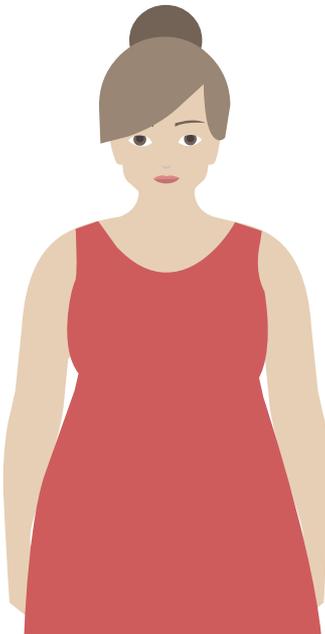




# IL TUMORE AL SENO METASTATICO





---

*Europa Donna Italia, il movimento a tutela dei diritti delle donne colpite dal tumore al seno, fornisce queste informazioni alle donne che convivono con un tumore metastatico.*

*Il tumore al seno metastatico è ancora oggi un tema con molte ombre e poche luci, un argomento scomodo di cui si parla poco anche sui media. Ciò sta creando un gap informativo che alimenta paure e incognite.*

*Oggi, in Italia, circa 37 mila donne vivono con una diagnosi di tumore al seno metastatico. Molte di loro hanno una vita attiva, sono giovani, hanno una famiglia, dei figli e una carriera lavorativa, ma i loro bisogni e le loro difficoltà restano taciuti.*

*Al contrario di quanto avviene oltreoceano, nel nostro Paese si fa poca - se non pochissima - informazione sul tumore al seno metastatico. Eppure la corretta informazione è la chiave per vivere al meglio la condizione di una malattia cronica ed è il punto da cui partire per far valere i propri diritti di paziente e di persona.*

*Già nel 2012 Europa Donna Italia ha svolto una prima ricerca su un gruppo di donne che avevano dato indicazioni preziose. Da allora è nato un team di lavoro che ha dato vita a numerose iniziative di advocacy e di sensibilizzazione su questo tumore. Questo manuale è uno degli strumenti pensati da Europa Donna Italia per dare, finalmente, una risposta a un bisogno rimasto per troppo tempo inascoltato.*

  
**Rosanna D'Antona**

Presidente  
Europa Donna Italia

# Indice

## 1. Il tumore al seno metastatico

pg. 6

1. Il tumore al seno metastatico in Italia: i numeri
2. La sopravvivenza
3. Gli organi più colpiti
4. Come si diffonde il tumore
5. Gli stadi del tumore al seno avanzato e metastatico
6. Quanti tipi di tumore al seno esistono?

*Da ricordare*

## 2. Le terapie

pg. 11

1. La chemioterapia
2. La terapia ormonale (o endocrina)
3. La terapia a bersaglio molecolare (target therapy)
4. Le terapie loco-regionali
5. La promessa dell'immunoterapia

## 3. Le metastasi ossee

pg. 17

1. Tipi di metastasi ossee
2. I sintomi
3. Gli esami
4. Le terapie specifiche per le metastasi ossee
  - Terapia farmacologica sistemica per prevenire le fratture
  - Chirurgia
  - Radioterapia
  - Iniezioni di cemento o analoghi

---

## 4. Le metastasi polmonari e pleuriche pg. 22

1. I sintomi
2. Gli esami
3. Le terapie specifiche per le metastasi polmonari
  - Chirurgia
  - Radioterapia stereotassica
  - Radiologia interventistica
  - Terapie di supporto

## 5. Le metastasi epatiche pg. 25

1. I sintomi
2. Gli esami
3. Le terapie locali per le metastasi al fegato
  - Chirurgia
  - Radiologia interventistica

## 6. Le metastasi cerebrali pg. 28

1. I tipi di metastasi cerebrali
2. I sintomi
3. Gli esami
4. Le terapie specifiche per le metastasi cerebrali
  - Radioterapia
  - Neurochirurgia
  - Terapie di supporto (o palliative)
  - Follow-up
  - Il trattamento delle metastasi cerebrali che si ripresentano nel tempo

## 7. Partecipare a uno studio clinico pg. 32

1. Benefici e rischi
2. Dove trovare le informazioni sugli studi clinici in corso
3. Le domande da fare all'oncologo

## 8. Istruzioni per l'uso pg. 34

# I. IL TUMORE AL SENO METASTATICO

Se hai ricevuto la diagnosi di tumore al seno al IV stadio vuol dire che la malattia si è diffusa oltre il seno e ha raggiunto altri organi. La prima cosa che devi sapere è che la ricerca continua a fare progressi e oggi il tumore al seno metastatico può essere trattato e tenuto sotto controllo anche per molti anni, permettendo di mantenere allo stesso tempo una buona qualità di vita. La malattia è quindi curabile e in un certo senso sempre più “cronicizzabile”, sebbene attualmente, nella quasi totalità dei casi, da questa fase non si possa ancora guarire.

Questa è la differenza fondamentale rispetto al tumore al seno in stadio iniziale o localmente avanzato. Non avere una possibilità di guarigione si ripercuote su ogni aspetto della vita: psicologico, lavorativo, sociale, familiare. Proprio per questo può essere molto importante conoscere fin dall’inizio il percorso da seguire. Le persone con un tumore metastatico sono sempre in cura e la loro agenda è scandita da analisi, controlli e visite frequenti che hanno l’obiettivo di verificare che i trattamenti in corso continuino ad essere efficaci. Nel tempo, infatti, possono insorgere meccanismi di resistenza ai farmaci che portano alla progressione della malattia. In questo caso è probabile che i medici oncologi modifichino la cura.

## 1. Il tumore al seno metastatico in Italia: i numeri

È molto difficile dire quante donne ogni anno sviluppino un tumore al seno metastatico, perché i dati non vengono raccolti in modo sistematico (non solo in Italia, ma anche in Europa e negli Usa).

Si stima<sup>1</sup> che nel 2014 siano stati diagnosticati circa 14 mila casi, di cui 3.400 già metastatici alla prima diagnosi e 10.600 progrediti da un tumore in stadio iniziale (I, II, III stadio) diagnosticato in precedenza. Complessivamente, nel nostro Paese vivrebbero circa 37.100 donne con un tumore al seno metastatico, divise nelle seguenti fasce di età:



1. Crocetti E, Gori S, Falcini F. Metastatic breast cancers: estimates for Italy. Tumori, 2018. Dati riferiti al 2014, riportati ne “I numeri del cancro in Italia 2018”, Aiom-Airtum.

## 2. La sopravvivenza

Il dato sulla sopravvivenza è il primo che si cerca quando si riceve la diagnosi di tumore metastatico. Perché la prima domanda che si forma nella mente è “quanto tempo avrò ancora da vivere?”.

È importante però che tu sappia che le stime disponibili oggi riguardano pazienti che hanno ricevuto la diagnosi anni fa e che la ricerca nel frattempo fa passi avanti con la scoperta di nuovi farmaci: i dati raccolti pochi anni fa possono non rispecchiare la realtà attuale. Questo per dire che, se è impossibile ignorarli, è però importante ridimensionare la loro importanza e prenderli con le “pinze”. Lo dimostra il fatto che la sopravvivenza media è molto aumentata, passando dai 15 mesi in media alla fine degli anni Settanta ai 58 mesi agli inizi del Duemila.

I dati Airtum indicano che in Italia il 30% delle donne con tumore al seno metastatico è vivo a 5 anni dalla diagnosi. È però importante sapere anche che le statistiche cambiano in base al numero e alle sedi delle metastasi, ai sottotipi molecolari del tumore, all'età, alla presenza di eventuali mutazioni genetiche, ai percorsi di cura. La forbice della sopravvivenza va da meno di un anno a oltre 20 anni: con un range così ampio e con un gruppo così eterogeneo, la media perde di significato. Le statistiche sono importanti, ma è altrettanto importante sapere che ogni caso deve essere valutato singolarmente e che ogni persona ha una storia a sé.

## 3. Gli organi più colpiti

Il tumore è definito metastatico solo quando si diffonde in organi lontani dal seno: i più colpiti sono le ossa, i polmoni, il fegato e il cervello. Non sono metastatici, invece, i tumori al seno in cui, alla diagnosi o dopo l'intervento, si riscontrano cellule tumorali e metastasi soltanto nei linfonodi ascellari: in questo caso si parla di tumori a diffusione regionale.

Le metastasi sono sempre dello stesso “tipo” del tumore primario. Ad esempio, se il tumore al seno si diffonde al polmone, le cellule di questa nuova massa tumorale saranno cellule tumorali del seno e non del polmone. Questa distinzione è importante, perché vuol dire che le metastasi rispondono alle stesse cure impiegate per il tumore originario. Non è possibile avere un tumore metastatico senza avere anche il tumore primario: non a caso la parola metastasi deriva dal greco (meta, al di là, e stasis, stato, posizione) e indica una trasposizione, un cambiamento di sede.

Molto raramente si possono trovare metastasi ai linfonodi ascellari con caratteristiche di carcinoma della mammella senza che si trovi il tumore primitivo nella mammella stessa. In questi casi si parla di CUP, Cancer of Unknown Primary, cancro a partenza sconosciuta.

### 4. Come si diffonde il tumore

Le cellule tumorali si moltiplicano con maggiore velocità rispetto alle cellule sane e hanno la capacità di diffondersi attraverso i linfonodi e la circolazione linfatica o quella sanguigna.

#### La diffusione di un tumore ad altri organi di solito segue questi passi:

- Le cellule invadono i tessuti prossimi a dove il tumore si è generato.
- Le cellule entrano nei vasi linfatici o del sangue e si muovono verso altre parti del corpo.
- Le cellule si fermano in un capillare, invadono la parete e migrano nei tessuti circostanti.
- Le cellule si moltiplicano e formano una nuova, piccola, massa tumorale (lesione, in gergo medico), detta micrometastasi.
- La micrometastasi stimola la crescita di nuovi vasi sanguigni per ottenere ossigeno e nutrienti e continuare a crescere, diventando una metastasi.

Non tutte le cellule tumorali hanno la capacità di dare metastasi, ma solo alcune. La possibilità di migrare dal sito di origine e di impiantarsi e svilupparsi in un altro organo dipende da diversi “attori”, tra cui il sistema immunitario.

Anche la sede della formazione del tumore dipende da diversi fattori. Il polmone e il fegato sono tra i più colpiti perché sono molto vascolarizzati, ma questo non è l'unico motivo. Le proteine presenti sulla superficie delle cellule tumorali hanno una sorta di affinità con certi organi. In poche parole, per crescere la cellula tumorale deve trovare terreno fertile (il microambiente) e non essere riconosciuta come nemica dal sistema immunitario.

### 5. Gli stadi del tumore al seno avanzato e metastatico

Il tumore al seno viene classificato in 5 stadi, da 0 a IV. Per tumore al seno localmente avanzato si intende lo stadio III (che a sua volta si divide in tre categorie) e indica un tumore avanzato solo a livello locale potenzialmente guaribile. Per tumore al seno avanzato o metastatico si intende lo stadio IV, non guaribile.

#### Stadio IIIA

Il tumore è:

- di piccole dimensioni, ma ha coinvolto diversi linfonodi ascellari
- di grandi dimensioni, anche superiori a 5 centimetri, ma con un coinvolgimento dei linfonodi limitato.

#### Stadio IIIB

La malattia si è diffusa alla parete toracica e/o alla cute, indipendentemente dal coinvolgimento dei linfonodi.

#### Stadio IIIC

La malattia si è diffusa ad altri linfonodi oltre quelli ascellari, in particolare quelli che si trovano sopra o sotto la clavicola e intorno allo sterno. La definizione di questo stadio è indipendente dalla grandezza del carcinoma mammario.

#### Stadio IV

La malattia ha raggiunto altri organi distanti dal seno.

## 6. Quanti tipi di tumore al seno esistono?

Il tumore al seno non è una sola malattia, ma tante malattie diverse, distinte dalle loro caratteristiche molecolari. La biopsia del tumore, che viene analizzata dal medico anatomo-patologo, serve proprio per capire di fronte a quale tipo di tumore al seno ci si trova e come affrontarlo.

### Tumore al seno con recettori ormonali positivi (ER positivo e PR positivo)

Questi tumori presentano nelle loro cellule una grande quantità di recettori (R) per gli ormoni femminili: gli estrogeni (E) e/o il progesterone (P). Questi ormoni stimolano quindi la crescita del tumore e la progressione della malattia. È il tipo di tumore al seno più comune (circa 70% dei casi), a prognosi migliore, ma in alcuni casi può sviluppare metastasi a distanza dopo molti anni. Le ossa sono le sedi più colpite dalle metastasi ma, come per tutti gli altri tipi, queste possono interessare sia i visceri (fegato, polmone, cervello) che i tessuti molli (cute, linfonodi).

### Tumore al seno HER2 positivo

La sigla HER2 sta per “Recettori di tipo 2 del Fattore di crescita epidermico umano” (dall’inglese Human Epidermal growth factor Receptor 2). Vuol dire che la progressione del tumore è incentivata dal Fattore di crescita epidermico umano, una proteina che normalmente ha la funzione di stimolare la crescita e la proliferazione delle cellule sane. Il tumore al seno HER2 positivo rappresenta circa il 20% dei casi e in genere è considerato più aggressivo del precedente, perché può dare più facilmente recidive e metastasi. Oggi, però, esistono farmaci specifici anti HER2 molto efficaci, che hanno notevolmente migliorato la prognosi e l’evoluzione di questo sottotipo di tumore al seno. Metastatizza al cervello più frequentemente dei tumori con recettori ormonali positivi.

### Tumore al seno ER positivo e HER2 positivo

Un tumore al seno può essere contemporaneamente “sensibile” agli ormoni e al Fattore di crescita epidermico umano. Questa condizione, che si presenta in circa il 7% dei casi, influenza la scelta della terapia. Si tratta di un tumore a rischio medio-alto di progressione.

### Tumore al seno triplo negativo

Questa categoria raggruppa diversi sottotipi di tumore, tutti accomunati dal fatto che le cellule tumorali non presentano né i recettori per gli estrogeni, né quelli per il progesterone, né quelli per HER2; per questo la chemioterapia è il cardine della strategia terapeutica. Si presenta in circa il 15% dei casi. Alcuni tumori triplo negativi sono particolarmente aggressivi e danno frequentemente recidive e metastasi, soprattutto ai visceri e al cervello.

Le caratteristiche biologiche delle metastasi possono mutare nel tempo. Un

tumore che all'inizio era ER positivo nel tempo può perdere l'ormono-sensibilità fino a divenire triplo negativo, oppure può perdere la positività di HER2. Sebbene tali cambiamenti non siano frequenti, può essere talora utile (specialmente quando non si osserva più risposta alla terapia ormonale o a quella anti HER2) eseguire delle biopsie della metastasi per avere informazioni su eventuali cambiamenti dello stato di questi recettori e poter stabilire le cure più adeguate.

### Da ricordare

- Il tumore al seno metastatico è una malattia curabile, sebbene in genere non ancora guaribile. I due termini sono usati spesso come sinonimi, ma significano due cose diverse. Curabile vuol dire che la malattia può essere trattata con le terapie e tenuta sotto controllo e che può anche andare in remissione completa (cioè possono rimanere così poche cellule da non essere visibili con gli esami strumentali quali TAC, PET, Risonanza magnetica) per un certo periodo di tempo. Questo però non significa guarire dalla malattia, perché le metastasi tendono a ricomparire.
- Questa è una grande differenza rispetto al tumore al seno non metastatico, che è considerato guaribile, tanto più se scoperto in fase precoce. È importante però ricordare che, sebbene raramente, il tumore al seno può dare recidive anche a distanza di diversi anni. Le probabilità di sviluppare la malattia metastatica dipendono da molti fattori.
- Si può convivere con il tumore al seno metastatico e avere una buona qualità di vita anche per molti anni. In gergo medico, questo significa cronicizzare la malattia. La ricerca scientifica in questo settore sta portando a terapie sempre più efficaci e personalizzate.
- In Italia vivono circa 37 mila donne con il tumore al seno metastatico. Il tumore al seno metastatico può colpire tanto le giovani donne quanto le anziane.
- In circa il 5-7% dei casi, il tumore si presenta già metastatico all'esordio. La malattia viene, cioè, scoperta quando le cellule tumorali si sono già diffuse dal seno agli organi distanti.
- Chi ha un tumore al seno metastatico è sempre in cura e deve sottoporsi a frequenti controlli.
- Con adeguati farmaci di supporto è possibile ridurre di molto gli effetti collaterali di alcune di queste cure.
- Per la presa in carico del paziente con tumore al seno metastatico è necessario un approccio multidisciplinare. Essere curati nei centri di senologia multidisciplinari (Breast Unit) vuol dire poter contare su medici altamente qualificati e specializzati e aumentare le possibilità di accedere ai trattamenti sperimentali.
- La prognosi dipende da tanti fattori diversi. È necessario trovare le energie e le risorse per affrontare la malattia, considerando che ogni esperienza è unica: non esiste una paziente metastatica uguale a un'altra, né un tumore uguale a un altro.

## 2. LE TERAPIE

La prima cosa da sapere quando si parla di cure è che per il tumore al seno metastatico ce ne sono davvero molte e possono essere usate in sequenza quando quelle in corso smettono di funzionare. Proprio come nel caso del tumore primario, le possibilità sono diverse a seconda della tua storia clinica, delle caratteristiche molecolari del tumore e delle metastasi, del loro numero e posizione. A differenza del tumore al seno primario, la chirurgia non è più la strategia terapeutica principale: al suo posto c'è la terapia medica oncologica, che comprende la chemioterapia, la terapia ormonale (o endocrina) e le terapie a bersaglio molecolare (target therapy o terapie mirate o biologiche). Sono inoltre in corso studi su diverse strategie dell'immunoterapia.

### La biopsia delle metastasi

La biopsia di una lesione può essere richiesta dall'oncologo, se ci sono dei dubbi che si tratti davvero di una metastasi del tumore alla mammella o nel caso sia utile verificare nuovamente, quando sia trascorso un lungo periodo dalla prima diagnosi, le sue caratteristiche biologiche (presenza di recettori per gli ormoni o per HER2), in base alle quali vengono decise le terapie farmacologiche più adatte. L'oncologo saprà indicarti se nel tuo caso la biopsia di una metastasi può essere opportuna. La biopsia viene eseguita in anestesia locale, spesso senza necessità di ricovero. È importante che le biopsie siano eseguite da medici specializzati e, con l'eccezione di metastasi superficiali (cute, linfonodi), è necessario eseguirle sotto guida radiologica o ecografica.

## 1. La chemioterapia

Non sempre e non in tutte le fasi della malattia metastatica è necessario ricorrere alla chemioterapia. La chemioterapia è un termine generico che racchiude numerosi farmaci anticancro, di vecchia e nuova generazione, in grado di uccidere le cellule in rapida divisione. Questi farmaci vengono prescritti anche in combinazione, in prima linea di trattamento e non. I loro effetti collaterali sono molto diversi: non tutti, per esempio, fanno perdere i capelli o danno nausea; alcuni si assumono per via endovenosa, altri per bocca. La durata della terapia dipende dall'efficacia e dalla tollerabilità, che variano da paziente a paziente.

### Le diverse classi di farmaci utilizzati per il carcinoma mammario

**Taxani:** paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel (con albumina in nanoparticelle)

**Antracicline:** doxorubicina, doxorubicina liposomile pegilata, epirubicina

**Derivati del platino:** cisplatino, carboplatino

**Vinorelbina,**

**Capecitabina,**

**Gemcitabina,**

**Eribulina.**

### 2. La terapia ormonale (o endocrina)

Alcuni tipi di tumore al seno si sviluppano e crescono anche “grazie” agli ormoni presenti nel sangue: sono i cosiddetti ER-positivi (che reagiscono agli estrogeni) e/o PR-positivi (che reagiscono al progesterone). Questo accade perché le cellule tumorali presentano sulla loro superficie dei recettori (che altro non sono che proteine) che si legano agli ormoni e tale legame rappresenta uno stimolo alla crescita. La presenza dei recettori – che viene espressa con una percentuale – è una caratteristica molecolare che può cambiare nel tempo.

Ci sono diversi modi per impedire questo legame attraverso numerosi farmaci ormonali (o endocrini), che abbassano il livello dei tuoi ormoni nel sangue o bloccano l’azione dei recettori. Se hai già avuto in passato un tumore al seno ER e/o PR positivo, probabilmente sai già di cosa si tratta.

#### TERAPIE CHE BLOCCANO I RECETTORI PER GLI ESTROGENI

**SERM** (Selective estrogen receptor modulator - modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni)

- **Tamoxifene:** è uno dei farmaci più utilizzati – soprattutto, ma non solo – nelle donne non ancora in menopausa. Si assume per bocca.

**SERD** (Selective estrogen receptor degrader – degradatore selettivo dei recettori per gli estrogeni)

- **Fulvestrant:** la sua azione è quella di danneggiare i recettori per gli estrogeni sulla cellula tumorale. Viene spesso prescritto nelle donne in post-menopausa nel caso di perdita di efficacia di altre terapie ormonali, anche in associazione con altri farmaci. Viene somministrato con una iniezione intramuscolare.

#### TERAPIE CHE ABBASSANO IL LIVELLO DEGLI ESTROGENI

**Prima della menopausa,** la maggior parte degli ormoni è prodotta dalle ovaie. I farmaci che bloccano la produzione di estrogeni nelle ovaie sono gli analoghi LH-RH. Vengono somministrati ogni 4 o 12 settimane per via intramuscolare (triptorelina e leuprolide) o per via sottocutanea (goserelin).

**Dopo la menopausa,** una seppur piccola quantità di estrogeni viene comunque prodotta in vari tessuti (soprattutto ma non solo nel grasso, o tessuto adiposo) da un enzima chiamato aromatasi.

Gli inibitori dell’aromatasi agiscono, quindi, impedendo la sua azione. Si assumono per bocca. Sono usati nelle donne in menopausa e in quelle in pre-menopausa in combinazione ai farmaci soppressori della funzione ovarica, ovvero gli analoghi LHRH. Gli inibitori dell’aromatasi sono: Letrozolo, Anastrozolo, Exemestane.

### 3. La terapia a bersaglio molecolare (target therapy)

Oggi sappiamo che il cancro presenta mutazioni e caratteristiche specifiche. Identificarle significa trovare un punto debole: un bersaglio contro cui poter scagliare un'arma di precisione. È una strategia molto diversa dalla chemioterapia, che colpisce indistintamente tutte le cellule in rapida divisione. Le terapie a bersaglio molecolare sono quindi farmaci "intelligenti" che riconoscono determinate proteine (presenti sulle cellule tumorali o nel microambiente che le circonda) e le colpiscono in modo selettivo, al fine di arrestare o modificare alcuni processi fondamentali per la vita delle cellule tumorali. Gli anticorpi monoclonali, creati in laboratorio con tecniche di bioingegneria, sono un esempio di terapie a bersaglio molecolare.

#### TARGET THERAPY PER I TUMORI HER2-POSITIVI

In circa un caso su 5 (20%), le cellule del tumore al seno presentano sulla loro superficie elevate quantità del Recettore 2 per il Fattore di crescita epidermico umano (una proteina presente nel nostro organismo), che ne stimola la crescita. Questi tumori sono detti HER2/neu positivi. Negli ultimi anni sono stati messi a punto diversi farmaci che mirano a questa proteina.

#### *Anticorpi monoclonali*

- **Trastuzumab**, spesso in associazione alla chemioterapia. Viene somministrato per via endovenosa o sottocutanea; la durata del trattamento dipende dalla sua efficacia.
- **Pertuzumab**, spesso prescritto in associazione a trastuzumab e chemioterapia. Viene somministrato per via endovenosa; la durata del trattamento dipende dalla sua efficacia.
- **Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1)**: in questo caso, l'anticorpo monoclonale trastuzumab è direttamente legato alla chemioterapia che viene trasportata all'interno delle cellule tumorali. Viene somministrato per via endovenosa; la durata del trattamento dipende dalla sua efficacia.

#### *Inibitori delle tirosin chinasi*

Sono farmaci che inibiscono, in modo mirato, l'azione di specifici enzimi (tirosin chinasi) che promuovono la crescita delle cellule tumorali.

- **Lapatinib**: può essere prescritto per il tumore metastatico HER2 positivo, in associazione alla chemioterapia, al trastuzumab e alla terapia ormonale. Si assume per bocca.

#### TARGET THERAPY PER I TUMORI ER-POSITIVI

#### *Inibitori di CDK 4/6*

Per tumori al seno avanzati "ormono-sensibili" (ER+ e HER2-) è disponibile una nuova classe di farmaci, chiamati inibitori delle chinasi 4/6 ciclina dipendenti

## IL TUMORE AL SENO METASTATICO

---

(inibitori CDK 4/6). Le chinasi ciclina dipendenti sono proteine che aumentano la velocità con cui le cellule tumorali crescono e si dividono. Arrestando la loro azione è possibile interrompere il ciclo di divisione delle cellule tumorali e rallentare la progressione della malattia. Sono prescritti in combinazione con altri farmaci (letrozolo o fulvestrant). Si assumono per bocca.

- **Palbociclib**
- **Ribociclib**
- **Abemaciclib** (non ancora approvato in Italia)

### *Inibitore della proteina mTOR*

- **Everolimus**: questo farmaco agisce contro un'altra proteina - mTOR (mammalian target of rapamycin, bersaglio della rapamicina nei mammiferi) - che incentiva la proliferazione delle cellule tumorali. Viene prescritto nelle pazienti in post-menopausa con tumore ER+ e HER2-, in associazione ad exemestane. Si assume per bocca.

## TARGET THERAPY PER LE PAZIENTI CON MUTAZIONI BRCA

### *Inibitori delle proteine PARP*

Per riparare i danni al DNA che normalmente si accumulano all'interno delle cellule, entrano in azione diversi meccanismi. Uno di questi vede un gioco di squadra di due tipi di proteine: BRCA e PARP (da Poli ADP-ribosio polimerasi). Nelle donne portatrici di mutazioni nei geni BRCA, però, questo meccanismo non funziona a dovere e il danno può dare più facilmente luogo a una cellula tumorale che, grazie all'intervento delle proteine PARP, è in grado di replicarsi anche se "difettata". Se però si inibisce anche l'azione di PARP, la cellula tumorale non riesce a dividersi e muore.

- **Olaparib**: farmaco a bersaglio molecolare che agisce selettivamente sulle proteine PARP, specifico per le donne con mutazioni nei geni BRCA. In Italia non è ancora disponibile per l'uso al di fuori di studi clinici nelle donne con tumore della mammella e mutazione BRCA (mentre è disponibile per donne BRCA mutate con recidiva di tumore ovarico).

## 4. Le terapie loco-regionali

L'opportunità di ricorrere a trattamenti locali dipende dagli organi colpiti, dalla posizione, dalla natura e dal numero delle metastasi e dalle condizioni generali della paziente.

Le principali sono:

- **la chirurgia**: soprattutto ortopedica per le metastasi ossee e neurochirurgica per metastasi cerebrali in casi selezionati. Sempre in casi molto selezionati di

oligometastasi a livello epatico o polmonare può essere presa in considerazione la resezione chirurgica,

- **la radioterapia**, soprattutto per metastasi ossee, polmonari e cerebrali,
- **la radiologia interventistica** per metastasi al fegato e al polmone. Esistono diverse tecniche - come l'embolizzazione, la crioablazione, la termoablazione - con efficacia equivalente: quello che conta è la tecnologia disponibile nell'ospedale e l'esperienza del radiologo interventista. Il consiglio è di scegliere un centro di riferimento che esegua un elevato numero di questo tipo di interventi. La radiologia interventistica può essere usata anche per trattare le fratture in caso di metastasi ossee estese, per esempio con infiltrazioni di cemento.

*Per saperne di più vai alle pagine sulle singole sedi (ossa, polmoni, fegato, cervello).*

## 5. La promessa dell'immunoterapia

Mentre per alcuni tumori solidi, come il melanoma, l'immunoterapia è una realtà consolidata ormai da alcuni anni, per il tumore al seno questa rivoluzione deve ancora arrivare. Uno dei motivi è che il tumore al seno stimola meno di altri la naturale risposta del sistema immunitario: è meno immunogenico. Sono però in corso numerosi studi clinici che stanno testando strategie di immunoterapia per il tumore al seno metastatico, in particolare per il triplo negativo, dove abbiamo i primi risultati positivi. Quello che ci si aspetta è che l'immunoterapia potrebbe dare maggiori risultati per le forme che sviluppano molte resistenze. Il primo studio che ha combinato un inibitore di checkpoint immunitario alla chemioterapia ha dato risultati promettenti<sup>1</sup>.

Sotto il termine "immunoterapia" rientrano almeno tre "strategie" molto diverse: quella degli inibitori dei checkpoint immunitari, i vaccini, e la terapia cellulare.

### INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI

Il tumore è in grado di rilasciare molecole che lo rendono invisibile al sistema immunitario: sfrutta, in realtà, un "sistema di controllo" che nelle persone sane evita le risposte immunitarie quando non servono. Questo sistema si basa su proteine che si legano ai linfociti T (cellule del sistema immunitario) e li frenano. Tali sistemi si chiamano checkpoint, cioè posti di blocco. Una delle strategie dell'immunoterapia è quella di eliminare questi posti di blocco, in modo che le cellule T non siano più frenate e possano riconoscere e attaccare il tumore. Si utilizzano quindi far-

<sup>1</sup>Esmo 2018, IMpassion130: Results from a global, randomised, double-blind, phase 3 study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-P) vs placebo + nab-P in treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) Link: <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/IMpassion130-atezolizumab-nab-pac-triple-negative-breast-cancer-Schmid>

## IL TUMORE AL SENO METASTATICO

---

maci detti “inibitori dei checkpoint immunitari”, che impediscono il legame tra le proteine “freno” e i linfociti T. Ad oggi, nel tumore al seno questa strategia ha dato pochi risultati, proprio perché, anche senza freni, il nostro sistema immunitario è poco propenso ad attaccare le cellule del carcinoma mammario. Insomma, non basta togliere il blocco, ma bisogna dare anche una spinta.

### I VACCINI

La filosofia dei vaccini è quella di sempre: stimolare il sistema immunitario a riconoscere e a reagire contro un estraneo (che sia virus o una molecola presente sulle cellule del tumore poco importa). Quello che si sta tentando di fare, quindi, è usare delle molecole presenti esclusivamente sul tumore, generarle sinteticamente in laboratorio e poi usarle per mettere a punto un vaccino, per stimolare i linfociti T in modo altamente specifico contro queste molecole. E, di conseguenza, contro il tumore.

### LA TERAPIA CELLULARE

La terapia cellulare è la più complessa, costosa e innovativa delle strategie immunoterapiche. La si sta testando da qualche anno per i tumori liquidi (leucemie e linfomi), mentre sono ancora molto poche le sperimentazioni sui tumori solidi. Semplificando molto, si tratta di prelevare i linfociti T dei pazienti, individuare quelli in grado di attaccare il tumore o modificarli geneticamente per renderli tali, farli moltiplicare in laboratorio e reintrodurli. Attualmente, per il tumore al seno è stato pubblicato un solo studio<sup>2</sup> di questo tipo, che ha dato risultati promettenti. Ma si tratta di una sperimentazione in fase precoce e questa terapia non è disponibile per l’uso clinico.

---

2. Nature Medicine, <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0040-8>.

## 3. LE METASTASI OSSEE<sup>1</sup>

Se ti hanno diagnosticato delle metastasi ossee, è importante che tu sappia che nella maggior parte dei casi la sopravvivenza è molto alta, perché le ossa non sono organi vitali. La malattia ossea può incidere pesantemente sulla mobilità, sull'autonomia e sulla qualità di vita, ma esistono molte cure e molti modi per tenere sotto controllo il dolore, che purtroppo accompagna spesso questa malattia.

Lo scheletro è tra le sedi più colpite dal tumore al seno (65-75% delle pazienti), insieme al polmone e al fegato, ed è la prima sede di ricomparsa della malattia in oltre la metà dei casi. Frequentemente le metastasi interessano le vertebre, le costole, il cranio, il bacino.

Il tumore al seno metastatico che si sviluppa nelle ossa è molto diverso dal tumore primario delle ossa: le cellule tumorali sono infatti mammarie e non dell'osso. Questa distinzione è importante, perché vuol dire che le metastasi rispondono alle stesse cure impiegate per il tumore al seno.

### 1. Tipi di metastasi ossee

Le cellule delle ossa sono di due tipi: gli osteoclasti e gli osteoblasti. I primi sono una sorta di spazzini che rimuovono le parti di osso vecchie e danneggiate, i secondi contribuiscono a creare del nuovo osso. Questo processo è costante. Quando, però, le cellule tumorali del seno arrivano alle ossa e cominciano a proliferare, questo equilibrio viene alterato.

Si possono allora avere:

- **metastasi litiche:** quando c'è un indebolimento della struttura ossea (lo smantellamento è più rapido della costruzione di nuovo osso).
- **metastasi osteoaddensanti (o blastiche):** quando la costruzione di nuovo osso è più rapida dello smantellamento, con la formazione di tessuto osso neoplastico molto duro.

Entrambe le forme possono presentarsi contemporaneamente, in una condizione definita "mista".

### 2. I sintomi

#### Dolore alle ossa

Il dolore è il sintomo più frequente delle metastasi ossee. Ogni persona prova dolore in modi diversi. Può essere sordo, o come un bruciore, o acuto. Può essere

---

1. Linee Guida per il trattamento delle metastasi ossee - AIOM 2017

persistente o acuirsi in certi particolari momenti, o di notte. Per trattare il dolore si ricorre a numerose terapie di supporto, tra cui i comuni farmaci antidolorifici (cosiddetti FANS, farmaci antinfiammatori/antidolorifici non steroidei), il cortisone, gli anestetici locali, gli oppioidi deboli o forti, la radioterapia antalgica (cioè che ha l'obiettivo specifico di ridurre il dolore) o, in casi selezionati, altre tecniche di intervento locale (quale ad esempio la vertebroplastica). La valutazione del dolore è essenziale per definire il tipo di terapia più adeguata per contrastarlo.

### Fragilità ossea e fratture

Nei punti in cui si formano le lesioni, l'osso può diventare più fragile e rompersi. Le fratture sono il secondo sintomo più frequente e, in assenza di trattamenti specifici, compaiono a circa 11 mesi dalla diagnosi di tumore metastatico alle ossa. Bisogna tener conto anche che le pazienti con tumore al seno normalmente potrebbero avere un maggior rischio di fratture rispetto alle coetanee sane, perché nella maggior parte dei casi hanno già assunto terapie oncologiche che inducono la menopausa o la "potenziano", favorendo l'osteoporosi. Va però sottolineato che, se durante la fase di terapia endocrina la donna viene ben seguita, il rischio di osteopenia e osteoporosi si riduce notevolmente. Di qui l'importanza di essere seguite sempre in un centro di senologia multidisciplinare (Breast Unit).

Per prevenire e ritardare le fratture secondarie alle metastasi (anche dette patologiche) esistono diverse terapie, farmacologiche e non. Molto importante è avere una valutazione fisiatrica/ortopedica che preveda anche l'educazione della postura. Se si verifica la frattura, però, può essere necessario ricorrere all'intervento chirurgico.

### Compressione del midollo spinale

Una massa tumorale che si sviluppa a livello di una vertebra può comprimere il midollo spinale, la parte del sistema nervoso centrale contenuto nel canale vertebrale. La pressione impedisce al sistema nervoso di funzionare correttamente. I sintomi dipendono dal punto interessato dalla lesione. Nella maggior parte dei casi, il primo segnale è il dolore persistente, che a volte si acuisce quando si tosse o si starnutisce e quando si va in bagno, e che impedisce di dormire. In generale, i segnali sono:

- difficoltà a camminare
- alterazione della sensibilità
- difficoltà nella minzione e nella defecazione e/o incontinenza
- dolore o indolenzimento nella parte centrale e superiore della schiena o a livello del collo
- dolore intenso e cronico nella parte bassa della schiena
- debolezza e intorpidimento degli arti o dolore
- intorpidimento della schiena
- sensazioni simili a quelle provocate da spilli o "scosse"

La compressione del midollo spinale deve essere trattata il prima possibile, quindi è importante riferire subito i sintomi a un medico. L'esame necessario per verificare se vi è una compressione del midollo è la risonanza magnetica (RM). In caso non possa essere eseguita, si può fare una tomografia computerizzata (Tac). A seconda della situazione clinica generale, la compressione può essere trattata con l'intervento chirurgico, la radioterapia, con farmaci e terapia del dolore.

### Anemia

Il midollo osseo, contenuto nella struttura dell'osso, è il luogo in cui vengono "fabbricate" le cellule del sangue. Se le metastasi alterano le sue funzioni, una delle conseguenze può essere l'anemia, cioè un abbassamento del livello di globuli rossi. I sintomi più comuni sono la stanchezza e la dispnea, cioè la difficoltà a respirare.

Si può avere anche la diminuzione dei globuli bianchi (leucopenia) o delle piastrine (piastrinopenia) e quindi la comparsa di ecchimosi (i comuni 'lividi') o di epistassi (sangue dal naso).

### Ipercalcemia

Quando la struttura dell'osso viene alterata, può accadere che venga rilasciata nel sangue una quantità eccessiva di calcio. Se i livelli superano una certa soglia (10,4 mg/dl), si possono avere diversi sintomi:

- nausea
- vomito
- stitichezza
- sete
- sonnolenza
- debolezza
- confusione (poco comune).

Il trattamento dell'ipercalcemia consiste nell'idratazione per via endovenosa e nella somministrazione di farmaci che possono contrastare l'innalzamento eccessivo dei livelli di calcio.

## 3. Gli esami

Nella maggior parte dei casi, il sintomo che porta al sospetto di metastasi alle ossa è il dolore o una frattura. Per accertare la presenza di una lesione sono necessari i seguenti esami:

- **Radiografia:** è il primo esame che si esegue in caso di sospetto di metastasi ossea. Viene effettuata sulla parte in cui si avverte il dolore.

- **Risonanza magnetica** (con o senza mezzo di contrasto) della parte di scheletro coinvolto: serve per valutare bene l'estensione della metastasi e a valutare la compressione del midollo spinale.
- **Scintigrafia di tutto il corpo** (total-body): serve per valutare il numero totale di metastasi ossee.

In caso di immagini dubbie, in aggiunta a questi esami il medico potrà eseguire la Tac e/o la Pet.

### 4. Le terapie specifiche per le metastasi ossee

Il principale obiettivo delle terapie per le metastasi ossee è migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita, controllando il dolore e prevenendo gli eventi correlati, come le fratture, l'ipercalcemia, la compressione del midollo spinale. Se hai sviluppato delle metastasi ossee è importante che tu sia seguita da un gruppo multidisciplinare di medici, perché può essere necessaria una combinazione di diversi trattamenti: terapie del dolore, terapie farmacologiche, radioterapia, chirurgia ortopedica. Non ovunque sono disponibili tutti i trattamenti esistenti, ma non è detto che una certa terapia sia indispensabile o più efficace di un'altra. Il piano terapeutico varia da paziente a paziente e deve essere personalizzato: è importante discutere le diverse possibilità e le proprie esigenze con i medici e riferirsi sempre a un Centro di Senologia Multidisciplinare (Breast Unit).

#### TERAPIA FARMACOLOGICA SISTEMICA PER PREVENIRE LE FRATTURE

Se hai sviluppato metastasi ossee è possibile che il medico ti prescriva farmaci per controllare i sintomi e le complicanze delle metastasi ossee. Ad oggi esistono due classi di farmaci: i bifosfonati e un anticorpo monoclonale (denosumab). Parla con il tuo oncologo per capire quale terapia è più indicata nel tuo caso, bilanciando vantaggi e rischi, e per prevenire e gestire i possibili effetti collaterali.

##### *Bifosfonati*

Questa classe di farmaci, in commercio dagli anni '90, è efficace nel trattamento del dolore e nel prevenire le fratture e gli altri eventi scheletrici, perché inibisce il riassorbimento osseo, riducendo e ritardando la loro comparsa. Viene utilizzato quasi sempre l'acido zoledronico.

##### *Anticorpo monoclonale anti RANKL*

Attualmente, per prevenire le fratture, esiste un anticorpo monoclonale, denosumab, che agisce in modo mirato contro una proteina chiamata RANKL, essenziale nel processo di riassorbimento dell'osso.

#### CHIRURGIA

La chirurgia ortopedica è indicata in un numero non elevato di casi. L'indicazione

dipende da molti fattori, come il numero, la sede e la grandezza delle metastasi, il rischio di frattura, le condizioni generali della paziente. Esistono diverse tecniche chirurgiche. Gli obiettivi principali sono il controllo locale della malattia, il ripristino delle funzionalità perse, la prevenzione di fratture, la decompressione del midollo spinale e il controllo del dolore (chirurgia antalgica o palliativa).

## **RADIOTERAPIA**

La radioterapia può essere utilizzata per trattare il dolore, la compressione del midollo spinale, per prevenire o trattare le fratture. L'irradiazione comporta alcuni effetti collaterali nel lungo periodo, che variano a seconda del tipo di radioterapia, dell'area trattata, della quantità di radiazioni. È importante discuterne con il medico radioterapista. Non sempre, inoltre, è possibile ritrattare l'area già irradiata. Vi sono diversi tipi di radioterapia, tra cui:

### ***Radioterapia antalgica***

Uno degli effetti più invalidanti delle metastasi ossee è il dolore. Una opzione per ridurlo è la radioterapia che ha un effetto antalgico (cioè lenisce il dolore) nel 75-85% dei casi e che nel 30-50% porta a un recupero della funzionalità, con completo abbandono degli analgesici e grande miglioramento della qualità di vita.

### ***Radiochirurgia e radioterapia stereotassica***

Grazie al miglioramento delle tecniche di imaging, sempre più spesso vengono diagnosticate pazienti con metastasi singole o in numero limitato (oligometastatiche), che - in condizioni cliniche ben selezionate - possono giovare di tecniche radioterapiche più sofisticate, in cui si somministrano elevate dosi di radiazioni alla lesione in una singola frazione (radiochirurgia) o in poche frazioni (radioterapia stereotassica), in punti mirati. Si può ricorrere a queste tecniche in caso, per esempio, di metastasi al rachide.

### ***Radioterapia metabolica***

In alcuni selezionati casi di estese metastasi multiple, si può prendere in considerazione la radioterapia metabolica, che si basa sull'utilizzo di radionuclidi per via orale o parentale in grado di posizionarsi esattamente in corrispondenza dei siti delle metastasi, dove emettono radiazioni ionizzanti.

## **INIEZIONI DI CEMENTO O ANALOGHI**

Per lenire il dolore o consolidare le fratture in corrispondenza di metastasi alle vertebre, è possibile ricorrere, in casi selezionati, a iniezioni di cemento. Il medico di riferimento è il radiologo interventista o l'ortopedico (a seconda del centro).

# 4. LE METASTASI POLMONARI E PLEURICHE

Se ti hanno diagnosticato delle metastasi ai polmoni o alla pleura, la prima cosa da sapere è che ci sono numerose cure attive, selezionate sulla base della biologia della malattia. Queste sono in grado di controllare l'evoluzione delle metastasi e di evitare la comparsa di sintomi o di farli regredire, per tempi anche molto prolungati (sintomi come la difficoltà di respiro, la tosse e il dolore). In casi selezionati, possono essere d'aiuto anche terapie locali, come la radioterapia stereotassica.

I polmoni sono una delle sedi più frequenti delle metastasi del tumore al seno e sono la prima in circa il 5-15% delle pazienti. Anche la pleura (il tessuto che riveste i polmoni) e il mediastino (lo spazio tra i polmoni che contiene il cuore, i grandi vasi, la trachea e l'esofago), con i suoi linfonodi, possono essere sede di metastasi.

Le metastasi polmonari sono molto diverse dal tumore primario del polmone: le cellule tumorali, infatti, sono mammarie e non del polmone. Questa distinzione è importante, perché vuol dire che le metastasi rispondono alle stesse cure impiegate per il tumore al seno.

## 1. I sintomi

Nella maggior parte dei casi, le metastasi polmonari e pleuriche vengono diagnosticate durante i controlli per sintomi sospetti. Quando presenti, i sintomi più frequenti sono:

- tosse persistente. Raramente è accompagnata dalla emissione di sangue,
- difficoltà a respirare (il cosiddetto fiato corto, in gergo medico chiamato dispnea),
- stanchezza persistente (fatigue),
- perdita di appetito e di peso,
- dolore al torace.

Le metastasi possono inoltre interessare la pleura (il tessuto che avvolge i polmoni) e il pericardio (il tessuto che avvolge il cuore) e provocare la formazione di liquido in eccesso in queste sedi: due condizioni che causano una grave sensazione di difficoltà a respirare. Il liquido, però, può venire facilmente rimosso (tramite la toracentesi e la pericardiocentesi). Esistono inoltre tecniche chirurgiche poco invasive, quali il talcaggio pleurico, che aiutano ad evitare il riformarsi del liquido.

## 2. Gli esami

Le metastasi polmonari vengono scoperte e studiate attraverso la radiografia del torace e la Tac.

- **Radiografia:** di solito è il primo esame che viene effettuato per individuare la

causa di sintomi come la tosse persistente e il fiato corto.

- **Tac del torace:** questo esame, più sensibile della radiografia, viene comunemente eseguito per accertare l'estensione e l'esatta posizione delle metastasi al polmone e/o al mediastino.
- **Pet:** può essere eseguita come esame di approfondimento.
- **Biopsia delle metastasi polmonari:** consiste nel prelievo di una parte delle cellule tumorali presenti nel polmone per verificare se si tratta effettivamente di una metastasi del cancro al seno ed escludere che non sia invece un nuovo tumore originato dal polmone. Può essere eseguita tramite broncoscopia o biopsia trans-parete sotto guida Tac.
- **Broncoscopia:** l'esame si esegue soprattutto in presenza di tosse con sangue. Permette di controllare le vie aeree (la laringe, la trachea e i bronchi). Si utilizza il fibrobroncoscopio, un tubicino sottile e flessibile con una telecamera all'estremità, che viene introdotto dal naso o dalla bocca. È un esame da effettuare con cautela nelle persone con patologie cardiovascolari, della coagulazione del sangue e respiratorie.
- **Biopsia trans-parete:** viene eseguita quando la broncoscopia non riesce a raggiungere la sede della lesione. È effettuata in anestesia locale durante la Tac e consiste nell'inserimento di un ago di pochi millimetri di diametro attraverso una piccola incisione praticata nella cute. Quando l'ago raggiunge la lesione, con una siringa si aspira un po' del tessuto che dovrà essere analizzato dal medico anatomico patologo. Di norma, l'esame dura 15-20 minuti. Gli oncologi che ti seguono sapranno indicarti se nel tuo caso è necessario oppure no eseguire la biopsia delle lesioni polmonari.

### 3. Le terapie locali per le metastasi polmonari

Oltre alla terapia medica sistemica per il tumore al seno metastatico, in alcuni casi (che dipendono anche dalla posizione e dal numero delle lesioni, oltre che dalla condizione generale di salute) è possibile e opportuno intervenire direttamente sulle metastasi, con la chirurgia, la radioterapia o la radiologia interventistica. Nei Centri di Senologia Multidisciplinari la decisione viene presa in modo condiviso dai medici dell'équipe.

Non ovunque sono disponibili tutti i trattamenti esistenti, ma non è detto che una certa terapia sia indispensabile o più efficace di un'altra. Il piano terapeutico varia da paziente a paziente e deve essere personalizzato: è importante discutere le diverse possibilità e le proprie esigenze con i medici e riferirsi sempre a un Centro di Senologia Multidisciplinare (Breast Unit).

#### CHIRURGIA

In alcuni casi selezionati – con una o poche lesioni localizzate in una piccola parte

## IL TUMORE AL SENO METASTATICO

---

del polmone, con la malattia sotto controllo e la paziente in buone condizioni di salute generali – le metastasi polmonari possono essere rimosse con la chirurgia. L'intervento prende il nome di metastasectomia polmonare. Una delle possibili conseguenze è la riduzione della capacità respiratoria.

### RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

È un tipo di radioterapia ad alta energia, in cui le radiazioni sono concentrate in modo estremamente preciso solo sul tessuto malato. Il numero di sedute necessarie dipende dal numero, dalla grandezza e dalla posizione delle metastasi. Viene utilizzata soprattutto per le metastasi del mediastino. In casi selezionati, il trattamento può prevedere anche la radioterapia tradizionale.

### RADIOLOGIA INTERVENTISTICA

Esistono diverse tecniche, chiamate ablativo, a cui si può ricorrere in alcuni casi, sempre in accordo con l'oncologo e in aggiunta alle terapie sistemiche. Si tratta di interventi già in uso da molti anni, non sperimentali né alternativi, come spesso si crede. L'obiettivo è cercare di aumentare la sopravvivenza. Ne nominiamo due a titolo di esempio.

- **Termoablazione:** attraverso un ago inserito all'interno della lesione, viene sviluppato calore con corrente elettrica o microonde, fino a bruciare la metastasi.
- **Crioablazione:** attraverso un ago inserito all'interno della lesione, si induce una temperatura così bassa da mandare il tessuto in necrosi.

### TERAPIE DI SUPPORTO

Il controllo dei sintomi delle metastasi polmonari è molto importante per mantenere una buona qualità di vita. Per questo è sempre bene chiedere al proprio oncologo tutte le strategie disponibili, discutendone i pro e i contro.

## 5. LE METASTASI EPATICHE

Se ti hanno diagnosticato delle metastasi al fegato, la prima cosa da sapere è che, grazie ai progressi terapeutici, anche queste metastasi sono diventate curabili. Esistono, infatti, molte terapie attive da personalizzare sulla base del tipo biologico di malattia.

Il fegato è una delle sedi più frequenti di metastasi del tumore al seno, insieme al polmone e alle ossa. In circa il 3-10% delle donne è la prima sede di ripresa di malattia.

Avere le metastasi epatiche non è la stessa cosa che avere il tumore primario del fegato: le cellule tumorali, infatti, arrivano dal seno e non dal fegato. Questa distinzione è importante, perché le metastasi rispondono alle stesse cure impiegate per il tumore al seno.

### 1. I sintomi

Le metastasi al fegato possono rimanere indolenti (non dare sintomi) per diverso tempo, perché l'organo è ampio e riesce a lavorare normalmente nonostante le lesioni, soprattutto se queste sono poche, piccole e non comprimono le vie biliari. A seconda di quanta parte dell'organo è coinvolta, dal numero delle metastasi e della loro posizione, i sintomi possono quindi essere assenti, lievi o severi. In generale, una delle conseguenze della malattia è l'ingrossamento del fegato, che può creare a sua volta una serie di problemi.

#### Nausea

È possibile avere la nausea sia a causa del fegato ingrossato, che preme sullo stomaco, sia perché il fegato non funziona appieno. Questo sintomo, però, può essere tenuto efficacemente sotto controllo con i farmaci. È importante che i medici individuino il motivo alla base delle nausea per trattarla nel modo più opportuno.

#### Perdita di appetito e di peso

La perdita di appetito e di peso può dipendere sia dalla malattia sia dalle cure. È importante parlarne con il proprio medico.

#### Dolore

Alcune persone avvertono il dolore nella zona del fegato, altre sotto le costole, a destra, o nella parte superiore dell'addome. Il dolore può dipendere da un ingrossamento del fegato dovuto alle metastasi. Un altro punto in cui si può avvertire dolore è nella spalla destra. Si tratta di un dolore cosiddetto "riferito" causato da un ingrossamento del fegato che preme sui nervi che arrivano alla spalla. È importante sapere che il dolore può essere controllato in modo efficace.

### Singhiozzo

Il singhiozzo può essere una conseguenza del fegato ingrossato che preme sul diaframma.

### Ascite

Con il termine ascite si indica una raccolta di liquido nella cavità addominale. La presenza di liquido nella cavità addominale è una condizione normale, che consente di non creare attrito tra gli organi interni e tra gli organi e la parete addominale. Quando la quantità di questo liquido sieroso aumenta in maniera eccessiva, si parla di ascite. Nella maggior parte dei casi questa condizione non è di per sé pericolosa, ma può causare dolore addominale, gonfiore, stanchezza intensa, perdita di peso e di appetito e fiato corto (dispnea). L'ascite, invece, si tratta riducendo il consumo di sale, con diuretici e con l'aspirazione del liquido (paracentesi).

Altre conseguenze delle metastasi epatiche possono essere: anemia, ittero (colorito giallo della cute), prurito legato all'ittero.

## 2. Gli esami

- **Analisi del sangue:** per verificare la funzionalità del fegato.
- **Tac all'addome:** è l'esame che si esegue di routine in caso di sospetto di metastasi epatiche e vicine al fegato. Di solito viene eseguito con mezzo di contrasto, per evidenziare al meglio le aree.
- **Ecografia dell'addome:** viene eseguita per controllare se si è verificato un ingrossamento del fegato o un cambiamento della forma o del tessuto.
- **Risonanza magnetica (RM) all'addome:** si utilizza per verificare la presenza di piccole metastasi. Si ricorre a questo esame anche quando gli altri esami hanno dato risultati incerti.
- **Pet:** si utilizza quando gli altri esami hanno dato risultati incerti e per evidenziare eventuali metastasi in altri organi.
- **Biopsia:** viene eseguita per accertare la diagnosi quando dagli altri esami non si evince chiaramente la natura della lesione, per studiarne le caratteristiche biologiche e scegliere il piano terapeutico più indicato.

## 3. Le terapie locali per le metastasi al fegato

Oltre alla terapia medica sistemica per il tumore al seno metastatico, in alcuni casi (che dipendono anche dalla posizione e dal numero delle lesioni, oltre che dalla condizione generale di salute) è possibile e opportuno intervenire direttamente sulle metastasi. Nei Centri di Senologia Multidisciplinari, la decisione viene presa in modo condiviso dai medici dell'équipe.

Non ovunque sono disponibili tutti i trattamenti esistenti, ma non è detto che una certa terapia sia indispensabile o più efficace di un'altra. Il piano terapeutico varia da paziente a paziente e deve essere personalizzato: è importante discutere le diverse possibilità e le proprie esigenze con i medici e riferirsi sempre a un Centro di Senologia Multidisciplinare (Breast Unit).

## CHIRURGIA

In rari casi selezionati, si può ricorrere alla chirurgia per trattare le metastasi epatiche. L'intervento consiste nel rimuovere la parte di fegato in cui sono presenti le lesioni. Gli effetti collaterali dipendono da quanta parte di fegato viene asportata e dalle condizioni generali della paziente.

## RADIOLOGIA INTERVENTISTICA

La radiologia interventistica è la strategia loco-regionale a cui si ricorre più frequentemente per le metastasi epatiche, perché meno invasiva. Esistono diverse tecniche, chiamate ablativo, a cui si può ricorrere in alcuni casi, sempre in accordo con l'oncologo e in aggiunta alle terapie sistemiche. Si tratta di interventi già in uso da molti anni, non sperimentali né alternativi, come spesso si crede. L'obiettivo è cercare di aumentare la sopravvivenza.

- **Termoablazione:** attraverso un ago inserito all'interno della lesione, viene sviluppato calore con corrente elettrica o microonde, fino a bruciare la metastasi.
- **Crioablazione:** attraverso un ago inserito all'interno della lesione, si induce una temperatura così bassa da mandare il tessuto tumorale in necrosi.
- **Embolizzazione arteriosa epatica:** chiusura dei vasi che portano il sangue alle lesioni.
- **Chemioembolizzazione:** chiusura dei vasi e somministrazione di un farmaco direttamente nella lesione.
- **Radioembolizzazione:** chiusura dei vasi e somministrazione di un radiofarmaco che uccide la metastasi emettendo piccole dosi di radiazioni.

# 6. LE METASTASI CEREBRALI

Se ti hanno diagnosticato delle metastasi cerebrali, la prima cosa da sapere è che in molti casi possono essere trattate con la radioterapia o, meno frequentemente, asportate con la chirurgia. Negli ultimi anni per alcuni sottotipi di tumore al seno (come il tumore HER2 positivo), i risultati ottenuti nel controllo a livello cerebrale sono molto migliorati grazie all'integrazione della terapia locale con quella sistemica.

Il tumore al seno è il secondo per frequenza – dopo il tumore del polmone – a dare luogo a metastasi cerebrali (15-25% dei casi)<sup>1</sup>. Le lesioni possono svilupparsi in qualsiasi parte del cervello, ma le sedi più frequenti sono i due emisferi (80% dei casi); meno spesso è coinvolto il cervelletto (15%), il tronco encefalico, i gangli basali e le meningi (le membrane che rivestono e proteggono il cervello).

La percentuale di pazienti che sviluppano metastasi cerebrali varia a seconda del sottotipo di tumore al seno: le donne con un tumore al seno HER2 positivo hanno un rischio maggiore delle altre, seguite dalle donne con un tumore triplo negativo.

Avere metastasi al cervello è una cosa molto diversa dall'averne un tumore primario al cervello. Questa distinzione è importante, perché vuol dire che le metastasi rispondono alle stesse cure impiegate per il tumore al seno.

## 1. I tipi di metastasi cerebrali

Esistono diversi “tipi” di metastasi cerebrali, a seconda della loro localizzazione e del tipo di tessuto che si sviluppa: per esempio, possono apparire come noduli solidi omogenei o essere di natura cistica (con contenuto liquido o semi-solido). Possono inoltre essere singole o multiple. La della malattia scelta del trattamento più idoneo dipende da questi e da molti altri fattori.

## 2. I sintomi

In genere, i pazienti con metastasi al cervello presentano sintomi al momento della diagnosi. I sintomi variano a seconda della parte coinvolta. Il più comune, indipendente dalla sede, è la cefalea (40-50% dei casi di metastasi cerebrali), che può essere causata dalla pressione esercitata dal tumore sul tessuto

---

1. Linee Guida per il trattamento delle neoplasie cerebrali – AIOM 2017

cerebrale, con edema (un accumulo di liquidi tra le cellule cerebrali): questo spiega perché i mal di testa causati dalle neoplasie rispondono poco al trattamento con analgesici. Alcune metastasi, inoltre, possono provocare emorragie.

- **Sintomi delle metastasi nei lobi frontali:** disturbi motori e della personalità.
- **Sintomi delle metastasi nei lobi parietali:** disturbi della motilità fine o di coordinazione, con problemi, per esempio, nella scrittura.
- **Sintomi delle metastasi nei lobi occipitali:** disturbi della vista.
- **Sintomi delle metastasi nei lobi temporali:** disturbi dell'equilibrio, dell'orientamento spaziale e del linguaggio.
- **Sintomi delle metastasi nel cervelletto:** disturbi dell'equilibrio, cefalee, vertigini e nausea.

I sintomi che interessano il movimento e la sensibilità si manifestano sempre nel lato opposto a quello dell'emisfero in cui si è sviluppata la metastasi.

Altri sintomi possono essere:

- crisi simil-epilettiche
- debolezza o intorpidimento in alcune parti del corpo (viso, braccia, gambe)
- difficoltà a ricordare e confusione
- modifiche del comportamento e della personalità
- incontinenza
- problemi nella deglutizione
- attacco ischemico transitorio o ictus a causa della compressione di un vaso da parte della neoplasia o per sanguinamento.

### 3. Gli esami

Gli esami a cui si ricorre per diagnosticare le metastasi al cervello sono la Tac cerebrale e la risonanza magnetica – che è l'esame più importante per rilevarne la presenza, il numero, la dimensione e la localizzazione – entrambe con mezzo di contrasto.

### 4. Le terapie specifiche per le metastasi cerebrali

Esistono diversi trattamenti per le metastasi cerebrali, che devono essere discussi dal neurochirurgo insieme all'oncologo e al radioterapista. La scelta dipende da molti fattori: prima di tutto il numero delle metastasi, il tipo (se sono solide o liquide), la grandezza, la posizione. E, non ultimi, lo stadio della malattia e la storia clinica della paziente.

### RADIOTERAPIA

La radioterapia è il trattamento d'elezione per chi ha poche metastasi<sup>2</sup>.

#### *Radioterapia stereotassica (con Gamma Knife, Cyberknife, tomoterapia elicoidale o acceleratore lineare)*

Se le masse tumorali sono poche (in genere non superiori a 4-5) e di grandezza inferiore ai 3 centimetri di diametro, è possibile trattarle con la radioterapia stereotassica, detta anche radiochirurgia. Nonostante il nome, non si tratta di un intervento chirurgico: è un tipo di radioterapia ad alta energia in cui le radiazioni sono concentrate in modo estremamente preciso solo sul tessuto malato, senza bisogno di incidere la scatola cranica. Le cellule metastatiche irradiate muoiono e vengono poi eliminate naturalmente dall'organismo. Il grande vantaggio di questa tecnica è di poter trattare metastasi non accessibili con la chirurgia, perché troppo profonde. Per metastasi di piccole dimensioni, questo trattamento è considerato una valida alternativa alla chirurgia. Il numero di sedute necessarie viene stabilito caso per caso, ma in genere sono poche o è addirittura una sola. Di solito si ricorre alla radioterapia stereotassica per pazienti in buone condizioni generali e in cui la malattia sistemica è controllata. Si utilizzano 3 diversi tipi di radiazioni per la radiochirurgia stereotassica: raggi X, raggi Gamma o raggi di particelle cariche (come i protoni).

#### *Radioterapia panencefalica convenzionale*

La radioterapia panencefalica (che viene eseguita su tutto l'encefalo) "classica", che utilizza basse dosi di radiazioni, rappresenta il trattamento standard per i pazienti con metastasi multiple e ha l'obiettivo di tenere sotto controllo i sintomi. Può anche essere eseguita dopo l'intervento chirurgico o dopo radioterapia stereotassica, per ridurre il rischio di recidive e distruggere eventuali cellule metastatiche residue. Gli effetti collaterali immediati includono: grave stanchezza (fatigue), alopecia, dermatite, nausea, vomito, mal di testa e diminuzione dell'appetito. Questi sintomi sono dovuti all'edema cerebrale, che viene tenuto facilmente sotto controllo con i farmaci corticosteroidi. Vi sono poi gli effetti che si possono manifestare nel lungo termine (dopo 90 giorni dal trattamento) e che dipendono dalla dose totale di radiazioni, dall'età della paziente, dalla sede e dall'estensione dell'area trattata. Tra questi vi sono deficit cognitivi e di memoria. È importante discutere tutti questi aspetti con il radioterapista e con il proprio oncologo. La radioterapia panencefalica non può essere ripetuta se le metastasi si ripresentano.

### NEUROCHIRURGIA

Normalmente, si può ricorrere all'intervento chirurgico quando il numero di me-

---

2. Linee Guida per il trattamento delle neoplasie cerebrali - AIOM 2017

tastasi è inferiore o uguale a tre, le masse sono accessibili e la paziente è in buone condizioni. È considerata l'opzione terapeutica migliore nei casi in cui vi è una sola metastasi di grandi dimensioni facilmente accessibile. È importante discutere con il neurochirurgo le possibili complicanze e come affrontarle attraverso la fisioterapia, la riabilitazione cognitiva, la terapia occupazionale.

### **Biopsia**

Per le metastasi che non possono essere rimosse, può essere talora importante fare una biopsia: asportare cioè una piccola parte del tumore che il medico anatomico patologo osserverà al microscopio e studierà per capirne la natura e le caratteristiche. Queste informazioni possono essere importanti per scegliere il tipo più indicato di terapia. Spesso, la biopsia viene eseguita con un ago sottile in anestesia locale. Il neurochirurgo pratica un piccolo foro nel cranio e utilizza uno speciale casco e la Tac cerebrale per localizzare con esattezza la metastasi.

### **TERAPIE DI SUPPORTO (O PALLIATIVE)**

Le terapie di supporto permettono di controllare i sintomi dovuti all'edema e alla pressione intracranica. Tra i farmaci più utilizzati vi è il cortisone.

### **FOLLOW-UP**

Secondo le linee guida dell'Associazione italiana di oncologia medica (Aiom), il follow-up per i pazienti con metastasi cerebrali consiste in una risonanza magnetica con mezzo di contrasto da eseguire ogni 3 mesi per il primo anno. In seguito, l'indicazione e la periodicità sarà stabilita dai medici caso per caso.

### **IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI CHE SI RIPRESENTANO NEL TEMPO**

Il tipo di terapia dipende dai precedenti trattamenti, dal tipo di metastasi, dal controllo complessivo della malattia e dalle condizioni della paziente. In generale, le pazienti già sottoposte a intervento chirurgico, possono essere valutate per una seconda operazione, per la radioterapia o per la chemioterapia sistemica. Chi ha eseguito la radioterapia stereotassica può ripeterla, ma in una sede differente da quella irradiata precedentemente. La radioterapia panencefalica non può essere ripetuta.

## 7. PARTECIPARE A UNO STUDIO CLINICO

Gli studi clinici sono gli studi che gli istituti di ricerca, le università e le aziende farmaceutiche conducono per stabilire se un nuovo trattamento è sicuro ed efficace, e se è migliore rispetto a quelli già disponibili per lo stesso tipo di malattia. Di norma è considerato “migliore” se il paziente vive più a lungo, se la malattia viene controllata per un tempo maggiore e se gli effetti collaterali non portano a interromperlo. Le informazioni che i ricercatori e i clinici raccolgono durante lo studio servono per chiedere l’approvazione alle agenzie regolatorie del farmaco: solo allora il nuovo trattamento (che può essere un farmaco o una associazione di farmaci) diventa una terapia standard. Alcuni studi clinici comparano il nuovo trattamento con uno standard già in uso, altri con un placebo. In entrambi i casi, né lo sperimentatore né i pazienti sanno quale dei due si sta assumendo.

### 1. Benefici e rischi

Ci sono benefici e rischi nel partecipare a uno studio clinico. Il primo vantaggio è quello di accedere a un trattamento che non è altrimenti disponibile. Devi essere consapevole del fatto che non c’è alcuna garanzia che funzionerà, ma è una possibilità e offre speranza. Un secondo vantaggio è nell’essere strettamente monitorati, oltre al fatto di aiutare la ricerca scientifica.

Quanto agli svantaggi, vi è certamente l’impegno: bisogna sottoporsi a controlli ed esami frequenti, un aspetto da considerare perché a volte il centro che esegue la sperimentazione non è vicino a dove si abita e possono essere necessari spostamenti di molti chilometri. Vi è poi il rischio legato agli effetti collaterali, che potrebbero non essere completamente noti. Inoltre, si potrebbe essere selezionati per ricevere il trattamento standard già in uso e quindi comunque non beneficiare – almeno non fin dall’inizio della sperimentazione – del nuovo trattamento, che poi potrebbe effettivamente dimostrarsi migliore.

### 2. Dove trovare le informazioni sugli studi clinici in corso

Il sito dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha un database in cui è possibile cercare gli studi attivi in Italia per la tua patologia. Tieni presente che potrebbero non essere tutti presenti in questo database (link: <http://www.aiom.it/studi-clinici/ricerca-studi-clinici/1,511,1>). Esiste anche un sito internazionale che riporta gli studi clinici attivi nel mondo in lingua inglese (<https://clinicaltrials.gov/>).

Gli studi vengono svolti di solito nei grandi Centri di Senologia Multidisciplinare,

è quindi possibile rivolgersi anche direttamente a questi centri e alle associazioni di pazienti presenti per avere informazioni.

### 3. Le domande da fare all'oncologo

Di seguito una breve lista di domande che possono aiutarti a chiedere informazioni al tuo oncologo.

- Quali sono gli obiettivi dello studio?
- Come funziona il nuovo farmaco?
- Cosa si sa di questo nuovo trattamento e perché potrebbe essere migliore di quello standard?
- Per quanto tempo sarò arruolata?
- Quali esami e quali altri trattamenti dovrò fare? E ogni quanto tempo?
- È previsto un placebo? Se sì, cosa potrebbe implicare?
- Quali sono i possibili effetti collaterali e i rischi del nuovo trattamento?
- Quali i possibili benefici?
- Quando sapremo se sta funzionando?
- Dovrò pagare alcuni farmaci, visite o esami?
- I miei tessuti e il mio sangue saranno utilizzati per la ricerca?
- Come proteggerete la mia privacy?
- I ricercatori collaboreranno con il mio oncologo?
- Potrò interrompere la sperimentazione in qualsiasi momento?

## 8. ISTRUZIONI PER L'USO

di Francesca Balena e Mimma Panaccione

### Il segreto è chiedere

Sentirsi dire che non c'è guarigione per il cancro al seno metastatico è il primo devastante choc con cui si deve fare i conti. Ognuno troverà il suo modo e la sua strada per non rinunciare alla propria vita. Il segreto per non rinunciare alla propria vita è chiedere. Chiedere aiuto ad uno psiconcologo. Chiedere aiuto al partner, agli affetti familiari e non. Chiedere il confronto con altre persone malate nelle corsie delle Breast Unit, nelle associazioni, online sul blog, sui gruppi del social media.

Si rimane stupiti da come molti interpretano la loro vita con positività nonostante la malattia e, magari, da loro si impara o si copia qualche trucchetto. Quindi la strada, tutta in salita da intraprendere, è chiedere a chi si ama ed esigere un dialogo nuovo e diverso. Sarete voi con i vostri tempi e spazi a chiedere e soprattutto ad insegnare loro come rapportarsi a voi, nel modo più sincero ed aperto che riterrete opportuno. In questo modo non rinuncerete alla vostra sfera affettiva, crescerete tutti insieme in una storia nuova e riuscirete, cosa più importante di tutte, ad alimentarvi dell'energia di chi vi ama.

### Il rapporto medico-paziente

È importante instaurare un buon rapporto con il proprio oncologo e chiedergli il supporto psicologico, l'incoraggiamento e le informazioni necessarie a lenire l'ansia. Anche questo, infatti, significa limitare la sofferenza ed essere messa nella condizione migliore per combattere l'angoscia e la depressione, che sono spesso legate alla malattia metastatica. Anche poter contare su un supporto psicologico può migliorare la qualità di vita.

### Come parlare con l'oncologo

Parlare con il proprio oncologo risulta, soprattutto all'inizio, difficile. Sia per il trauma fisiologico di trovarsi di fronte ad uno specialista del genere con una diagnosi di malattia cronica, sia per i termini tecnici così diversi da quelli delle patologie note e consuete. I tempi, poi, per relazionarsi con il proprio medico risultano spesso limitati. Pertanto, si consiglia innanzitutto, laddove è possibile, di presentarsi alla visita in compagnia di una persona fidata con cui successivamente confrontarsi su quanto detto dall'oncologo e fugare eventuali dubbi la-

tenti. Altrimenti, altro metodo collaudato è la classica lista di domande da portare con sé e da sottoporre allo specialista durante la visita. Non avere timore, poi, di chiedere spiegazioni su termini medici, terapie, farmaci, biopsie o quant'altro. Il paziente ha il diritto di capire il più possibile e non deve mai rinunciarvi.

## **Il messaggio positivo**

Oggi molte persone con un tumore metastatico vivono a lungo, un fatto impensabile qualche anno fa. Enfatizzare questo messaggio positivo affinché si modifichi la percezione comune è importantissimo, per noi e per chi ci sta accanto. Durante la terapia può succedere che i trattamenti debbano essere modificati, perché il tumore sviluppa una resistenza ai farmaci. Questo, ovviamente, è una grande fonte di ansia: ci si chiede se il nuovo farmaco funzionerà e quali saranno per noi gli effetti collaterali. Ogni volta, è necessario trovare nuove energie per affrontare il nuovo percorso. Tuttavia, si deve provvedere a dare tempo alle terapie per constatare l'efficacia della cura. La cronicizzazione della malattia ha un significato positivo perché vuol dire che la si controlla con le terapie e la si tiene a bada nel tempo migliorando le aspettative di vita.

## **L'informazione**

Che si tratti di una recidiva o di un primo annuncio di metastasi, la nuova diagnosi di tumore fa cadere nello sconforto e nell'incertezza, in balia di informazioni confuse. È invece necessario essere ben informati per prendere parte al processo terapeutico: essere coinvolte e partecipi e portare all'attenzione dei medici le proprie esigenze può migliorare di molto le aspettative e la qualità di vita.









## UN PROGETTO DI



## REALIZZATO DA



## ILLUSTRAZIONI DI



## CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI



La sezione "Tumore al seno metastatico" della Biblioteca Interattiva è stata realizzata con la supervisione del Comitato tecnico-scientifico di Europa Donna Italia.

La medicina è una scienza in continua evoluzione.  
Europa Donna Italia garantisce l'aggiornamento delle informazioni al 1 maggio 2019.

Le informazioni qui riportate non sostituiscono la consulenza medica specialistica.  
Il manuale può essere scaricato dal sito di Europa Donna Italia.

---

**EUROPA DONNA ITALIA**

Via Conservatorio, 15 - 20122 Milano - T +39 02 36709790 - F +39 02 36709792 - [segreteria@europadonna.it](mailto:segreteria@europadonna.it)

**[WWW.EUROPADONNA.IT](http://WWW.EUROPADONNA.IT)**