

# CARCINOMA MAMMARIO ED AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

---

Percorso di “Benessere, Make-up ed Inestetismi da Terapia”  
Corso di aggiornamento online

**Dr.ssa Ida Minchella**



# ARGOMENTI DI OGGI

- INTRODUZIONE
- EPIDEMIOLOGIA
- SCREENING E DIAGNOSI
- CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA MAMMARIO
- CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE DEL CARCINOMA MAMMARIO
- STADIAZIONE
- NUOVE TERAPIE



# INTRODUZIONE

- Il carcinoma della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne in Italia.
- I principali fattori di rischio sono rappresentati da: età, fattori riproduttivi, fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, stile di vita, pregressa radioterapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie
- familiarità ed ereditarietà.



# INTRODUZIONE

- Il carcinoma della mammella il più delle volte coinvolge le cellule delle ghiandole mammarie dei dotti o dei lobuli.
- La maggior parte delle pazienti si presenta con una massa asintomatica scoperta durante l'esame o la mammografia di screening.
- La diagnosi viene confermata mediante biopsia.



# EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO

<b>Incidenza</b>	<p>Nel 2020, sono state stimate circa 55.000 nuove diagnosi nelle donne.</p> <p>Le stime per il 2021 non sono disponibili</p>
<b>Mortalità</b>	Nel 2021 sono stimati 12.500 decessi
<b>Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi</b>	88%
<b>Probabilità di vivere ulteriori 4 anni, condizionata dall'aver superato il primo anno dopo la diagnosi</b>	91%
<b>Prevalenza</b>	Sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella



# SCREENING E DIAGNOSI DEL CARCINOMA MAMMARIO

- Tutte le donne devono essere sottoposte a screening
- Le modalità di screening comprendono :
  - Mammografia (+/- Ecografia mammaria)
  - Esame clinico del seno effettuato da operatori sanitari
  - Risonanza magnetica per pazienti ad alto rischio
  - Autoesame del seno mensile



# SCREENING E DIAGNOSI DEL CARCINOMA MAMMARIO

- In Italia, i programmi di screening mammografico prevedono l'esecuzione di una mammografia ogni due anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni
- Nel corso del 2019 sono state pubblicate le nuove Linee guida europee per lo screening mammografico redatte dalla European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC).



# SCREENING E DIAGNOSI DEL CARCINOMA MAMMARIO

- Le raccomandazioni secondo le Linee Guida ECIBC per le donne a rischio nella media (in assenza, quindi, di aumenti del rischio dovuti a predisposizione genetica o pregressa radioterapia toracica) sono :
- **età di 40–45 anni:** nessuno screening
- **età di 45–49 anni:** screening con mammografia ogni 2–3 anni
- **età di 50–69 anni:** screening con mammografia ogni 2 anni
- **età di 70–74 anni:** screening con mammografia ogni 3 anni





# SCREENING E DIAGNOSI DEL CARCINOMA MAMMARIO

Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o perché portatrici di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA-2 i controlli strumentali vengono, da pratica clinica, iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane.



# MAMMOGRAFIA

- La mammografia è l'esame con maggiore sensibilità nei tumori in fase iniziale, in particolare nelle mammelle poco dense e quindi radiotrasparenti
- La mammografia è più accurata nella donna anziana perché, con l'invecchiamento, il tessuto fibrogliandolare delle mammelle è sostituito da tessuto adiposo, che può essere distinto più facilmente dal tessuto anomalo.
- Nella fascia di età 50-69 anni studi di screening hanno dimostrato che la mammografia associata all'esame clinico è in grado di ridurre la mortalità del 30-50%.
- La mammografia deve essere eseguita con apparecchiature dedicate e non è comunque esente da possibili errori.
- La mammografia è meno sensibile nelle donne con tessuto mammario denso



# MAMMOGRAFIA

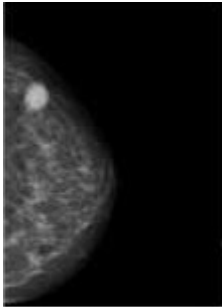
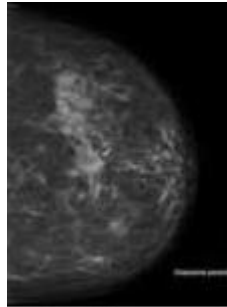


foto 13



fot 13 a

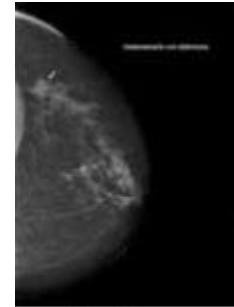


foto 14

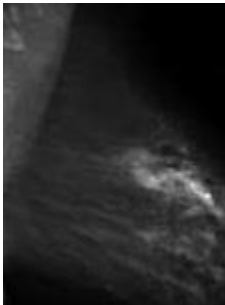


foto 15

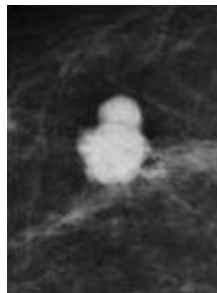


foto 19

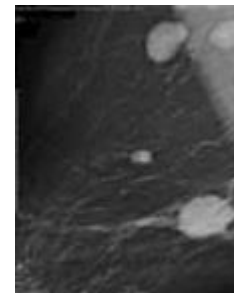


foto 20



# ECOGRAFIA MAMMARIA

- L'ecografia si basa sull'uso di ultrasuoni (onde sonore) ad alta frequenza per visualizzare le strutture mammarie.
- Un dispositivo chiamato trasduttore viene utilizzato per inviare alla mammella onde sonore che vengono riflesse all'esterno della struttura mammaria.
- Le onde di ritorno (eco) vengono rinviate allo stesso trasduttore e l'apparecchio collegato le trasforma elettronicamente in immagine visualizzata sul monitor.

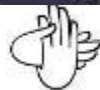
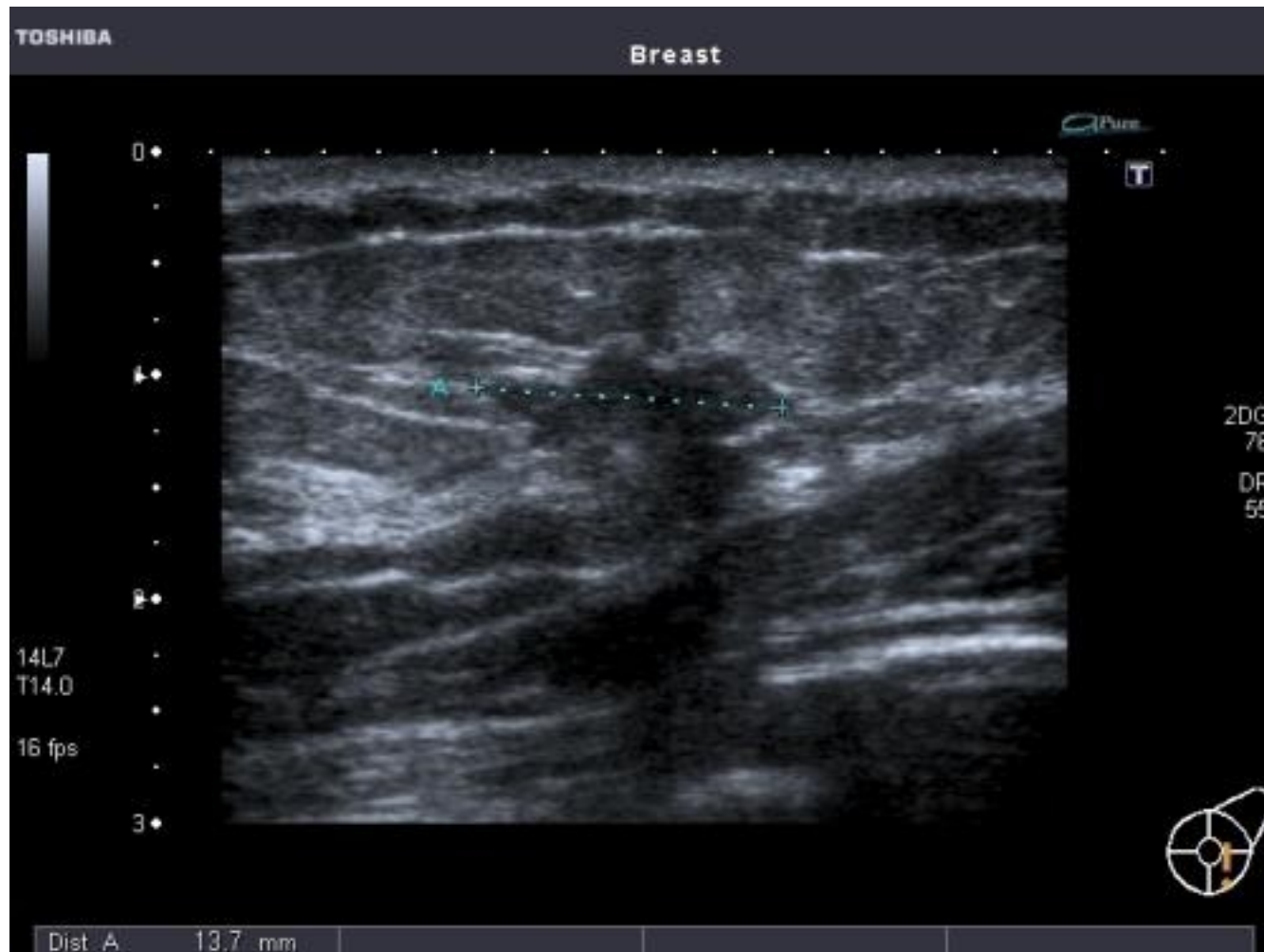


# ECOGRAFIA MAMMARIA

- Le indicazioni cliniche attualmente accettate comprendono la valutazione delle anomalie palpabili e la caratterizzazione di masse rilevate alla mammografia e risonanza magnetica (MR).
- L'ecografia può anche essere usata nello screening come modalità diagnostica in donne con tessuto mammario denso e con mammografia negativa.
- Gli studi condotti per valutare l'ecografia come modalità di screening non hanno dimostrato la sua efficacia, e si è concluso che l'ecografia non deve essere usata come strumento di screening. Tuttavia, l'uso dell'ecografia come adiuvante alla mammografia può aumentare la sensibilità fino al 7,4%.
- Inoltre, è attualmente la modalità primaria raccomandata per guidare le procedure interventistiche del seno (es : biopsie , agoaspirati)



# ECOGRAFIA MAMMARIA



# ECOGRAFIA MAMMARIA



# ECOGRAFIA MAMMARIA





# RISONANZA MAGNETICA DELLA MAMMELLA

- La risonanza magnetica mammaria (RMM) è uno strumento diagnostico molto potente, caratterizzato da elevata qualità dell'immagine, che permette di identificare anche noduli molto piccoli, spesso impalpabili e invisibili con le metodiche tradizionali, studiandone la dinamica di vascolarizzazione.
- Si tratta di un esame complementare alle tecniche più tradizionali (mammografia ed ecografia mammaria), che per le caratteristiche di elevata sensibilità diagnostica non è applicabile a tutte le pazienti ma solo a casi selezionati

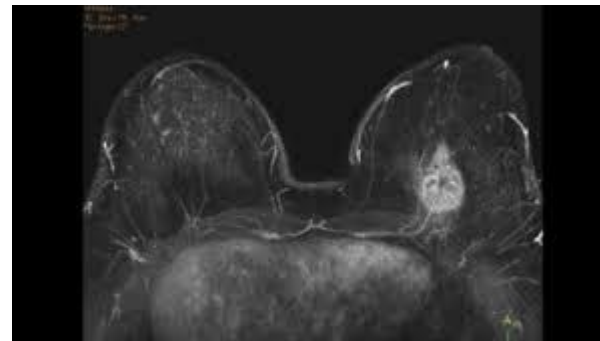
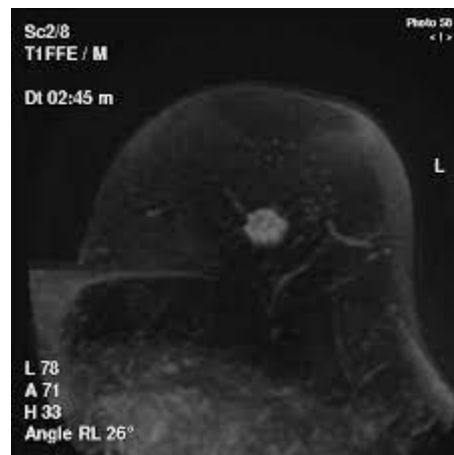


# RISONANZA MAGNETICA DELLA MAMMELLA

- Non si può prescindere infatti dalla risonanza magnetica mammaria nello studio delle giovani donne predisposte geneticamente al tumore mammario o, nel sospetto di malattia plurifocale e pluricentrica, o quando esista una forte discrepanza tra indagini diagnostiche tradizionali e valutazione clinica, e nelle donne con protesi nel sospetto di rotture della protesi stessa
- La risonanza magnetica mammaria (RMM) viene eseguita con mezzo di contrasto, ad eccezione che nello studio delle protesi.



# RISONANZA MAGNETICA DELLA MAMMELLA



# BIOPSIA MAMMARIA

- E' il prelievo di tessuto mammario
- Viene eseguita quando viene rilevata un'anomalia durante un esame obiettivo o procedura di screening
- Viene eseguita generalmente sotto guida ecografica
- E' necessaria per differenziare le lesioni benigne dal cancro.



# BIOPSIA MAMMARIA



# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA MAMMARIO

## TUMORI EPITELIALI DELLA MAMMELLA

Carcinoma infiltrante non di tipo speciale (NST)/Carcinoma duttale infiltrante NAS

Carcinoma lobulare

Carcinoma tubulare

Carcinoma cribriforme

Carcinoma mucinoso

Cistoadenocarcinoma mucinoso

Carcinoma infiltrante micropapillare

Adenocarcinoma apocrino

Carcinoma metaplastico

### Tumori rari del tipo ghiandole salivari

Carcinoma a cellule aciniche

Carcinoma adenoideo cistico

Carcinoma secretorio

Carcinoma mucoepidermoide

Adenocarcinoma polimorfo

Carcinoma a cellule alte con polarità invertita

### Neoplasie neuroendocrine

Tumore neuroendocrino

Carcinoma neuroendocrino

### Proliferazioni epiteliali benigne e precursori

Iperplasia duttale usuale

Lesioni a cellule colonnari

Iperplasia duttale atipica

### Adenosi e lesioni sclerosanti benigne

Adenosi sclerosante

Adenoma apocrino

Adenosi microghiandolare

Cicatrice radiale/ lesione sclerosante complessa

## CLASSIFICAZIONE SECONDO WHO 2019



# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA MAMMARIO

## **Adenomi**

Adenoma tubulare NAS

Adenoma lattazionale

Adenoma duttale NAS

## **Tumori epiteliali-mioepiteliali**

Adenoma pleomorfo

Adenomioepitelioma NAS

Adenomioepitelioma con carcinoma

Carcinoma epiteliale-mioepiteliale

## **Neoplasie papillari**

Papilloma intraduttale

Carcinoma duttale in situ

Carcinoma papillare incapsulato

Carcinoma papillare incapsulato con invasione

Carcinoma solido-papillare in situ

Carcinoma solido-papillare con invasione

Adenocarcinoma intraduttale papillare con invasione

## **Neoplasia lobulare non invasiva**

Iperplasia lobulare atipica

Carcinoma lobulare in situ NAS

Carcinoma lobulare in situ classico

Carcinoma lobulare in situ florido

Carcinoma lobulare in situ pleomorfo

## **Carcinoma duttale in situ (CDIS)**

Carcinoma intraduttale, non-infiltrante, NAS, CDIS di basso grado

CDIS di grado nucleare intermedio

CDIS di alto grado nucleare

## **CLASSIFICAZIONE SECONDO WHO 2019**



# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA MAMMARIO

## **TUMORI FIBROEPITELIALI E AMARTOMI DELLA MAMMELLA**

Amartoma

Fibroadenoma

Tumore filloide

## **TUMORI DEL CAPEZZOLO**

Adenoma del capezzolo

Tumore siringomatoso

Malattia di Paget del capezzolo

## **TUMORI MESENCHIMALI DELLA MAMMELLA**

Tumori vascolari

Tumori fibroblastici e miofibroblastici

Tumori dei nervi periferici

Tumori del muscolo liscio

Tumori del tessuto adiposo

Altri tumori mesenchimali e condizioni simil-tumorali

## **TUMORI EMOLINFOPOIETICI DELLA MAMMELLA**

Linfomi

## **TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE**

Carcinoma invasivo

Carcinoma in situ

## **TUMORI METASTATICI**

CLASSIFICAZIONE SECONDO WHO 2019





# CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA MAMMARIO

- Il **carcinoma duttale** si sviluppa a partire dalle cellule dei dotti e può poi diffondersi anche oltre la parete del dotto stesso. Rappresenta tra il 70 e l'80 per cento di tutte le forme di cancro del seno.
- Il **carcinoma lobulare** parte invece dal lobulo e si può estendere oltre la sua parete. Rappresenta il 10-15 per cento di tutti i tumori del seno e può colpire contemporaneamente ambedue i seni o comparire in più punti nello stesso seno.



# CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE DEL CARCINOMA MAMMARIO

- Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili possono presentare un decorso clinico diverso
- Esistono 4 sottotipi di carcinoma mammario :
- **luminali A**: neoplasie con espressione dei recettori ormonali, a prognosi favorevole
- **luminali B**: neoplasie che, pur possedendo l'espressione dei recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa dell'elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione
- **HER2 enriched**: presenza di espressione di HER2
- **Basal like** : neoplasie caratterizzate dalla assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da una aumentata espressione delle citocheratine (mioepiteliali) basali (CK5/6 e CK 17)



# STADIAZIONE

- E' la rappresentazione sintetica dell'estensione anatomica del tumore.
- E', in pratica, il modo più semplice e standardizzato per dire quanto il tumore sia grande e quanto sia diffuso nel momento in cui viene diagnosticato.
- E' necessaria per la programmazione della strategia terapeutica



# STADIAZIONE

- Il sistema TNM è il modo, universalmente accettato, per definire l'estensione di un tumore
- Il sistema TNM si basa sulla valutazione di tre elementi
- T : estensione del tumore primitivo
- N: assenza o presenza e estensione di metastasi ai linfonodi regionali
- M: assenza o presenza di metastasi a distanza



# Malattia in stadio iniziale

- Grazie allo screening e alla maggior consapevolezza delle donne, la maggior parte dei tumori maligni mammari è diagnosticata in fase iniziale, quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace, permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni molto elevate.
- Il trattamento loco-regionale standard delle forme iniziali è costituito dalla chirurgia conservativa associata a radioterapia o dalla mastectomia.



# Malattia in stadio iniziale

- Dopo la chirurgia, viene generalmente proposto un trattamento sistemico adiuvante (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare), il cui ruolo è ampiamente consolidato in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ad esso associata
- Esso viene preso in considerazione valutando nella singola paziente il rischio di ripresa della malattia in base allo stadio, alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando l'entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita.



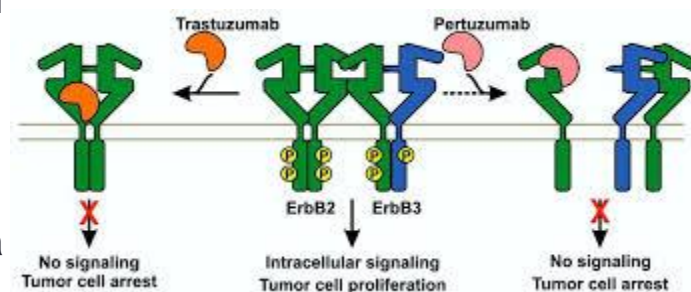
# Malattia in stadio iniziale

- Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2-positivo, operato, ad alto rischio di recidiva (linfonodi ascellari positivi o recettori ormonali negativi), è oggi disponibile, in associazione alla terapia adiuvante standard con chemioterapia associata a trastuzumab, l'anticorpo monoclonale anti-HER2 pertuzumab.(PERJETA ®)



# PERTUZUMAB

- E' un anticorpo monoclonale diretto specificamente contro il dominio di dimerizzazione extracellulare di HER2 e, quindi, blocca il legame di HER2 con altri membri della famiglia HER, compresi EGFR, HER3 e HER4.
- Di conseguenza inibisce la segnalazione intracellulare, avviata dal ligando, attraverso due principali vie di segnalazione:
  - 1) protein-chinasi attivata da mitogeni (MAP chinasi)
  - 2) fosfoinositide 3-chinasi (PI3K).
- L'inibizione di queste vie di segnalazione può determinare rispettivamente **l'arresto della crescita cellulare e l'apoptosi**.





# PERTUZUMAB

- **Indicazione** : trattamento adiuvante di pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva
- **Via di somministrazione** : endovenosa
- **Dosi** : La dose di carico iniziale raccomandata di pertuzumab è di 840 mg , seguita successivamente da una dose di mantenimento di 420 mg somministrata ogni 3 settimane



# PERTUZUMAB

## Effetti collaterali più comuni:

- Sintomi simil-influenzali: febbre, brividi, dolori articolari, rossore localizzato al volto. Si manifestano di solito durante o subito dopo la somministrazione o nelle prime 12 ore. Sono di solito temporanei e possono essere trattati con farmaci come il paracetamolo.
- Nausea moderata. È di solito temporanea e può essere trattata con i farmaci normalmente in uso.
- Diarrea. È di solito temporanea e può essere trattata con i farmaci normalmente in uso.
- Stanchezza.
- **Rash cutanei.**
- Caduta dei capelli: non è dovuta a Pertuzumab ma alla chemioterapia associata.
- Abbassamento dei globuli bianchi e quindi delle difese contro le infezioni: è dovuta in gran parte alla chemioterapia associata.
- Insensibilità, formicolio alle estremità (dita delle mani e dei piedi): non sono dovuti a Pertuzumab ma alla chemioterapia associata

## Effetti collaterali meno comuni:

- Mal di testa.
- Vertigini.
- Vomito.
- Dispnea

Sono di solito molto blandi e compaiono quasi esclusivamente dopo la 1° somministrazione.



# CTCAE : Common Toxicity Criteria for Adverse Events

E' un metodo di classificazione e gradazione degli eventi avversi (effetti collaterali), sistematico, multimodale, onnicomprensivo utilizzabile nei trials clinici oncologici ed applicabile a tutte le modalità di trattamento



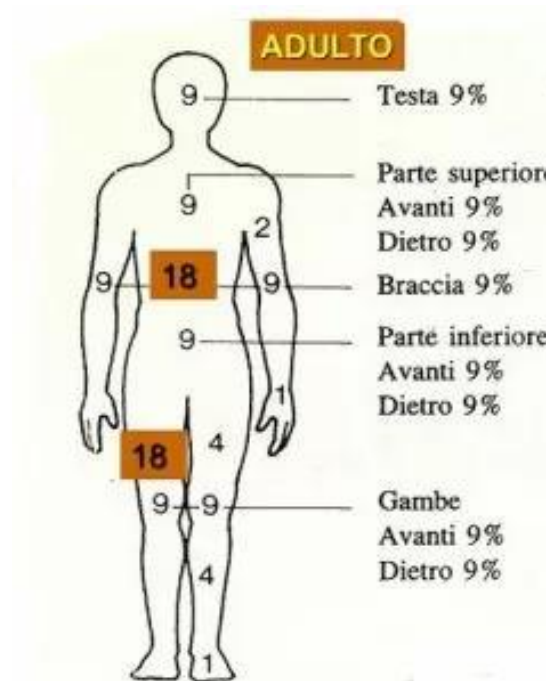
# TOSSICITA' CUTANEA

## CLASSIFICAZIONE SECONDO NCI-CTCAE 5.0

EVENTO	G1	G2	G3	G4
<b>RUSH MACULO-PAPULARE</b>	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO < DEL 10% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI ( ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSAZIONE DI TENSIONE )	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO 10-30% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI ( ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSAZIONE DI TENSIONE) LIMITAZIONE DELLE ADL STRUMENTALI *  *si riferisce alla preparazione dei pasti, fare la spesa , usare il telefono, gestione del denaro, ecc.	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO > 30% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI ( ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSAZIONE DI TENSIONE) LIMITAZIONE DELLE ADL PRIMARIE*  * si riferisce a fare il bagno, vestirsi e spogliarsi, nutrirsi, usare il bagno, assumere farmaci	
<b>PRURITO</b>	LIEVE O LOCALIZZATO, INDICATA TERAPIA TOPICA	INTENSO O DIFFUSO ; INTERMITTENTE ; LESIONI DA GRATTAMENTO ; INDICATA TERAPIA ORALE ( EDEMA, FORMAZIONE DI PAPULE, ESCORIAZIONI, LICHENIFICAZIONE , CROSTE ) , LIMITAZIONE DELLE ADL STRUMENTALI*	INTENSO O DIFFUSO; COSTANTE ; LIMITAZIONE DELLE ADL PRIMARIE* O DEL SONNO ; INDICATA TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI ORALI O IMMUNOSOPPRESSIVA	
<b>NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA /SINDROME DI STEVEN JOHNSON</b>	-	-	DESQUAMAZIONE DELLA CUTE CHE COINVOLGE < 10% DELLA SUPERFICIE CUTANEA CON SEGNI ASSOCIATI (ERITEMA, PORPORA , DISTACCO DELL'EPIDERMIDE E DELLE MEMBRANE MUCOSE )	DESQUAMAZIONE DELLA CUTE CHE COINVOLGE >10% DELLA SUPERFICIE CUTANEA CON SEGNI ASSOCIATI (ERITEMA, PORPORA , DISTACCO DELL'EPIDERMIDE E DELLE MEMBRANE MUCOSE)



# VALUTAZIONE DELL'ESTENSIONE DELLE LESIONI CUTANEE



# PERTUZUMAB (PERJETA®)



Rash acneiforme (papulo-pustolare) (grado 1) del volto **(a)** e torace **(b)** da pertuzumab



# Malattia metastatica

- Nel 6-7% dei casi, il tumore alla mammella si presenta metastatico già alla diagnosi
- La maggior parte delle donne che oggi vive in Italia con carcinoma mammario metastatico (circa 37.000) ha presentato una ripresa di malattia dopo un trattamento per una forma iniziale di carcinoma mammario.
- Grazie ai progressi diagnostico-terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, alle migliori terapie di supporto e alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza globale di queste pazienti con malattia metastatica è notevolmente aumentata.



# Malattia metastatica

- La scelta del trattamento sistemico si basa sulla valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna e dei precedenti trattamenti ricevuti nella fase neoadiuvante/adiuvante.
- Nella malattia con recettori ormonali positivi (HR+) e HER2-negativo, l'aggiunta degli inibitori delle cicline CD4/6 all'ormonoterapia (letrozolo, fulvestrant) ha dimostrato un raddoppiamento della sopravvivenza rispetto alla sola ormonoterapia sia in prima linea che nelle successive linee di terapia .





# Ormonoterapia

- L'**ormonoterapia** o **endocrinoterapia** o **terapia ormonale**, consiste nella somministrazione di farmaci che bloccano l'attività degli **ormoni femminili** (estrogeni e progesterone), ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno un terzo dei tumori mammari
- I farmaci ormonali sono somministrati tipicamente per via orale in compresse ed in alcuni casi per via intramuscolare o sottocutanea
- La durata del trattamento varia in relazione alla sua finalità ed alla fase di malattia:
- **Adiuvante** : si somministra dopo l'intervento per 5 o più anni
- **Neoadiuvante** : si somministra prima dell'intervento per ridurre la massa tumorale e la durata dipende dalla risposta
- **Metastatica** : si somministra nella malattia non guaribile e la durata della terapia dipende dalla risposta al trattamento.



# TIPI DI ORMONOTERAPIA

A seconda del meccanismo di azione i farmaci ormonali si distinguono in :

- **Antiestrogeni** impediscono alle cellule tumorali di utilizzare gli estrogeni prodotti dall'organismo, inibendo così la loro crescita
- **Inibitori dell'aromatasi** bloccano la produzione degli estrogeni bloccando l'attività di alcuni enzimi
- **Analoghi dell'LH-RH** inducono la menopausa farmacologica attraverso il blocco degli ormoni ipofisari che stimolano la sintesi degli estrogeni
- **Progestinici** interferiscono con la produzione o con l'azione degli ormoni femminili
- **Antiandrogeni** bloccano l'interazione tra l'ormone sessuale maschile (testosterone) e specifici recettori che si trovano sulla superficie delle cellule tumorali, inibendo così la crescita del tumore



# TIPI DI ORMONOTERAPIA

- **ANTIESTROGENI (TAMOXIFENE–FULVESTRANT):**

**Tamoxifene** si assume per via orale ed è impiegato nel trattamento del tumore mammario sia nella fase adiuvante sia nella fase metastatica di malattia. Generalmente nelle donne in stato premenopausale è la terapia ormonale di scelta in associazione ad analoghi LH-RH

**Fulvestrant** si somministra per via intramuscolare ed è impiegato prevalentemente nella malattia metastatica

- **INIBITORI DELLE AROMATASI :**

**Anastrozolo, Letrozolo ed Exemestane**, si assumono per via orale e si prescrivono soltanto alle pazienti in stato postmenopausale sia in fase adiuvante che neoadiuvante e metastatica



# TIPI DI ORMONOTERAPIA

- **ANALOGHI DELL' LHRH (LEUPRORELIN, GOSERELIN, TRIPTORELIN):** vengono utilizzati nel tumore mammario sia nella fase adiuvante che metastatica in associazione a tamoxifene o inibitori delle aromatasi
- **PROGESTINICI ( MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO O MEGESTROLO ACETATO ) :** vengono utilizzati nelle forme avanzate di tumore al seno con recettori ormonali positivi che tuttavia non rispondono più al tamoxifene né agli inibitori delle aromatasi



# ORMONOTERAPIA

- Gli **effetti collaterali più comuni** della terapia ormonale utilizzata nel carcinoma mammario sono rappresentati da :
  - vampate di calore e/o sudorazione eccessiva o ritenzione idrica.
  - alterazioni e/o sospensione della regolarità dei cicli mestruali.
  - secchezza vaginale o perdite vaginali, iperplasia della mucosa uterina, cisti ovariche, polipi uterini, variazioni di peso (aumento o diminuzione).
  - osteoporosi, dolori ossei, articolari o muscolari, crampi muscolari, cefalea, nausea.
  - stanchezza, depressione, insonnia, alterazioni dei valori delle transaminasi (funzionalità epatica), del colesterolo e dei trigliceridi, reazioni allergiche localizzate o generalizzate.
  - **Raramente** alcune terapie ormonali possono determinare disturbi della vista, tromboflebiti, trombosi profonde, episodi ischemici cerebrali e embolia polmonare, ipertensione arteriosa, ischemia miocardica, carcinoma dell'utero, reazioni cutanee ( vasculiti , rash, eritema nodoso)



# Ormonoterapia e reazioni cutanee



Papule e placche lichenoidi eritematose e violacee a distribuzione lineare sulla coscia in corso di terapia con letrozolo



# Ormonoterapia e reazioni cutanee



Dermatite indotta da anastrozolo che si presenta come chiazze, papule e placche eritematose



# Ormonoterapia e reazioni cutanee



Dermatite indotta da anastrozolo che si presenta come chiazze, papule e placche eritematose





# Ormonoterapia e reazioni cutanee



Vasculite in corso di exemestane



# Ormonoterapia e reazioni cutanee



Necrosi epidermica in corso di Fulvestrant



# Ormonoterapia e reazioni cutanee



Necrolisi epidermica in corso di  
Letrozolo



# Inibitori delle cicline

- PALBOCICLIB (Ibrance ®)
- RIBOCICLIB (Kisqali ®)
- ABEMACICLIB (Verzenios ®)



# Inibitori delle cicline : Indicazioni

- trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico con recettori ormonali positivi e recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) negativo
- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi o in associazione a fulvestrant.

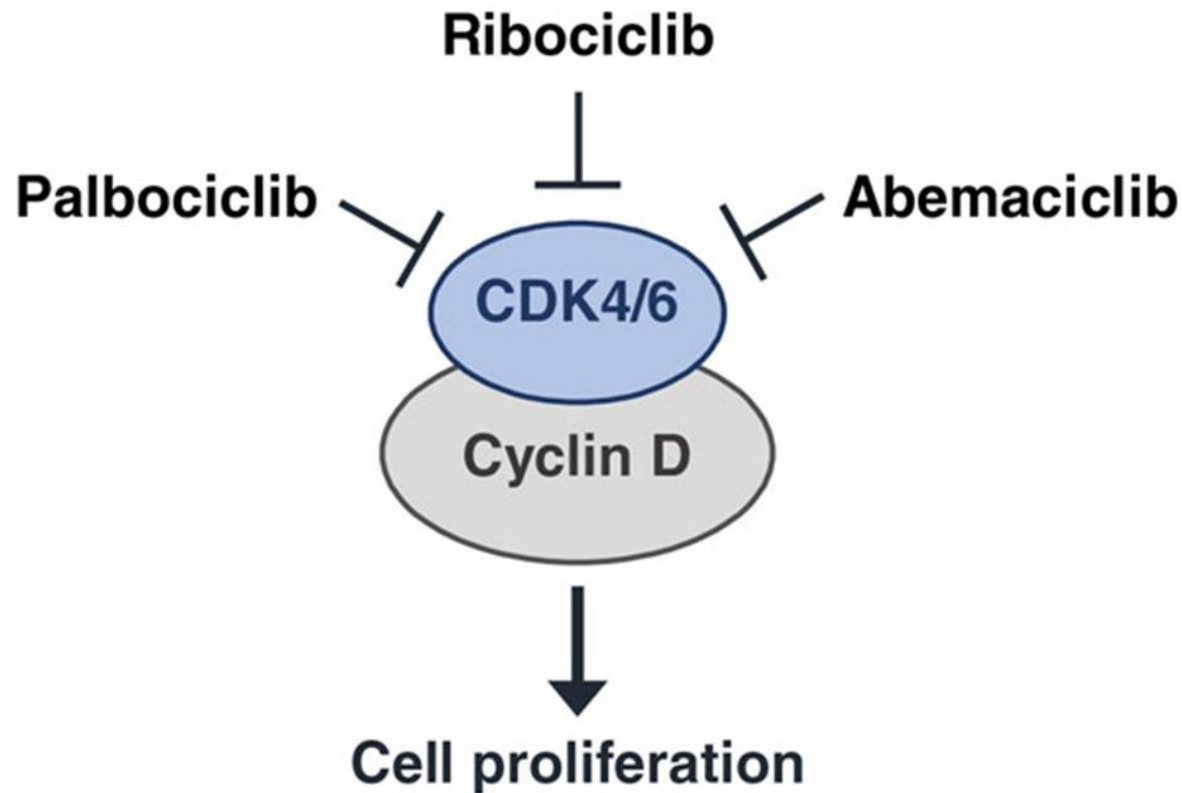


# Inibitori delle cicline : Meccanismo d'azione

- Bloccano l'attività di enzimi noti come chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4 e 6, che svolgono un ruolo chiave nel regolare il modo in cui le cellule crescono e si dividono
- In alcuni tipi di cancro, tra cui il cancro della mammella con recettori ormonali positivi, l'attività di CDK 4 e 6 è aumentata, contribuendo a una moltiplicazione incontrollata delle cellule tumorali
- Bloccando CDK4 e CDK6 si rallenta la crescita delle cellule del cancro della mammella con recettori positivi



# Inibitori delle cicline : Meccanismo d'azione



# Inibitori delle cicline : dosi e tossicità

	Schema terapia	Tossicità
<b>Palbociclib</b>	125 mg/die una volta al giorno a per 21 giorni consecutivi e 7 giorni di pausa	Neutropenia , leucopenia, fatigue, nausea, infezioni, cefalea , malattia interstiziale polmonare, reazioni cutanee
<b>Ribociclib</b>	600 mg/die una volta al giorno per 21 giorni consecutivi e 7 giorni di pausa	Neutropenia , leucopenia, fatigue, nausea , infezioni, cefalea, malattia interstiziale polmonare, artralgia, prolungamento del QTc , epatotossicità, reazioni cutanee
<b>Abemaciclib</b>	150 mg/die per 2 volte al giorno senza pausa	Neutropenia, fatigue , nausea, vomito, cefalea , diarrea , disgeusia, malattia interstiziale polmonare





# Palbociclib : tossicità cutanee



Reazione simil-eritema multiforme : grave eruzione esfoliativa con rash anulare e maculopapulare e desquamazione principalmente su il tronco ed arti superiori



# Palbociclib: tossicità cutanee



eruzione cutanea eritematosa senza vesciche che inizia sul dorso ma si sviluppa rapidamente sul naso e si diffonde a orecchie, torace e braccia, dopo 25 cicli di terapia



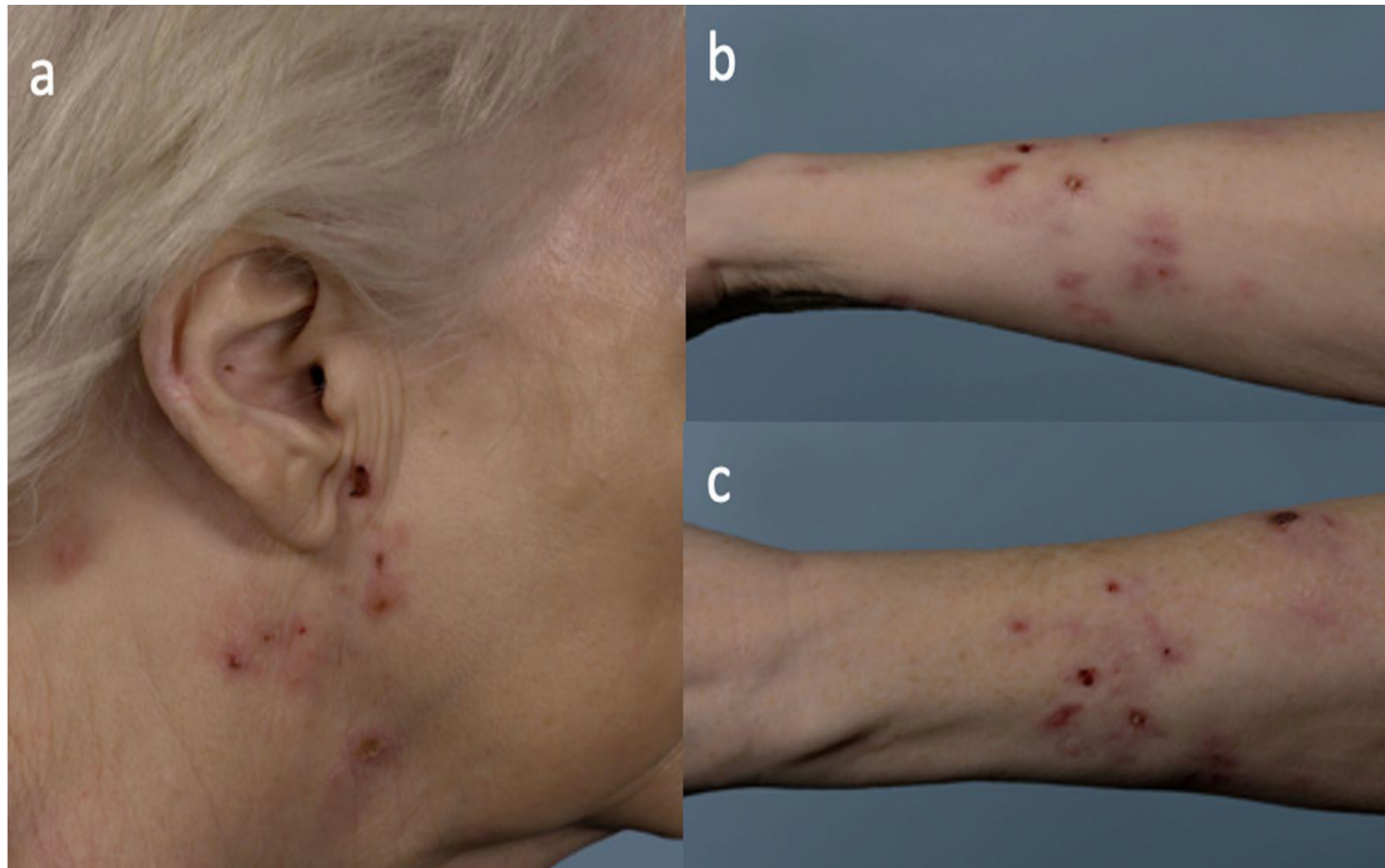
# Palbociclib: tossicità cutanee



Macchie eritematose anulari a placche su avambracci, parte superiore delle braccia, torace e parte superiore della schiena dopo 22 cicli di terapia



# Palbociclib: tossicità cutanee



Pemfigoide bolloso: escoriazione diffusa con rottura della pelle e piccole macule intensamente pruriginose, che iniziano sul collo diffondendosi a tutti gli arti e alla schiena, dopo 11° ciclo di terapia



# Palbociclib: tossicità cutanee



**Eruzione cutanea bollosa**



# Palbociclib: tossicità cutanee



**dermatite psoriasiforme con desquamazione della schiena e dei glutei.**



# Palbociclib: tossicità cutanee

**FIGURE 1.** CTCAE grade 3 hand-foot skin reaction (HFSR) after initiating palbociclib therapy. Left hand, right foot.



**Hand-Foot Syndrome Grado 3**



# Palbociclib : gestione tossicità cutanea

- **Per reazioni di grado 1** si consigliano emollienti topici da applicare regolarmente ed, eventualmente, steroidi a bassa concentrazione nei casi refrattari. Per alleviare il prurito si consigliano antistaminici
- **Per reazioni di grado 2** si consiglia terapia steroidea topica a più alta concentrazione.
- **Per reazioni di grado 3** si devono essere proseguiti gli steroidi topici, bisogna , inoltre, richiedere il consulto dermatologico e considerare l'inizio di steroidi orali oltre a sospendere la terapia con palbociclib.





# Ribociclib : fotosensibilità

La fotosensibilità è un raro effetto collaterale di ribociclib ma è opportuno consigliare un'alta ed accurata fotoprotezione durante l'assunzione del farmaco



# Ribociclib : fotosensibilità



# Ribociclib : fotosensibilità



# Ribociclib : fotosensibilità



# Ribociclib : eritema multiforme



# PARP inibitori

- OLAPARIB (Lynparza®)
- TALAZOPARIB ( Talzenna®)



# PARP inibitori : indicazioni

- **Olaparib** : Carcinoma dell'ovaio , carcinoma mammario , adenocarcinoma del pancreas, carcinoma della prostata con mutazioni di BRCA1/2
- **Talazoparib** : Carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico con mutazioni di BRCA1/2



# PARP inibitori : Meccanismo d'azione

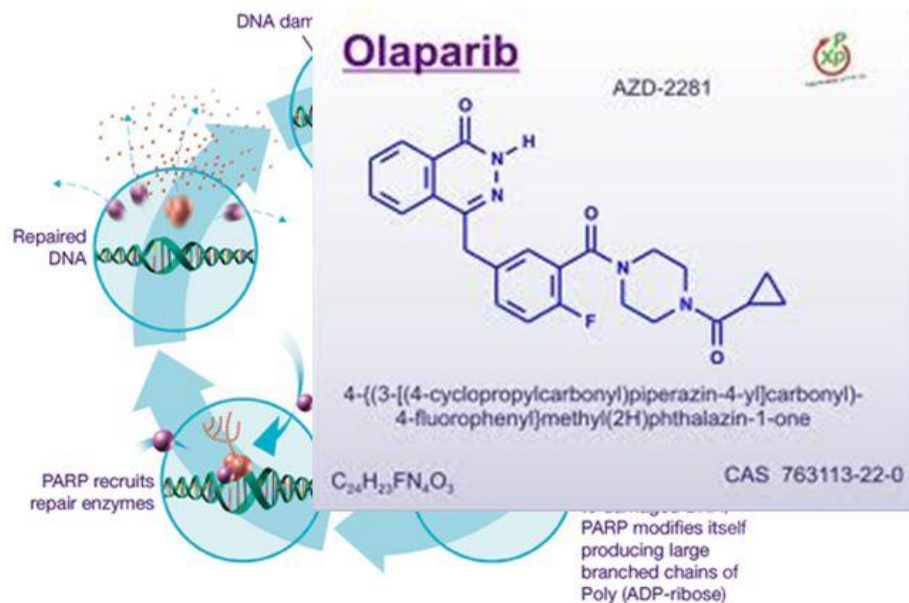
- I **PARP inibitori** hanno come bersaglio una famiglia di proteine chiamate PARP [(Poli-(ADP-ribosio)-polimerasi] coinvolte in diversi processi tra cui la **riparazione del DNA** e l'**apoptosi** (ovvero la morte cellulare programmata).
- Le proteine PARP sono le prime a rispondere quando si verifica un danno nel DNA: lo individuano e poi inviano segnali ad altre proteine per ripararlo
- I **PARP inibitori** bloccano l'azione degli enzimi PARP e quindi la riparazione del DNA ed apoptosi delle cellule tumorali





# PARP inibitori : Meccanismo d'azione

## INIBITORI di PARP



# PARP inibitori : Dosi e tossicità

	DOSI	TOSSICITA'
OLAPARIB (Lynparza®)	300 mg x 2 volte al giorno	astenia, nausea, vomito, diarrea, dispepsia, tosse, cefalea , disgeusia, diminuzione dell'appetito, vertigini , dispnea, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, reazioni cutanee
TALAZOPARIB (Talzenna®)	1 mg una volta al giorno.	astenia, anemia, nausea, neutropenia, trombocitopenia e cefalea.



# OLAPARIB : eritema nodoso



# OLAPARIB : eritema nodoso

- Attualmente non c'è consenso unanime per il trattamento dell'eritema nodoso
- La maggior parte dei casi sono autolimitanti
- Si risolvono entro 3-4 settimane fino a 6 settimane per i casi gravi
- Il ruolo del trattamento con farmaci come gli antinfiammatori non steroidei o corticosteroidi non è ancora chiaro



# IMMUNOTERAPIA

- l'immunoterapia è una nuova arma che si affianca a quelle tradizionali come la chemioterapia, terapia ormonale, terapia con farmaci a bersaglio molecolare e radioterapia nella lotta contro il cancro.
- Si differenzia dalle altre cure oncologiche perché non agisce direttamente sul tumore, ma sui meccanismi di difesa messi in atto dal sistema immunitario contro il tumore, aggredendolo pertanto in modo "indiretto".



# IMMUNOTERAPIA

- Comprende farmaci che esplicano la loro funzione **attivando** il sistema immunitario dei pazienti oncologici e **stimolandolo** ad agire contro le cellule tumorali
- Un sistema immunitario perfettamente funzionante (“competente”) dovrebbe essere in grado di **riconoscere** le cellule tumorali in quanto “diverse” rispetto alle cellule normali, e quindi dovrebbe **scatenare** una risposta contro il tumore con meccanismi simili a quelli con i quali difende il nostro organismo dall’aggressione esterna di virus o batteri.



# IMMUNOTERAPIA

- Purtroppo, le cellule tumorali nel tempo possono acquisire la capacità di sfuggire alla “**sorveglianza**” da parte del sistema immunitario in vari modi, in particolare:
- producendo sostanze e/o attivando meccanismi che antagonizzano il sistema immunitario;
- alterando i sistemi di presentazione degli antigeni situati sulla cellula tumorale.
- Tutto ciò determina uno stato di “**inerzia**”, ovvero di mancata reazione (“tolleranza”) del sistema immunitario nei confronti del tumore, che può quindi crescere senza ostacoli.



# IMMUNOTERAPIA E CARCINOMA MAMMARIO

- L'**immunoterapia** risulta efficace nella forma più aggressiva di tumore della mammella ovvero il triplo negativo che è il più difficile da trattare e particolarmente diffuso nelle donne più giovani.
- **Atezolizumab** ( Tecentriq ®) è il primo immunoterapico approvato nel trattamento del tumore mammario



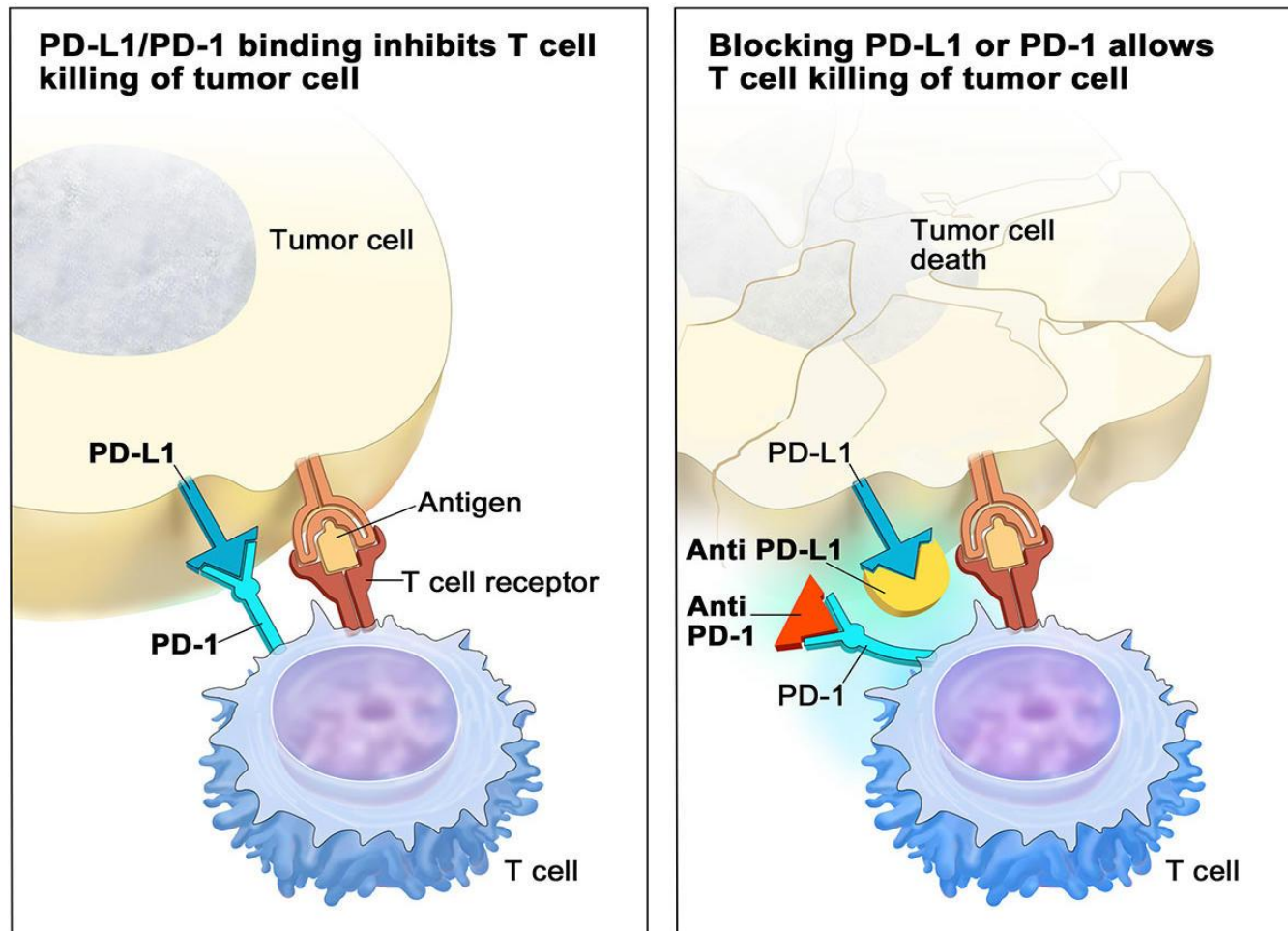


# ATEZOLIZUMAB : Meccanismo d'azione

- Agisce come immunomodulatore, bloccando il ligando della proteina della morte cellulare programmata: noto come PD-L1.
- Più in particolare, l'Atezolizumab blocca l'interazione fra PD-L1 e PD-1.
- Il PD-L1 può essere altamente espresso in certi tipi di tumore che, grazie alla sua interazione con la proteina PD1, ottengono una ridotta o perfino assente proliferazione di cellule immunitarie che invadono il tumore.
- L'inibizione di PD-L1 ottiene, pertanto, gli effetti opposti: normale proliferazione ed infiltrazione del tumore da parte delle cellule immunitarie e una maggiore attività del sistema immunitario



# ATEZOLIZUMAB : Meccanismo d'azione



# ATEZOLIZUMAB

- **Indicazione** : In associazione con nab-paclitaxel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo (triple-negative breast cancer, TNBC) non resecabile localmente avanzato o metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1  $\geq 1\%$  e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.
- **Via di somministrazione** : endovenosa
- **Dosi** : 840 mg ogni 2 settimane oppure • 1.200 mg ogni 3 settimane oppure • 1.680 mg ogni 4 settimane



## ATEZOLIZUMAB : effetti collaterali

- Astenia , respirazione difficoltosa;
- Riduzione dell'appetito, nausea, vomito, diarrea;
- eritema cutaneo, prurito;
- febbre;
- dolore alle articolazioni;
- ipotiroidismo (ipofunzionalità della tiroide, che può causare stanchezza o aumento di peso)  
o ipertiroidismo (iperfunzionalità della tiroide, che può causare accelerazione della frequenza cardiaca, sudorazione e perdita di peso);
- polmonite e congestione nasale;
- dolore addominale, colite ,disfagia
- dolore muscolari, ossei ed articolari;
- reazioni correlate all'infusione del medicinale (malattia simil-influenzale e brividi).



## ATEZOLIZUMAB : effetti collaterali

- **Effetti collaterali non comuni (possono interessare più di 1 persona su 1.000 e meno di 1 persona su 100)**
- diabete mellito ;
- insufficienza surrenalica ;
- sindrome di Guillain-Barré (infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi delle estremità);
- meningite non infettiva ;
- pancreatite ;
- epatite



## ATEZOLIZUMAB : effetti collaterali

- **Effetti collaterali rari (possono interessare più di 1 persona su 10.000 e meno di 1 persona su 1.000)**
- ipofisite (infiammazione dell'ipofisi, ghiandola situata alla base del cervello);
- encefalite non infettiva (infiammazione dell'encefalo);
- sindrome miastenica (condizione nella quale i muscoli diventano deboli e si stancano con facilità).



## ATEZOLIZUMAB : effetti collaterali

- trombocitopenia (riduzione del numero delle piastrine, le cellule che facilitano la coagulazione del sangue);
- ipokaliemia (riduzione di potassio nel sangue) e iponatriemia (riduzione di sodio nel sangue);
- ipotensione;
- aumento dei livelli degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT);
- aumento dell'enzima che decompone i grassi (lipasi) e dell'enzima che decompone l'amido (amilasi).



# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea



**Sindrome di Stevens-Johnson**  
Papule e macule multiple mal definite che si uniscono a formare placche con qualche necrosi centrale e bolle flaccide sul dorso.





# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea



**Sindrome di Stevens-Johnson**  
Bolle flaccide



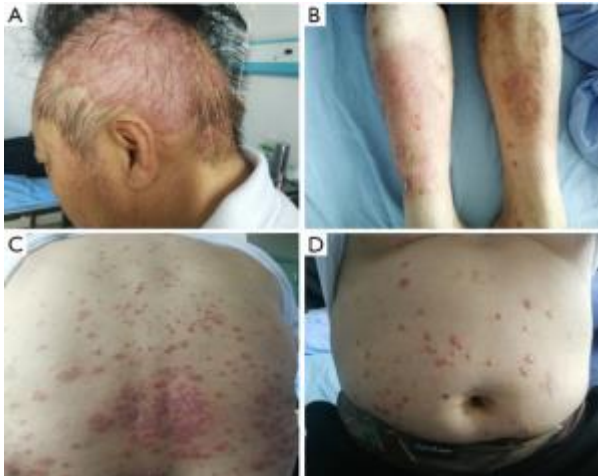
# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea



**Pemfigoide bolloso**



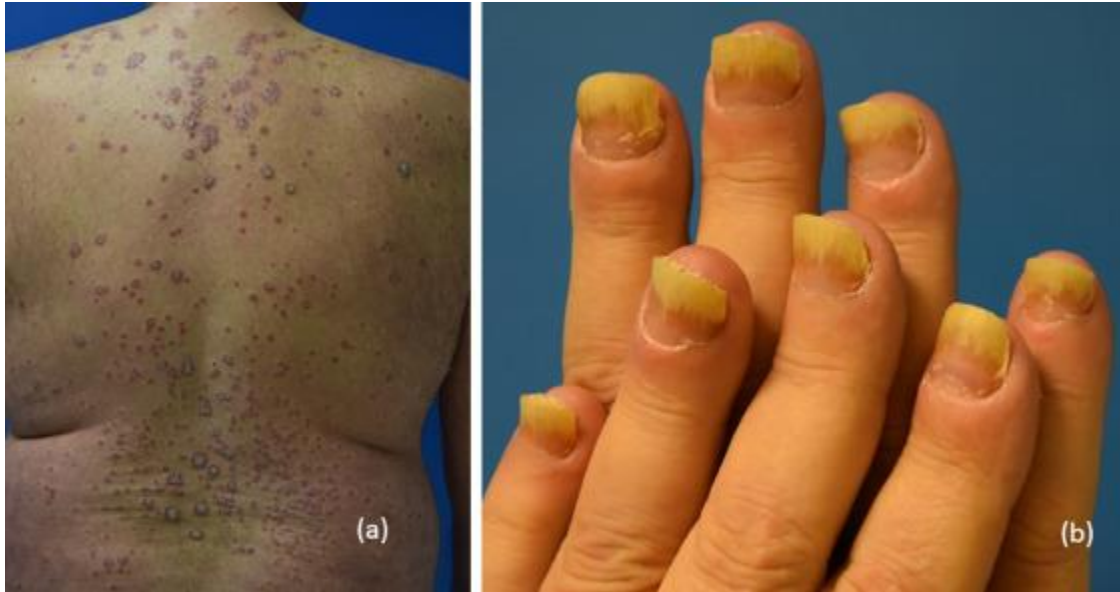
# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea



**Psoriasi da Atezolizumab**



# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea



a)Psoriasi ed b)onicolisi in corso di Atezolizumab



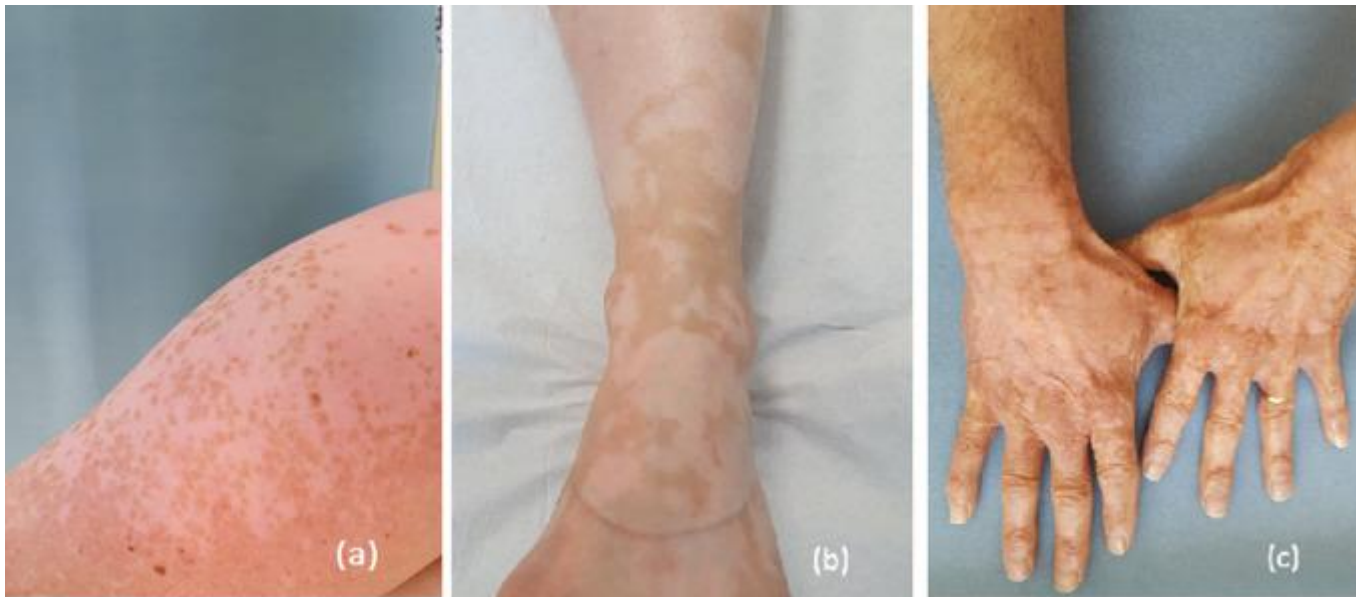
# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea

**Alopecia**



# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea

Depigmentazione/vitiligo



# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea

**Dermatite eczematosa**



# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea

**eruzione morbilliforme**





# ATEZOLIZUMAB : tossicità cutanea

**eruzione acneiforme**



## SUGGERIMENTI UTILI PER LA TOSSICITA' CUTANEA

- Evitare bagni caldi e docce prolungati utilizzando comunque detergenti neutri e aggiungendo olii ammorbidenti all'acqua del bagno.
- Applicare dopo il bagno (e anche durante la giornata) creme emollienti sulla pelle, per rendere la pelle più idratata creando un film protettivo e riducendo il prurito e la desquamazione.
- Proteggere la pelle dal freddo, dal vento e dal sole.
- Possono essere utili lozioni colloidali di farina d'avena, aloe , glicerina. NO lozioni alcoliche (come tonico per il viso).



## SUGGERIMENTI UTILI PER LA TOSSICITA' CUTANEA

- Usare abiti ampi e comodi e, se possibile, con il cotone sulla pelle.
- Mantenere sempre una buona idratazione (bere almeno 1,5l di acqua al giorno).
- Non schiacciare e/o grattare le lesioni cutanee.
- Per gli uomini: evitare di radersi tutti i giorni e usare il rasoio elettrico piuttosto che la lametta; usare creme emollienti pre e post rasatura (NO ai dopo barba alcolici).
- Per le donne: **NON USARE** trucchi contenenti alcool.
- Anche se talvolta sembra acne **NON** trattarlo come tale, per cui **NO** ai prodotti e lozioni “anti acne”.



# TRATTAMENTO TOSSICITA' CUTANEA

- Può essere utile l'impiego di steroidi topici (ad esempio creme a base di beclometasone 0,1%) o a base di urea, in combinazione con antistaminici per via orale se è presente il prurito.
- In caso di reazioni di grado 3, è necessario avviare una terapia con steroidi per os per 4 settimane, iniziando con 1 mg/kg di prednisone al giorno ed il farmaco deve essere sospeso temporaneamente.
- La sospensione deve essere, invece, definitiva per le tossicità di grado 4, per le quali il trattamento con steroidi orali prevede di iniziare con un dose giornaliera di prednisone di 1-2 mg/kg
- La risoluzione degli eventi avversi cutanei avviene, in genere, dopo 4-8 settimane dall'insorgenza.



