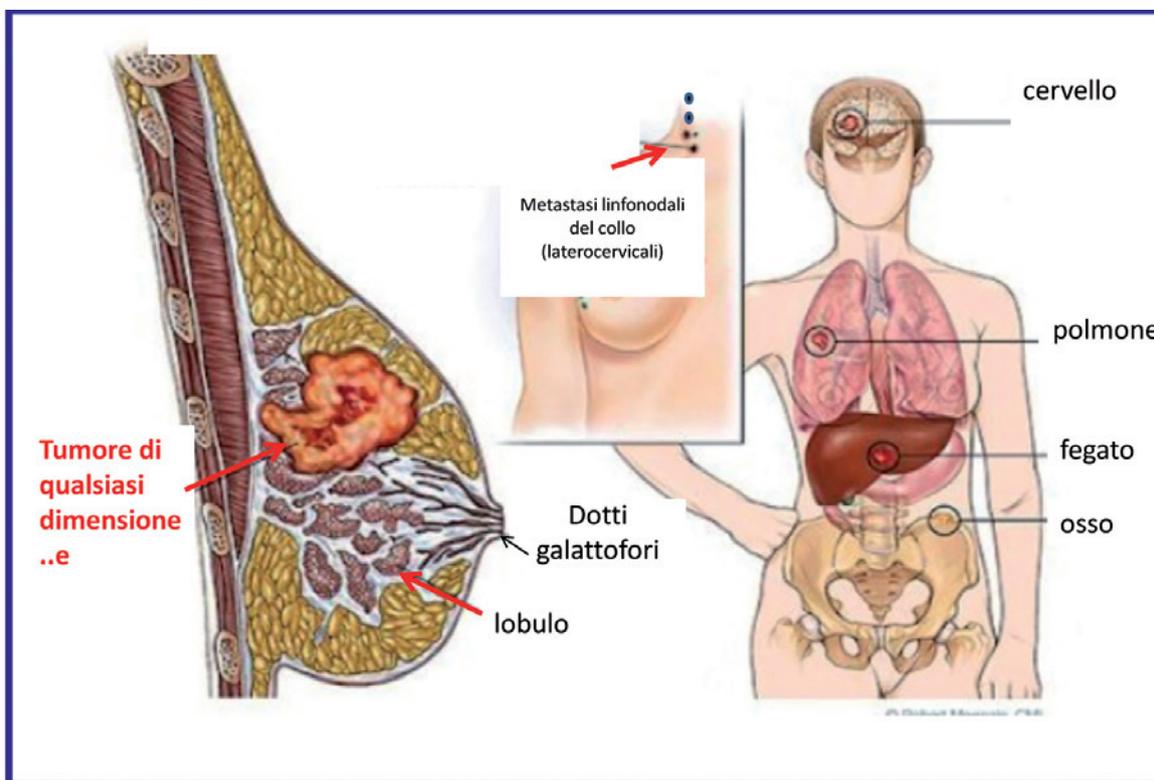
**I tumori HER2-positivi rappresentano circa il 15% di tutti i tumori della mammella.**

**Poiché in Italia vivono circa 37.000 donne con carcinoma mammario metastatico** (Crocetti E. et al, TUMORI 2018), **si stima che siano vive in Italia circa 4.500 donne con un carcinoma mammario metastatico HER2-positivo.**

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, soprattutto in questo sottogruppo di tumori mammari.

## IN QUALI ORGANI SI POSSONO LOCALIZZARE LE METASTASI?

Gli organi dove più frequentemente possono essere riscontrate le metastasi nel caso di carcinoma mammario HER2-positivo sono il



*Carcinoma mammario metastatico (IV stadio)*

fegato, 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.

## 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.

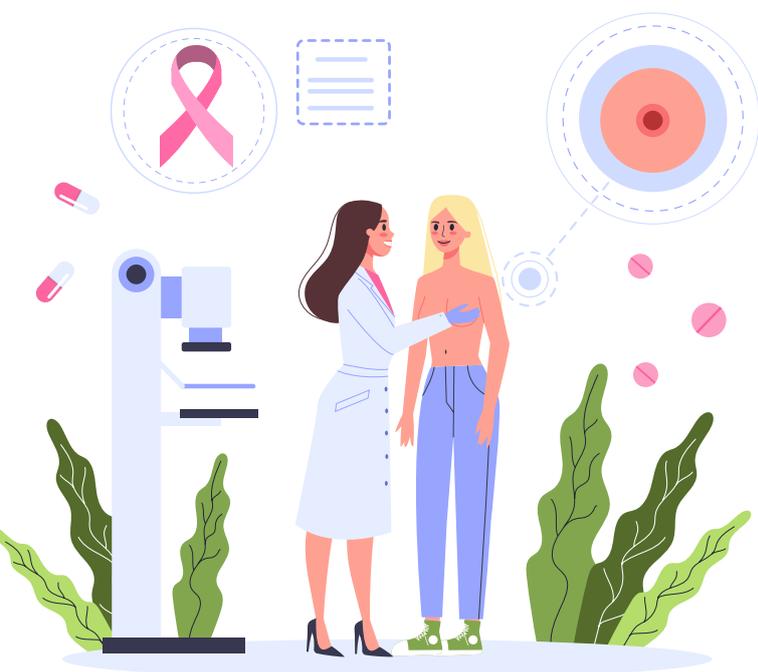
I disturbi a cui fare attenzione, perché possono rivelare la ricomparsa della malattia oppure la progressione della malattia in altri organi sono:

- 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:

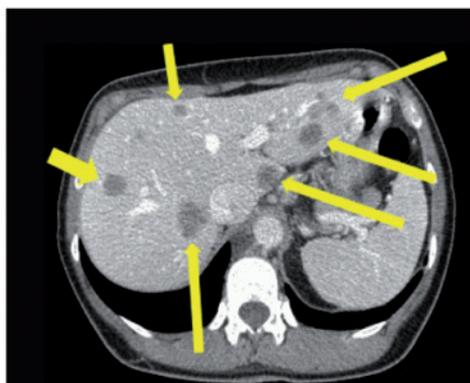
- Esami del sangue (e in alcuni casi i marcatori tumorali)
- Scintigrafia ossea dello scheletro (con eventuali radiografie mirate delle ossa)
- Risonanza magnetica nucleare della colonna vertebrale, del bacino o dell’encefalo
- Tomografia computerizzata (TC) di specifici distretti (torace, addome-pelvi, cranio) o di 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).



*Metastasi epatiche*



**Immagine ecografica**



**Immagine TC**

**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 Patolo-

gica per essere analizzato.

Nel referto anatomico-patologico vengono riportate informazioni derivanti dall'esame effettuato dall'Anatomico-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 anatomico-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). Per una più dettagliata trattazione degli istotipi rari del tumore della mammella, fare riferimento al Quaderno ROPI "Carcinoma mammario ad istotipi rari".

**• 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.



mina l'aumento della proliferazione cellulare. 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 predicono la 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 mammarici che esprimono i recettori ormonali per gli estrogeni e/o per il progesterone in almeno l'1% delle cellule tumorali.

Il carcinoma mammario HER2-positivo può presentare sia positività che negatività dei recettori ormonali.

• **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.

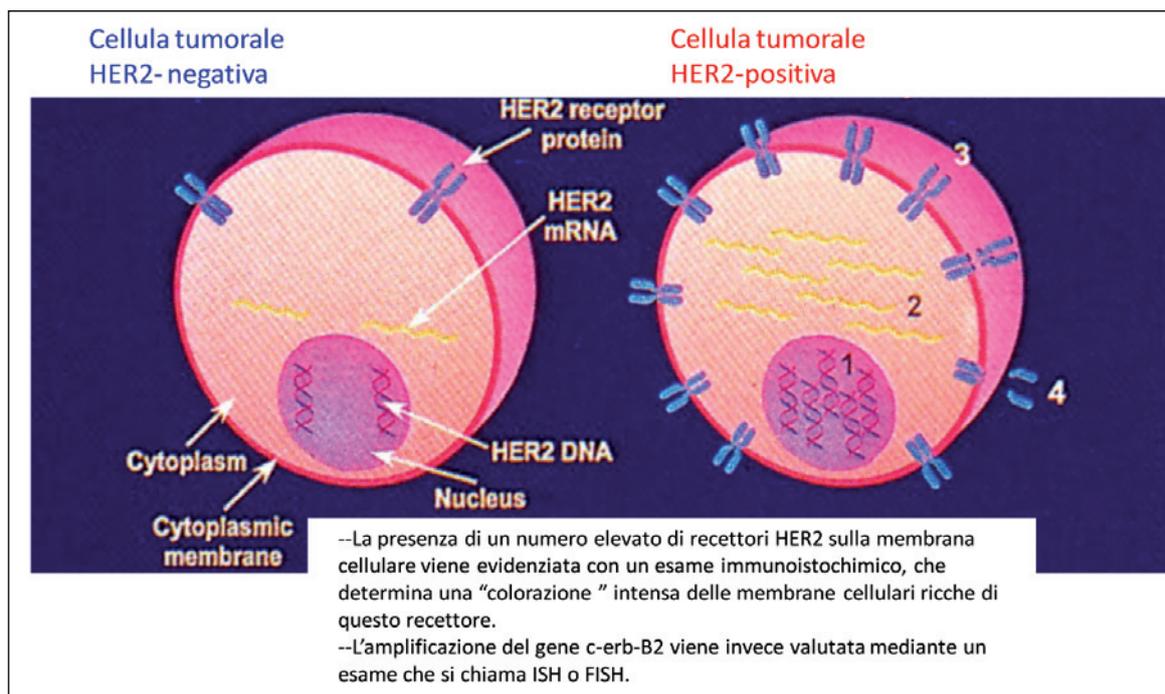
In circa il 15% dei carcinomi invasivi mammarici

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.

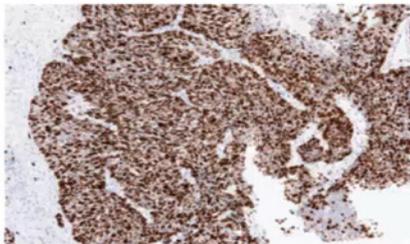
La presenza di recettori HER2 sulla membrana cellulare tumorale viene evidenziata con una colorazione immuno-istochimica che determina una colorazione che viene graduata, a seconda della "ricchezza" di recettore HER2 presente, come 0 (test negativo), 1+ (test negativo), 2+ (test dubbio) oppure 3+ (test 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'immunostochimica.**

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



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.*

• **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).

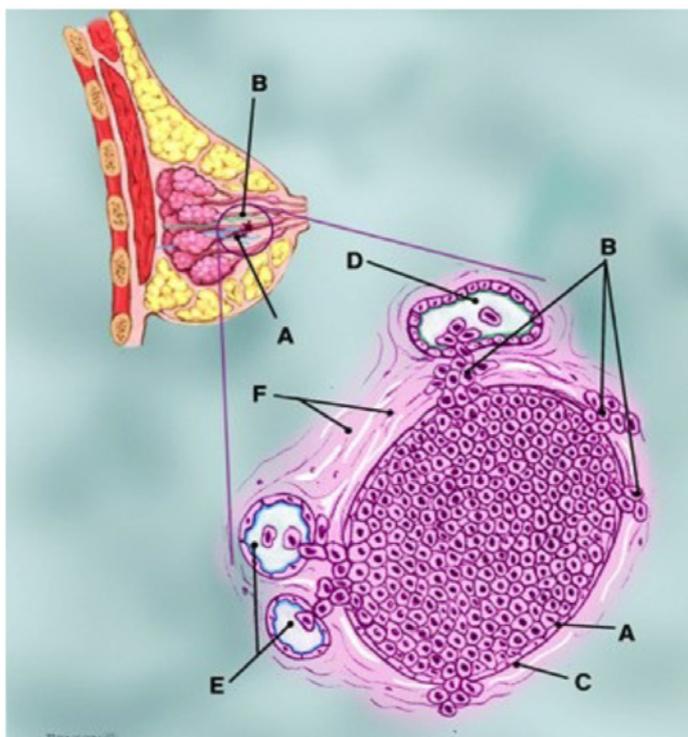
MIB-1 è un anticorpo monoclonale che identi-

fica 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 anatomico-patologico con la sigla Ki-67 o MIB-1.

• **INVASIONE VASCOLARE**

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

**Carcinoma duttale infiltrante con invasione vascolare**



A= vasi venosi

B= vasi linfatici

A= cellule duttali

B= cellule tumorali che attraversano la membrana basale

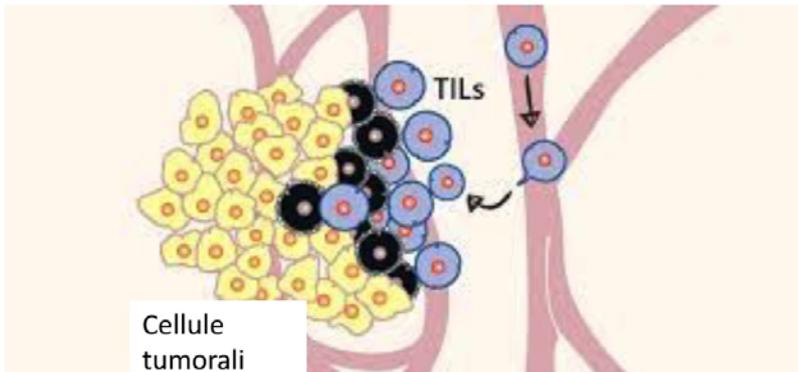
C= membrana basale interrotta

D= cellule neoplastiche dentro un vaso linfatico

**E= cellule tumorali dentro un vaso venoso**

F= tessuto mammario normale

**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.

• **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 (che quindi non esprimono né i recettori ormonali né HER2), e nei tumori HER2-positivi, specialmente in caso di malattia in stadio iniziale.

**QUALI SONO GLI OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO?**

I trattamenti per il tumore alla mammella avanzata 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. Il cardine del trattamento del carcinoma mammario HER2+ è rappresentato dalla terapia a bersaglio molecolare anti-HER2, che quindi è diretta specificatamente contro le cellule che overesprimono il recettore HER2. Essa viene tipicamente associata alla chemioterapia e, in alcune fasi della malattia e solo in presenza di positività dei recettori ormonali, il trattamento anti-HER2 può essere associato alla terapia ormonale.

**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 CON FARMACI ANTITUMORALI (TERAPIA SISTEMICA)

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

I trattamenti normalmente adottati per il trattamento del carcinoma mammario HER2+ comprendono diverse strategie, spesso combinate tra loro, che includono:

- **Terapia biologica con farmaci anti-HER2: rappresenta il cardine della terapia per il tumore della mammella HER2+ avanzato**, e viene generalmente utilizzata in tutte le linee di trattamento per malattia avanzata. HER2 rappresenta un recettore che quando iperespresso svolge una funzione cruciale per la crescita e la sopravvivenza della cellula tumorale. Sfruttando quindi il fatto che la cellula è dipendente proprio dall'iperpressione di questo recettore per sopravvivere e replicarsi, sono stati sviluppati dei farmaci che agiscono selettivamente contro questo recettore, bloccandolo secondo diversi meccanismi. Questo approccio prende il nome di terapia a bersaglio molecolare, in quanto è specificatamente diretta contro il bersaglio HER2.

- **Chemioterapia:** ASSOCIATA o CONIUGATA a farmaci anti-HER2
- **Terapia ormonale:** generalmente ASSOCIATA ai farmaci anti-HER2
- Possono inoltre essere proposti farmaci valutati all'interno di studi clinici.

### 1 - TERAPIA BIOLOGICA CON FARMACI ANTI-HER2

Esistono diverse classi di farmaci anti-HER2:

#### ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-HER2

Gli anticorpi monoclonali anti-HER2 sono molecole in grado di riconoscere selettivamente e colpire in modo specifico le cellule tumorali che overesprimono HER2. Legandosi alla porzione extracellulare di HER2 (quindi alla porzione del recettore HER2 situata sulla superficie esterna della cellula tumorale) determinano due tipi di effetti:

- effetto anti-proliferativo mediato dal blocco del recettore HER2 e della sua capacità di legarsi ad altri recettori (dimerizzazione)
- attivazione della risposta immunitaria anti-tumorale, infatti, comportandosi come gli anticorpi che generalmente ci proteggono dalle infezioni, inducono la cosiddetta citotossicità cellulare anti-corpo mediata.

Gli anticorpi monoclonali anti-HER2 maggiormente utilizzati nel trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio avanzato sono:

- Trastuzumab
- Pertuzumab (associato a Trastuzumab)

Essi vengono somministrati 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



ambulatorio/day hospital oncologico. **Gli anticorpi monoclonali anti-HER2 (trastuzumab, Pertuzumab) sono tipicamente ASSOCIATI alla chemioterapia.** Tuttavia, se il paziente presenta una buona risposta dopo un periodo di trattamento con anticorpi-monoclonali anti-HER2 + chemioterapia, è possibile valutare la sospensione della chemioterapia proseguendo con la sola terapia biologica. Tale strategia prende il nome di **TERAPIA DI MANTENIMENTO**. In questo contesto è anche possibile valutare l'associazione della terapia anti-HER2 con la terapia ormonale qualora la neoplasia esprima anche i recettori ormonali, come dettagliato successivamente.

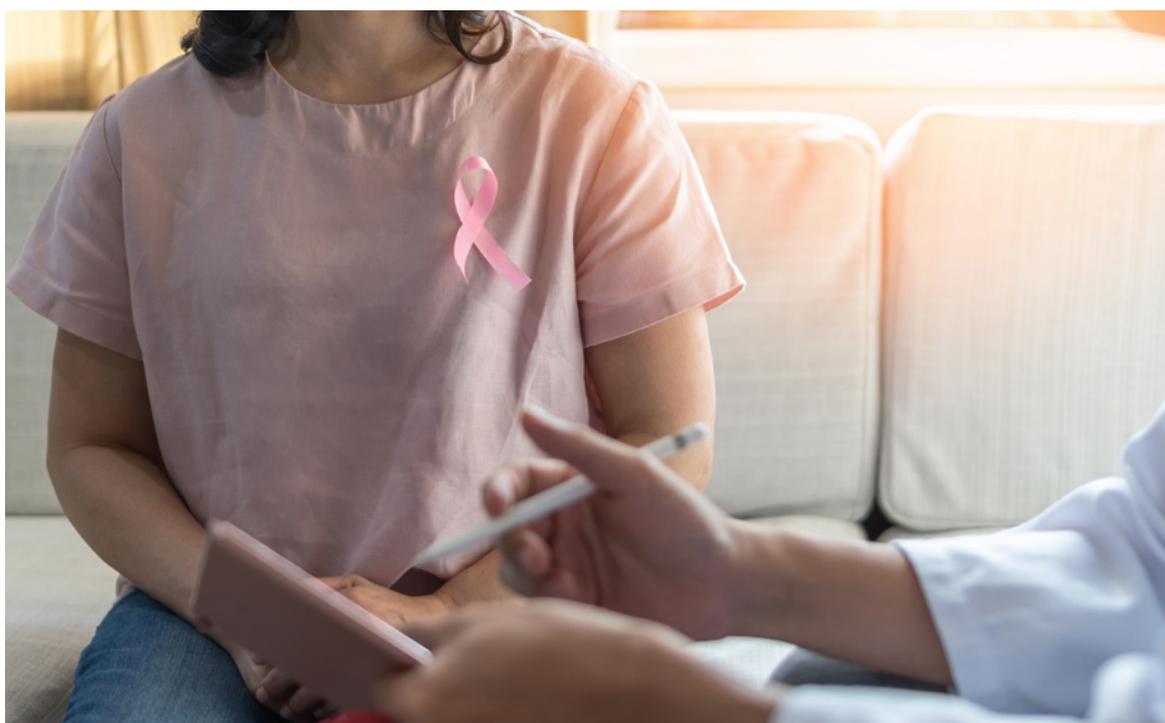
Generalmente **il trattamento con TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB** (il cosiddetto “doppio-blocco” anti-HER2) **in associazione a chemioterapia**, ed in particolare ad agenti “taxani”, come docetaxel o paclitaxel, **rappresenta la terapia standard di prima linea**, ossia la terapia di scelta da somministrare in prima battuta alla diagnosi di neoplasia HER2-positiva in stadio avanzato, fatta eccezione per il sottogruppo di pazienti che sviluppano una

ricidiva di malattia in corso o entro 12 mesi dal termine del trattamento adiuvante con Trastuzumab (ossia dopo l'intervento chirurgico per la malattia in stadio iniziale). Infatti, in questa situazione, il trattamento standard è rappresentato da TDM1, come dettagliato successivamente.

**Trastuzumab può inoltre essere somministrato in associazione a:**

- **TUCATINIB (vedi successivamente) + chemioterapia, in linee successive alla prima** (cioè in pazienti già trattate per la malattia metastatica)
- **LAPATINIB (vedi successivamente), come trattamento della malattia avanzata in linee terapeutiche successive** (cioè in pazienti già trattate per la malattia metastatica)
- **Agenti chemioterapici diversi da quelli somministrati in linee precedenti come trattamento in linee terapeutiche successive.**

Uno dei principali effetti avversi di trastuzumab è rappresentato dalla disfunzione cardiaca sintomatica o asintomatica. Per questo motivo, tutti i pazienti candidati a terapia a base di Trastuzumab devono essere sottoposti alla va-



lutazione dello stato cardiaco, comprendente anamnesi, esame fisico ed ecocardiogramma (ecografia del cuore), che permette di misurare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (capacità del ventricolo sinistro di pompare adeguatamente il sangue).

Similmente al trastuzumab, anche pertuzumab si associa ad aumentato rischio di disfunzione ventricolare sinistra; inoltre esso può associarsi a reazioni allergiche/di ipersensibilità, pertanto tutti i pazienti vengono sottoposti ad osservazione in corso di infusione di pertuzumab. Infine, esso può determinare diarrea, soprattutto quando somministrato in concomitanza a chemioterapia a base di taxani.

### **INIBITORI TIROSIN-CHINASICI ANTI-HER2**

I farmaci inibitori tirosinchinasi sono piccole molecole che si legano alla porzione intracellulare del recettore HER2 (quindi su una porzione del recettore situata all'interno della cellula tumorale). Legandosi a questo enzima, questi farmaci inibiscono i meccanismi di trasferimento del segnale innescati dal recettore HER2, inibendo così la proliferazione delle cellule tumorali e la loro sopravvivenza. Gli inibitori della tirosinchinasi del recettore HER2 vengono somministrati per via orale sotto forma di pillole o capsule. I farmaci di questa classe utilizzati nel trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio avanzato sono:

- Lapatinib
- Tucatinib

#### **LAPATINIB**

Il Lapatinib inibisce la tirosinchinasi del recettore HER2 e del recettore HER1 (EGFR).

**Lapatinib in associazione a chemioterapia orale** (es. capecitabina) **oppure in associazione a trastuzumab** rappresenta un tipo di trattamento utilizzato dalla terza linea di terapia in poi. I principali effetti collaterali associati all'utilizzo di lapatinib sono: tossicità cardiaca (simile a trastuzumab); tossicità polmonare pre-



valentemente in termini di polmoniti interstiziali (cioè che colpiscono il tessuto connettivo che riveste gli alveoli polmonari); tossicità epatica che tipicamente è asintomatica e si manifesta con rialzo degli indici di funzionalità del fegato (transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina); diarrea; tossicità cutanea sottoforma di rash.

#### **TUCATINIB**

TUCATINIB è un potente inibitore della tirosinchinasi di HER2 e di HER3.

**TUCATINIB in associazione a TRASTUZUMAB e chemioterapia orale** (capecitabina) rappresenta una strategia di trattamento che si è dimostrata efficace in pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio avanzato trattate con almeno due precedenti linee di terapia anti-HER2.

Tale trattamento è rimborsato da parte del Servizio Sanitario Nazionale italiano. I principali effetti collaterali associati all'utilizzo di tucatinib sono: tossicità epatica che tipicamente è asintomatica e si manifesta con rialzo degli indici di funzionalità del fegato (transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina) e diarrea.

### **ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-HER2 FARMACO-CONIUGATI (ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-HER2 CONIUGATI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI)**

Gli anticorpi monoclonali coniugati alla chemioterapia sfruttano la capacità dell'anticorpo monoclonale (Trastuzumab) di legarsi selettivamente

vamente alle cellule che esprimono sulla loro superficie cellulare il recettore HER2. Una volta internalizzati (entrati all'interno della cellula tumorale), nei lisosomi vengono sottoposti al rilascio del farmaco chemioterapico che potrà espletare l'attività citotossica all'interno delle cellule che esprimono HER2 che verranno danneggiate e avviate a morte cellulare.

Questo permette, da un lato, di ottenere un effetto selettivo nei confronti delle cellule tumorali di carcinoma mammario che esprimono HER2, dall'altro di limitare molto le tossicità sistemiche tipicamente associate alla chemioterapia (quindi a carico di tutti gli organi o tessuti che si sviluppano rapidamente, quali midollo osseo, dove vengono prodotte le cellule del sangue come i globuli bianchi, globuli rossi e piastrine, mucosa gastrointestinale e cellule dei bulbi piliferi).

### TDM1

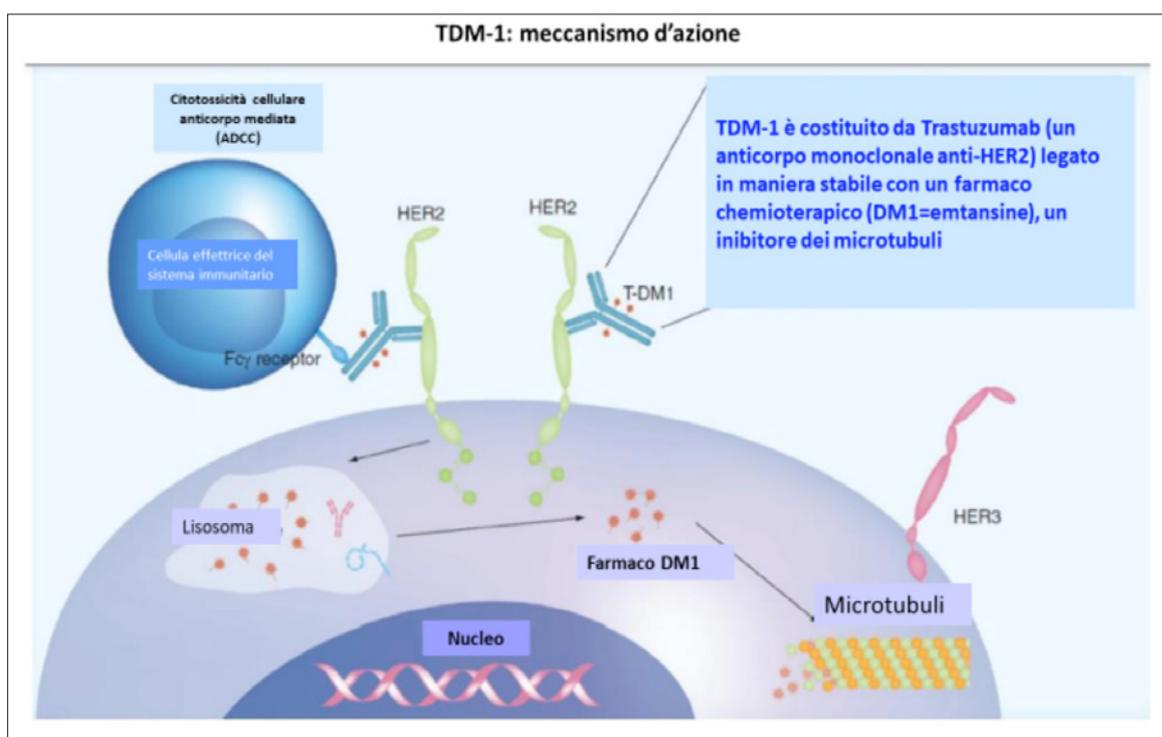
Il primo anticorpo monoclonale farmaco-coniugato anti-HER2 entrato nella pratica clinica è stato il **TDM1 (Trastuzumab-emtansina)**. Il TDM1 rappresenta il trattamento standard:

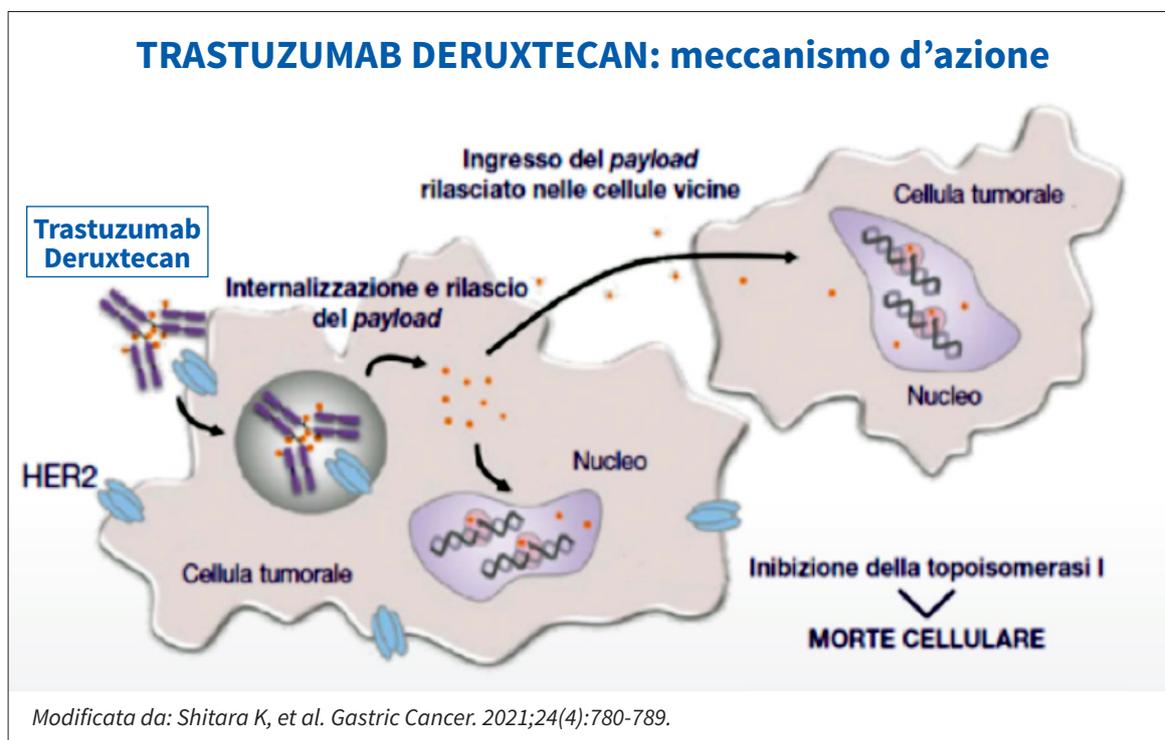
- di seconda linea nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2-positivo dopo progressione alla terapia con trastuzumab + pertuzumab + chemioterapia di prima linea oppure
- di prima linea in pazienti che sviluppano una recidiva di malattia precocemente (entro 6 mesi) rispetto al termine del trattamento adiuvante (il trattamento somministrato dopo l'intervento chirurgico a scopo precauzionale).

IL TDM1 ha dimostrato di determinare un prolungamento significativo dal punto di vista statistico e clinico della sopravvivenza libera da progressione di malattia e la sopravvivenza globale rispetto alla terapia standard (lapatinib e capecitabina) in uno studio clinico randomizzato di fase III ( studio EMILIA), con minor incidenza di effetti collaterali e basso tasso di alopecia completa (grado 3).

### TRASTUZUMAB-DERUXTECAN

Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi anticorpi monoclonali farmaco-coniugati an-





ti-HER2 più potenti rispetto a TDM1, come il trastuzumab-deruxtecan.

Il Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) è più potente del TDM1 perché ogni molecola di Trastuzumab è legata a più (fino a 8) molecole di farmaco antitumorale (in questo caso, il deruxtecan un potente inibitore dell'enzima topoisomerasi 1).

Il meccanismo d'azione del T-DXd è peculiare.

Il farmaco, tramite il Trastuzumab, si lega al recettore HER2 presente sulla membrana cellulare tumorale.

Il T-DXd viene poi internalizzato (spostato cioè all'interno del citoplasma della cellula tumorale) e, una volta entrato all'interno dei lisosomi, viene "rotto" il legame esistente tra trastuzumab e deruxtecan.

In questo modo, il farmaco antitumorale deruxtecan, libero, si va a legare all'enzima topoisomerasi 1 e va a bloccare la replicazione cellulare, con conseguente morte della cellula tumorale.

Inoltre, il deruxtecan rilasciato dalle cellule tu-

morali morte nello spazio intercellulare, può passare attraverso le membrane cellulari permeabili delle cellule tumorali vicine e determinarne la morte (cosiddetto effetto bystander).

Trastuzumab Deruxtecan ha ottenuto risultati significativi nel tumore della mammella HER2+ in 2 studi registrativi.

Il primo è lo studio clinico DESTINY-Breast 01, di fase 2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo, in cui sono state trattate 184 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, non resecabile e/o metastatico, risultate intolleranti o resistenti al trattamento con T-DM1. Le pazienti hanno ricevuto Trastuzumab-deruxtecan per via endovenosa ogni tre settimane. Il tasso di risposta complessivo è stato del 60% che riflette la percentuale di pazienti nelle quali si è registrata una riduzione delle dimensioni delle masse tumorali o scomparsa di malattia, con una durata mediana della risposta di 14,8 mesi.

Il secondo studio, presentato nell'ambito di un congresso internazionale (ESMO 2021) è

lo studio randomizzato Destiny-Breast-03, di fase 3 che ha confrontato Trastuzumab-derux-tecan con il T-DM1 in 524 pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, precedentemente trattate con Trastuzumab e taxano nel setting di malattia avanzata (comprese pazienti con metastasi cerebrali stabili e trattate) o ricadute precocemente da una terapia adiuvante (entro i 6 mesi dal trattamento con trastuzumab e taxani). (Cortes et al. 2022) L'analisi primaria dello studio ha evidenziato una netta superiorità del Trastuzumab-Deruxtecan rispetto a T-DM1 come trattamento di seconda linea (o di prima linea in pazienti con recidiva di malattia precoce rispetto al termine del trattamento adiuvante) in termini di PFS (sopravvivenza libera da progressione di malattia) con una riduzione del rischio di progressione del 72% rispetto al braccio di controllo (HR=0.28). L'evento avverso cui prestare particolare attenzione in corso di trattamento con questo nuovo anticorpo monoclonale farmaco-coniugato è rappresentato dalla polmonite interstiziale (10,5%) che rappresenta una forma infiammatoria polmonare che colpisce il tessuto connettivo che riveste gli alveoli polmonari. In particolare, il medico dovrà sensibilizzare il paziente a riportare prontamente eventuali sintomi suggestivi di questo effetto collaterale, come tosse, febbre o difficoltà respiratoria. Talvolta, la polmonite interstiziale viene riscontrata dal punto di vista radiologico in pazienti asintomatici (che quindi non presentano i sintomi sopracitati) che eseguono una TAC allo scopo di rivalutare la malattia e la sua risposta al trattamento.

Grazie ai risultati dello studio registrativo Destiny-Breast-03, Trastuzumab -Deruxtecan ha ottenuto estensione di indicazione da parte di EMA a luglio 2022 per pazienti con tumore metastatico o avanzato HER2 positivo che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2. Il Trastuzumab deruxtecan

è disponibile e rimborsato da SSN in Italia da luglio 2023 (Gazzetta Ufficiale 3-7-2023 n 153) con la seguente indicazione:

pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che abbiano ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti HER2 nel setting metastatico oppure che hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione.

### 2 - CHEMIOTERAPIA (IN ASSOCIAZIONE A TERAPIA ANTI-HER2)

Come già discusso, i farmaci chemioterapici antitumorali possono essere somministrati in ASSOCIAZIONE ai farmaci anti-HER2 oppure essere CONIUGATI ai farmaci anti-HER2 (leggere paragrafo anticorpi anti-HER2 coniugati a farmaci chemioterapici antitumorali).

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).

- 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 (ad esempio: capecitabina o vinorelbina)
- 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 ambulatorio/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

### 3 - ORMOTERAPIA IN ASSOCIAZIONE A TERAPIA ANTI-HER2

In pazienti che presentano sia l'overespressione di HER2, sia la positività dei recettori ormonali (per estrogeno e/o per progesterone; ER o PgR), è possibile combinare due strategie di trattamento: la terapia biologica anti-HER2 con la terapia ormonale.

Infatti, nonostante la iperespressione di HER2 rappresenti il meccanismo chiave che guida lo sviluppo e la progressione del carcinoma mammario HER2+, la co-espressione anche dei recettori ormonali può contribuire a questo processo.

Per questo motivo, nonostante generalmente la principale strategia associata alla

terapia biologica anti-HER2 è, come già detto, la chemioterapia, anche nel sottogruppo di carcinomi mammari HER2+ che presentano positività dei recettori ormonali, esistono alcuni scenari in cui il trattamento anti-HER2 può essere associato alla terapia ormonale.

L'ormonoterapia, o terapia ormonale, consiste nella somministrazione

di farmaci in grado di interferire con l'attività e la produzione degli estrogeni e progesterone, gli ormoni ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno due terzi dei tumori mammari. L'ormonoterapia è efficace e quindi viene prescritta soltanto nelle pazienti con tumori mammari definiti ormono-dipendenti per la presenza di recettori per l'estrogeno e/o il progesterone sulla superficie delle cellule tumorali.

Situazioni cliniche in cui viene generalmente considerato un trattamento di associazione tra terapia anti-HER2 + ormonoterapia:

- pazienti con carcinoma mammario avanzato a recettori ormonali positivi/HER2-negativo trattati con chemioterapia + terapia anti-HER2, che presentano una buona risposta a tale trattamento: in questi pazienti è possibile valutare di proseguire la terapia sistemica sospendendo la chemioterapia e avviando la terapia ormonale in associazione alla terapia anti-HER2, come strategia di MANTENIMENTO, normalmente proseguita fino alla eventuale successiva progressione o insorgenza di effetti collaterali che ne controindicano la prosecuzione.
- pazienti con carcinoma mammario avanzato a recettori ormonali positivi/HER2-negativo per i quali sussistono CONTROINDICAZIONI all'utilizzo della chemioterapia.

Esistono tre tipologie di farmaci ormonali:

- **tamoxifene:** appartiene alla classe degli antiestrogeni e agisce impedendo che gli estrogeni leghino il loro recettore nelle cellule tumorali e ne stimolino la crescita. Il farmaco si assume per bocca tutti i giorni all'incirca alla stessa ora.
- **inibitori dell'aromatasi:** impediscono la conversione degli androgeni in estrogeni, riducendo di conseguenza la quantità di



ormoni in circolo che possono stimolare la crescita di eventuali cellule tumorali. Questi farmaci sono riservati alle donne in post-menopausa, quando la produzione di estrogeni non avviene più da parte delle ovaie ma a livello dei tessuti periferici attraverso l'enzima aromatasi. I farmaci che inibiscono l'enzima aromatasi a livello dei tessuti periferici determinano una netta riduzione dei valori ematici di estrogeni, che quindi non possono più stimolare la proliferazione delle eventuali cellule tumorali occulte presenti nell'organismo della donna dopo la chirurgia. I farmaci inibitori dell'aromatasi vengono assunti per bocca tutti i giorni, ogni 24 ore e all'incirca alla stessa ora del giorno.

- **LHRH analoghi:** sostanze che inibiscono la produzione degli estrogeni da parte delle ovaie con conseguente blocco reversibile del ciclo mestruale e ottenimento di una menopausa temporanea. Vengono pertanto usati nelle donne in età pre-menopausale. La prima somministrazione, per via sottocutanea o intramuscolare a seconda del tipo di farmaco, deve avvenire il primo giorno delle mestruazioni e le successive devono avvenire puntualmente ogni 28 giorni o 12 settimane a seconda che la formulazione sia mensile o trimestrale.

Gli estrogeni vengono sintetizzati nelle donne in premenopausa a livello delle ovaie (sotto lo stimolo di FSH e LH) mentre nelle donne in postmenopausa gli estrogeni vengono sintetizzati nei tessuti periferici (per esempio, nel tessuto adiposo). Sulla base delle caratteristiche della malattia, dello stato menopausale della paziente e delle sue condizioni generali e patologie associate, tamoxifene e inibitori dell'aromatasi possono essere usati da soli o in sequenza; mentre gli LHRH analoghi possono essere usati, nelle donne in premenopausa, in combinazione con tamoxifene o con inibitori

dell'aromatasi per determinare uno stato di menopausa farmacologica.

#### 4 - 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.

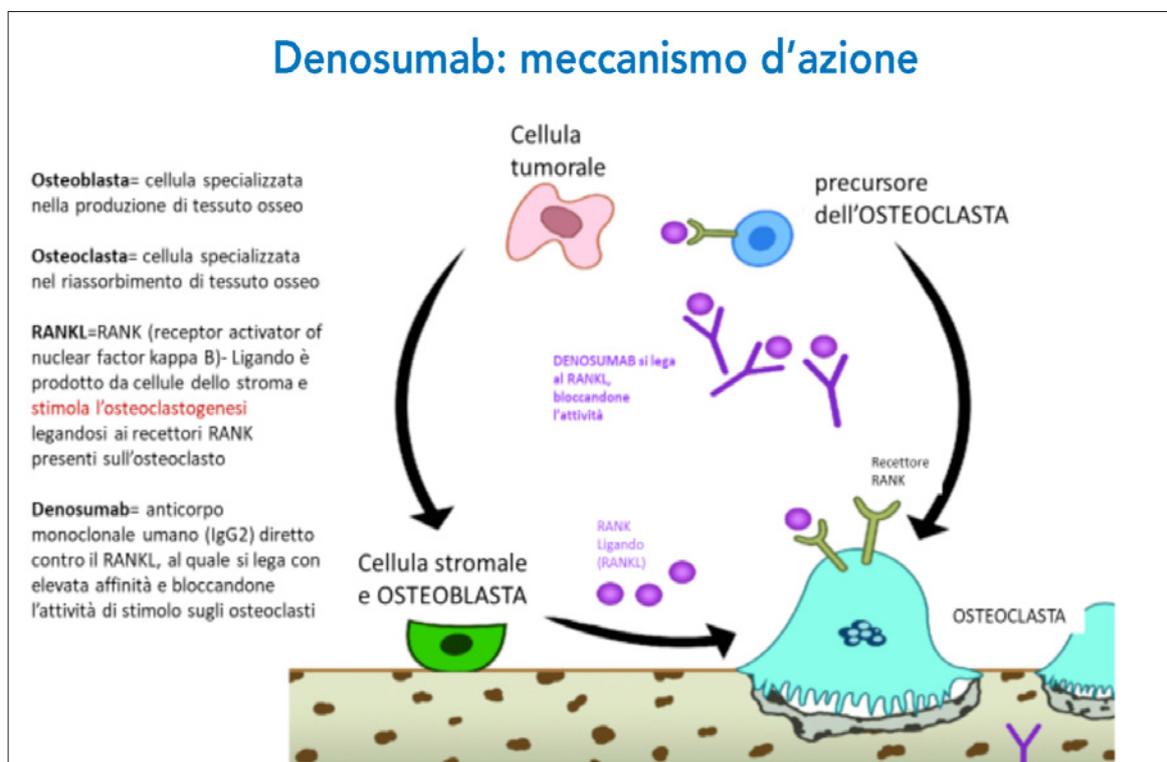
In Italia ogni studio clinico deve essere approvato e monitorato da un Comitato Etico che assicuri che i rischi per il paziente siano ridotti al minimo.

**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 frequente sede metastatica nelle pazienti con tumore della mammella. Risulta pertanto necessario prevenire o ridurre le possibili complicanze legate a tali metastasi, per au-



mentare 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, 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.

### C - TERAPIE LOCALI

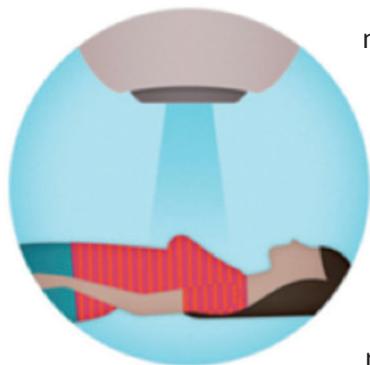
Talvolta, anche nel tumore in fase avanzata possono essere impiegate terapie locali che, a differenza di quelle sistemiche, non coinvolgono tutto l'organismo. I trattamenti locali sono principalmente di due tipi: la chirurgia e la radioterapia.

#### 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. In casi selezionati (per esempio nel caso di lesione metastatica unica) può avere finalità curative.

#### RADIOTERAPIA

La radioterapia si avvale di radiazioni ad alta energia per uccidere le cellule del carcinoma



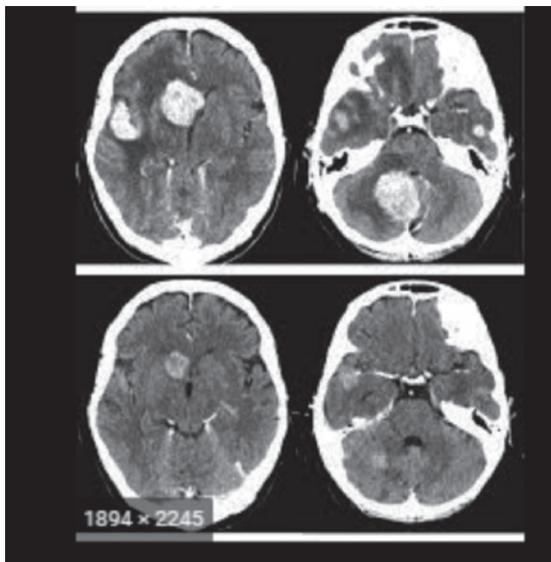
mammario in una particolare area del corpo. Nel tumore della mammella avanzato la radioterapia può ridurre le dimensioni delle metastasi e migliorare il controllo della propagazione locale del tumore. Le radiazioni possono aiutare a diminuire il dolore, migliorare la respirazione, alleviare la pressione 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 ( $\leq 5$  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.

#### **E - TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI**

Il carcinoma della mammella rappresenta la seconda neoplasia più frequentemente associata al rischio di sviluppare metastasi cerebrali. L'entità di tale rischio è tuttavia sottotipo-dipendente, con il sottotipo HER2-positivo (soprattutto il sottogruppo a recettori ormonali negativi) e il sottotipo triplo-negativo che risultano essere associati a tassi maggiori di metastatizzazione encefalica rispetto al carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo. Nel carcinoma



*Immagini di metastasi cerebrali alla Risonanza magnetica*

mammario HER2+, lo sviluppo di metastasi cerebrali coinvolge circa il 25-50% delle pazienti affette da malattia in stadio avanzato. Questo fenomeno è multifattoriale (causato cioè da molteplici fattori contribuenti) e negli ultimi anni è diventato via via più evidente come, se da un lato l'introduzione del primo agente anti-HER2 (trastuzumab) nell'ambito del trattamento della malattia in stadio iniziale abbia permesso di migliorare in modo sostanziale i tassi di sopravvivenza, dall'altro, la sua ridotta capacità di penetrare la barriera emato-encefalica (ossia quella struttura interposta tra il circolo sanguigno e il cervello che regola selettivamente il passaggio di sostanze chimiche al fine di proteggere il sistema nervoso da avvelenamenti ed intossicazioni) non permetta di ottenere una protezione altrettanto elevata dallo sviluppo di metastasi proprio a livello cerebrale. Nonostante non ci sia un consenso univoco sul miglior trattamento delle metastasi cerebrali, esso include generalmente la combinazione di terapie locali (chirurgia, radioterapia panencefalica o radiochirurgia stereotassica) e terapie antitumorali sistemiche.

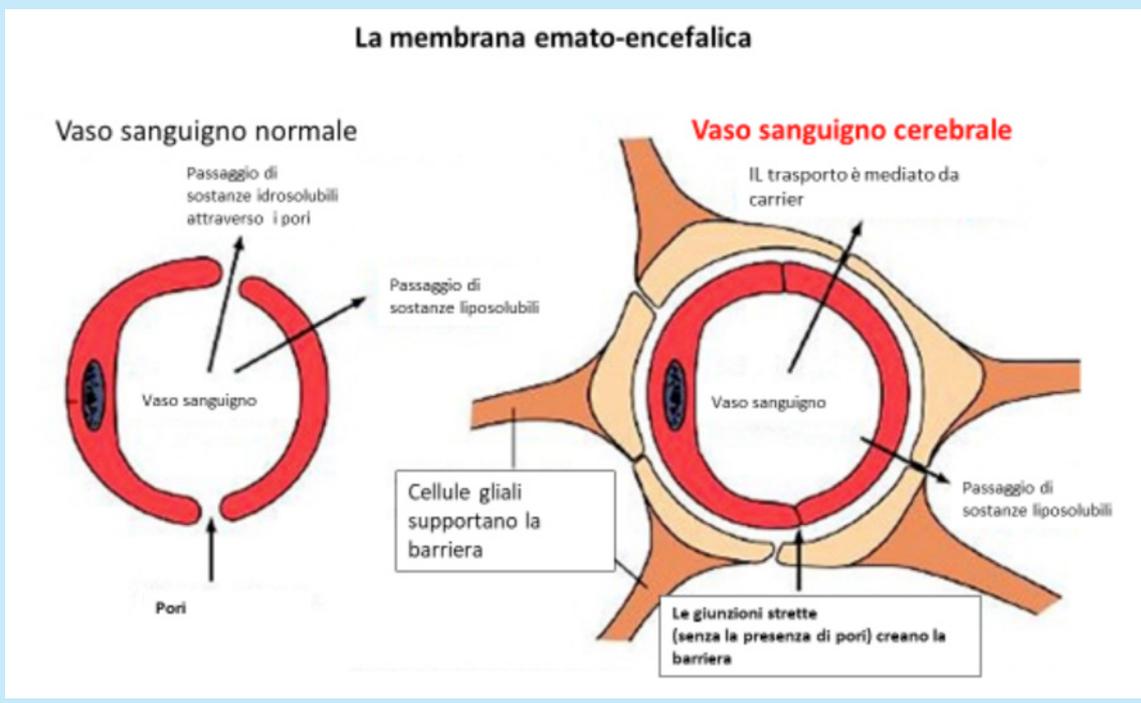
**La barriera emato-encefalica (BEE)** è una unità anatomico-funzionale realizzata dalle particolari caratteristiche delle cellule endoteliali che compongono i vasi del sistema nervoso centrale e ha principalmente una **funzione di protezione del tessuto cerebrale dagli elementi nocivi presenti nel sangue**, pur tuttavia permettendo il passaggio di sostanze necessarie alle funzioni metaboliche.

È composta dunque da cellule endoteliali che, in particolare, danno origine ad un endotelio continuo e non fenestrato, ossia senza fenestrature sulla membrana plasmatica delle cellule endoteliali. Le cellule endoteliali sono poi unite tra di loro da giunzioni cellulari occludenti (altrimenti dette *tight junction*): questa maggiore compattezza impedisce il **passaggio di sostanze idrofile o con grande peso molecolare dal flusso sanguigno all'interstizio (e quindi ai neuroni)** con una capacità di filtraggio molto più selettiva rispetto a quella effettuata dalle cellule endoteliali dei capillari di altre parti del corpo.

Un ulteriore fattore che contribuisce alla formazione di questa unità anatomofunzionale denominata barriera ematoencefalica è costituito dalle proiezioni delle cellule astrocitarie, chiamati peduncoli astrocitari, che circondano le cellule endoteliali della BEE, determinando un'ulteriore "barriera".



*La barriera ematoencefalica*



### 1 - TERAPIE LOCALI

Uno dei cardini del trattamento delle metastasi cerebrali è rappresentato dalle terapie locali. Esistono diverse modalità di trattamento locale:

- Neurochirurgica: asportazione chirurgica della/e lesione/i cerebrale/i
- Radiochirurgia stereotassica: una forma molto precisa di radioterapia, che non com-

porta un vero e proprio intervento chirurgico, ma sfrutta raggi altamente precisi che si uniscono concentrandosi sulla lesione da trattare, somministrando così una dose molto intensa, ma altamente precisa, di radiazione senza nessuna incisione chirurgica.

- Radioterapia panencefalica, detta anche "whole-brain": trattamento radiante che

prevede l'irradiazione di tutto l'encefalo. Tali modalità, talvolta combinate, vengono applicate in situazioni diverse a seconda delle condizioni generali della paziente, delle caratteristiche e l'estensione delle metastasi cerebrali e del livello di controllo della malattia extra-cranica (quindi delle altre sedi di metastasi al di fuori del cervello). La valutazione su quale siano i trattamenti più appropriati da proporre alla paziente viene eseguita in ambito multidisciplinare, in presenza quindi di diverse figure quali l'oncologo, il radiologo (o neuro-radiologo), il radioterapista e il neurochirurgo.

## 2 - TERAPIE SISTEMICHE

Non esistono ad oggi raccomandazioni specifiche per il trattamento sistemico delle metastasi cerebrali. Tuttavia, l'approccio generalmente applicato, in caso di progressione di malattia solo a livello dell'encefalo (quindi con malattia stabile a livello delle altre sedi extracraniche) è quello di privilegiare l'approccio di trattamento locale, senza quindi modificare il trattamento sistemico in corso. Le evidenze scientifiche sul più appropriato trattamento in caso di "successiva e ulteriore" progressione a livello dell'encefalo anche dopo i trattamenti locali, sono molto limitate. Generalmente, le strategie di terapia sistemica utilizzate nel trattamento di pazienti con metastasi cerebrali non differiscono da quelle utilizzate in pazienti che non presentano coinvolgimento dell'encefalo. Tuttavia, alcuni trattamenti hanno dimostrato più spiccata attività antitumorale a livello dell'encefalo rispetto ad altri. Alcuni di questi trattamenti sono ancora in fase di sperimentazione o non ancora prescrittibili in Italia, tuttavia, tra i trattamenti attualmente disponibili in Italia, la combinazione di Tucatinib + Trastuzumab + capecitabina (un chemioterapico orale) ha dimostrato un'efficacia altamente significativa sia in sede intracranica che extracranica

in pazienti con metastasi cerebrali.

**In Italia, il Tucatinib è rimborsato dal SSN con indicazione alla sua somministrazione in combinazione con capecitabina e trastuzumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo precedentemente pretrattato.**

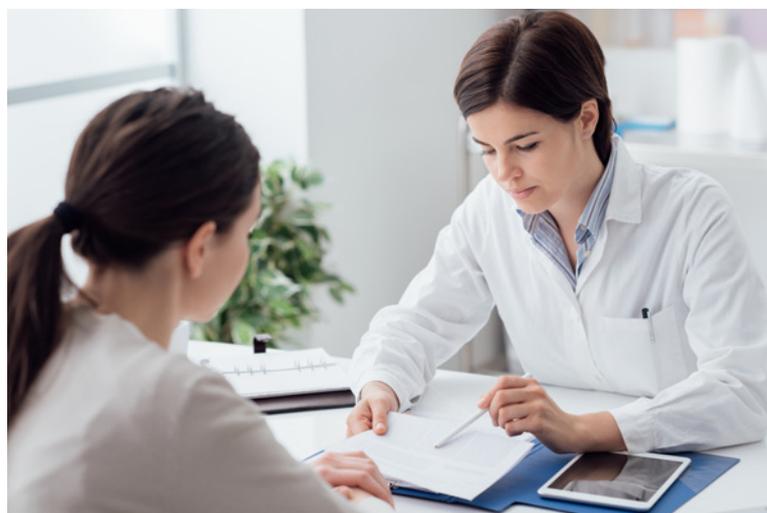
## QUALI RISULTATI POSSO OTTENERE DAI TRATTAMENTI?

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.

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, anche se non impossibile. Tumore "curabile" significa che la malattia può essere rallentata nella crescita e nell'evoluzione, il che



rende possibile poter convivere con il tumore, al pari di altre malattie croniche, per molto tempo, spesso anni: i risultati della ricerca clinica in questo ambito hanno infatti permesso di identificare trattamenti sempre più efficaci e di personalizzare le strategie terapeutiche, consentendo di "cronicizzare" la malattia.

Le terapie sono infatti in grado di prolungare la sopravvivenza, stabilizzare la malattia, diminuire e/o ritardare la comparsa dei sintomi, assicurando una buona qualità della vita. E, nel suo decorso, la malattia metastatica può attraversare fasi di crescita, talora intensa, ma anche fasi di remissione ("quiescenza" o "risposta"), che possono permettere trattamenti cosiddetti "di mantenimento", che hanno in genere scarsi se non nulli effetti collaterali, permettendo alla paziente di condurre una vita pressoché 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.

## **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.

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.
- **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.
- **Collabora 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 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 équipe 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 assistite 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](http://www.aiom.it)

**I numeri del cancro in Italia 2020- Edizione per cittadini e pazienti**

<https://www.reteoncologiaropi.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.

**Swain SM, Baselga J, Sung-Bae K, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.**

N Engl J Med 2015; 372:724-734. doi: 10.1056/NEJMoa141351.

**Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer.**

N Engl J Med 2006; 355:2733-2743. doi: 10.1056/NEJMoa064320.

**Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer.**

N Engl J Med 2012; 367:1783-1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.

**Murthy R, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.**

N Engl J Med 2020; 382:597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609.

**Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on Disease Management for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update.**

J Clin Oncol 36:2804-2807. doi: 10.1200/JCO.20.00775.

**Lin N, Borges V, Anders C, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial.**

J Clin Oncol 38:2610-2611. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2713.

**Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, et al. (for the DESTINY-Breast03 Trial Investigators). Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022;386:1143-54**

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](http://www.reteoncologicaropi.it) - Cell. 338 5779971