

DOCUMENTO DI SINTESI

ONCOLOGIA DI GENERE: NUOVE PROSPETTIVE DI CURA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA TRIPLO NEGATIVO

CON IL PATROCINIO DI



23 Novembre
2021



www.motoresanita.it



ONCOLOGIA DI GENERE COSA É

Alcuni tumori possono presentarsi in maniera diversa nell'uomo e nella donna. Lo studio delle differenze tra i sessi e lo sviluppo di una medicina di genere-specifica in ambito oncologico, rappresentano oggi un punto di grande attenzione per i ricercatori di tutto il mondo. Infatti, l'oncologia di genere-specifica sta mostrando come l'influenza del sesso/genere comprenda molti aspetti da approfondire: da quelli ormonali, del metabolismo e del sistema immunitario, a quelli più in generale fisiopatologici, a quelli socioculturali e psicologici o sugli stili di vita. Differenze tra i sessi, infatti, devono condizionare i metodi di ricerca così come influenzano la frequenza, la gravità ma anche la risposta alle terapie o le reazioni avverse ai farmaci.

INTRODUZIONE DI SCENARIO

Il carcinoma mammario è la neoplasia più frequente tra le donne (meno frequente nell'uomo) ed è potenzialmente grave se non individuata e curata in tempo. Può essere invasivo se esteso o non invasivo se localmente delimitato, ed è classificato in 5 stadi da 0 a IV. Tra questi, i più pericolosi sono lo stadio III - che comporta l'estensione del tessuto canceroso già al di fuori del seno - ed il IV caratterizzato da metastasi in fase avanzata. Grazie alla diagnostica moderna accompagnata dalle più recenti terapie innovative, il tasso di sopravvivenza relativo al tumore al seno è aumentato costantemente negli ultimi anni, tanto che se il tumore viene identificato in fase molto precoce, la sopravvivenza a 5 anni nelle donne trattate è pari al 98%. Nel metastatico però, la sopravvivenza è purtroppo ancora bassa, dipendendo dalle caratteristiche della paziente, dall'aggressività della patologia e dalle minori opzioni terapeutiche disponibili. Il trattamento di questa patologia oncologica è perciò strettamente legato allo stadio in cui la malattia viene diagnosticata, ma anche alle caratteristiche genetiche del tumore, ed oggi sono in commercio validi supporti per lo studio di questo aspetto. Nel carcinoma mammario triplo-negativo (10/15% tra le neoplasie della mammella) attualmente la tipologia a prognosi più complessa, con sopravvivenza media dalla diagnosi nettamente inferiore rispetto alle altre forme, si aprono oggi importanti prospettive di cura, dopo l'immunoncologia, più recentemente i coniugati anticorpo-farmaco. In questa area terapeutica, è importante valutare come dovrà essere la strategia di accesso alle nuove terapie e come dovrà rispondere l'organizzazione a tutto questo, mantenendo la sostenibilità del sistema di cure. Quali nuove risorse saranno necessarie per una buona programmazione? Per poter dare risposta univoca nel territorio Nazionale a questi interrogativi Motore Sanità propone un confronto multiregionale tra i Key Opinion leaders di settore.



CARCINOMA MAMMARIO: FACCIAMO IL PUNTO

- Il carcinoma mammario è la neoplasia più frequente tra le donne, potenzialmente grave se non individuata e curata in tempo.
- È classificato in 5 stadi da 0 a IV:
 - Tra questi, i più pericolosi sono lo stadio III - che comporta l'estensione del tessuto canceroso già al di fuori del seno - ed il IV caratterizzato da metastasi in fase avanzata.
- Grazie alla diagnostica moderna ed alle terapie innovative, il tasso di sopravvivenza è aumentato costantemente negli ultimi anni, tanto che se il tumore viene identificato in fase molto precoce la sopravvivenza a 5 anni nelle donne trattate è pari al 98%.
- Nel metastatico però, la sopravvivenza è ancora bassa: dipende dalle caratteristiche della paziente, dall'aggressività della patologia e dalle minori opzioni terapeutiche disponibili.
- Il trattamento di questa patologia oncologica è legato allo stadio in cui la malattia viene diagnosticata ma anche alle caratteristiche genetiche del tumore.
- Nel carcinoma mammario triplo-negativo, attualmente la tipologia a prognosi più complessa, con una sopravvivenza media dalla diagnosi nettamente inferiore rispetto alle altre forme, si aprono oggi importanti prospettive di cura: l'immunoncologia ed i più recenti coniugati anticorpo-farmaco.
- Bisogna risolvere il problema del Companion test, introducendolo possibilmente all'interno dei LEA perché sempre più nuove terapie targhettizzate e farmaci specifici richiedono l'uso dei medesimi.

IL TUMORE AL SENO TRIPLO-NEGATIVO

Insorge spesso nella donna giovane, prima dei 50 anni, ed è spesso correlato alla presenza di mutazione dei geni BRCA 1-2

- Come il suo stesso nome suggerisce, non può beneficiare di nessuna delle terapie utilizzabili con i recettori ormonali e HER2
 - le speranze di cura sono affidate alle innovazioni terapeutiche
- Il rischio di ricomparsa di malattia e di metastasi è molto elevato:
 - la donna deve costantemente sottoporsi a controlli diagnostici.



Il tumore al seno triplo-negativo insorge spesso nella donna giovane

Quando il tumore colpisce una donna giovane occorre considerare, nella gestione della malattia, una serie di fattori determinanti per la qualità di vita e l'adesione alle terapie:

La possibilità di conciliare tumore e lavoro e mantenere la propria attività lavorativa

La possibilità di preservare la propria capacità riproduttiva e avere una gravidanza dopo la malattia

La possibilità di continuare ad avere una vita di coppia soddisfacente e una relazione stabile con il proprio partner

Il rischio di ricomparsa di malattia e di metastasi è molto elevato

A queste donne occorre garantire non solo nella fase della malattia ma anche in quella successiva:

Un percorso organizzato e agevolato di sorveglianza diagnostica che tenga conto della loro condizione di donne «a rischio»

Un adeguato supporto psico-oncologico che le aiuti a convivere con la loro condizione di donne «a rischio»



STATO DELL'ARTE E NUOVE PROSPETTIVE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO

Il carcinoma mammario triplo negativo, che rappresenta circa il 15% dei tumori mammari, è la forma più aggressiva di tumore della mammella, e pur essendo ancora il sottotipo a prognosi più sfavorevole, l'armamentario terapeutico si è arricchito in modo importante negli ultimi anni. L'immunoterapia, in combinazione con la chemioterapia nel setting di malattia metastatica, ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza nel sottogruppo di pazienti il cui tumore esprime il marker PD-L1 (circa il 40% dei casi). Più recentemente un ADC (antibody-drug conjugate/anticorpo-farmaco-coniugato) diretto contro TROP2 ha dimostrato un prolungamento della sopravvivenza anche in pazienti con malattia refrattaria alla chemioterapia. È importante ricordare che i tumori triplo-negativi spesso presentano anche deficit dei geni nel meccanismo di riparo del DNA, che si identificano come alterazioni nei geni BRCA, e questo è un importante marcatore di possibile efficacia dei farmaci inibitori di PARP. Tutte queste strategie che ad oggi sono disponibili per i pazienti con malattia in fase avanzata hanno anche dato risultati importanti nei setting più precoci di malattia, dove l'intento è curativo.



IL RUOLO DELL'IMMUNOTERAPIA

Siccome questo tumore non esprime i classici bersagli terapeutici per specifica terapia ormonale o molecolare, fino ad ora, l'unico trattamento appropriato e rimborsabile è stata la chemioterapia. Basandosi sui dati ottenuti dallo studio registrativo IMpassion130, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con Determina del 14 luglio 2020, e successiva Determina della Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (n. 188 del 28-7-2020) ha dato il via libera alla rimborsabilità per un farmaco immunoterapico (atezolizumab) associato a chemioterapia (nab-paclitaxel) in prima linea per la terapia di pazienti affetti da carcinoma mammario triplo negativo non resecabile localmente avanzato o metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$. La scheda AIFA prevede che per l'eleggibilità al trattamento con atezolizumab, i tumori siano testati con dosaggio immunoistochimico Ventana PD-L1 SP142, lo stesso usato nello studio registrativo. Il test, marcato CE-IVD, richiede specifiche modalità di lettura dei risultati e personale di anatomia patologica formato a tale scopo. Paradossalmente, al momento, la rimborsabilità del "compagno diagnostico", ossia di PD-L1 SP142, non è prevista nei Livelli Essenziali di Assistenza. Questo sottintende che un'analisi a priori della governance è fondamentale, così come la necessità di coinvolgimento di tutte le figure professionali che partecipano dalla diagnosi alla cura dei pazienti, alla stesura di documenti che devono garantire una logica sostenibile appropriata ed equa, di accessibilità ai farmaci. Si tratta di un'opportunità di terapia che può derivare da una analisi su tessuto tumorale dell'espressione del bersaglio terapeutico e perché questo si possa realizzare è necessario la condivisione dei professionisti, l'aggiornamento del PDTA e l'accessibilità alla specifica indagine. Le reti sono la sede naturale in cui si poter raggiungere più facilmente questi obiettivi.

DIAGNOSTICA DI ACCOMPAGNAMENTO PER IL SUCCESSO DELLA TERAPIA

Soprattutto in ambito oncologico, la diagnostica di accompagnamento costituisce uno degli approcci più all'avanguardia per indirizzare il paziente alla terapia più indicata (medicina di precisione o target therapy) più efficace (personalizzazione della terapia) e contestualmente per contribuire alla sostenibilità economica dell'intero Ecosistema Salute grazie all'appropriatezza prescrittiva.



PER GARANTIRE MAGGIORE QUALITÀ ED EQUITÀ DI CURA ALLE PAZIENTI

Di fronte ai grandi passi dell'immunoterapia, gli oncologi chiedono che siano affrontati aspetti come spesa divisa in silos da superare, LEA e tariffazione e rimborso del test PDL1 Ventana SP142, codifica dei consulti multidisciplinari per riconoscere i pazienti che iniziano un percorso, nonché maggiore organizzazione e competenza professionale. Le pazienti, per parte loro, attraverso le Associazioni che si battono per tutelare il percorso di assistenza e di cura delle donne colpite da tumore, chiedono di sapere quali centri siano in grado di garantire i test e quali un percorso organizzato di diagnosi e di cura. Chiedono qualità, in termini di professionalità per queste nuove tecnologie, ed equità nella cura e nella diagnosi della malattia. Le Associazioni si appellano per redigere linee guida chiare e nazionali, che evitino le disuguaglianze, di potenziare le Reti e di investire nel potenziamento delle anatomie patologiche, perché questa fase diagnostica richiede un'attenzione diversa a livello economico e sul piano organizzativo. Per le donne, le Breast Unit rappresentano la garanzia perché la fase diagnostica sia ben governata.

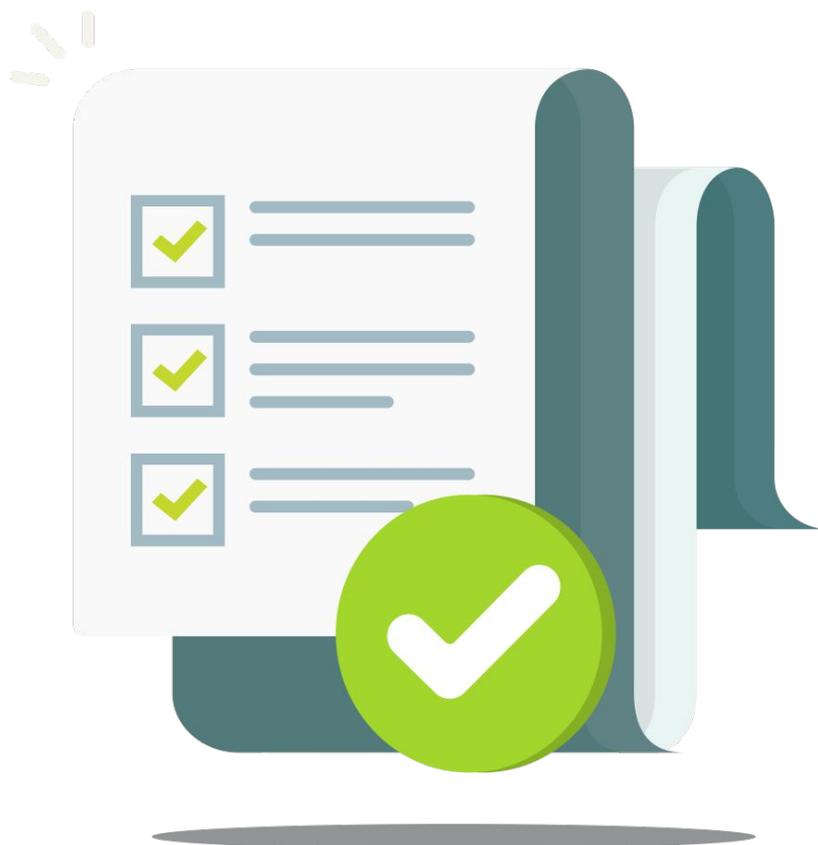
L'AZIONE POLITICA: CONCILIARE L'AUMENTO DEI COSTI PER LE NUOVE TERAPIE CON LA SOSTENIBILITÀ DEL S.S.N.

È la politica stessa a chiedere un sistema con regole molto precise per garantire alle pazienti un percorso agevole, equo in tutto il territorio nazionale e sicuro, che le porti ad avere la migliore diagnosi e cura possibile. Perché è evidente che questo tipo di diagnosi e terapie richiederanno sempre più competenze e percorsi complessi. La scommessa del servizio sanitario nazionale sarà dunque di conciliare l'aumento dei costi legato a queste nuove terapie, che hanno bisogno di una fase di studio e di ricerca molto lunga, con la sostenibilità del servizio sanitario nazionale, puntando sull'appropriatezza partendo quindi da una diagnosi sempre più molecolare. È inoltre fondamentale provare a raggiungere uniformità di accesso alle cure e ai metodi diagnostici su tutto il territorio nazionale, perché i fondi ingenti da stanziare, e che verranno indirizzati anche alla ricerca, raggiungano tutti gli Istituti di ricerca diffusi sul territorio nazionale, che in questi mesi dovranno lavorare per presentare proposte valide e innovative. L'Italia ancora oggi è uno dei Paesi che investe di meno in ricerca.



CONCLUSIONI

Secondo i dati attualmente disponibili, il carcinoma mammario triplo-negativo ha una sopravvivenza media dalla diagnosi nettamente inferiore rispetto alle altre forme. Questo è il motivo per cui la ricerca è molto impegnata per lo sviluppo di nuove strategie che migliorino le conoscenze delle caratteristiche del tumore e permettano di utilizzare terapie come l'immunoterapia, consentendo una personalizzazione della cura. In questa area terapeutica è importante che la strategia di accesso alle nuove terapie e l'organizzazione rispondano ai nuovi bisogni della donna con tumore triplo negativo, coniugando efficienza e sostenibilità, creando una massa critica comune di competenze, sia cliniche sia produttive, che possano lavorare insieme come sistema utilizzando nuovi approcci cellulari e molecolari. Il contesto più appropriato si è dimostrato essere quello delle "Breast unit", unità multidisciplinari specializzate nella cura del tumore mammario, in cui diagnosi, trattamento medico e chirurgico, riabilitazione, consentano una pianificazione ottimale delle opzioni terapeutiche disponibili, al fine di raggiungere i migliori risultati.





ACTION POINTS

1. Le nuove terapie richiedono percorsi diagnostico-terapeutici dedicati che non possono essere identificati all'infuori di Breast-Unit codificate.
2. I Molecular Tumor Board regionali devono evolversi per diventare forum di discussione di tutte le situazioni complesse di cui afferiscono i centri più piccoli. In questa ottica potrebbero rientrare diversi casi di tumore triplo-negativi.
3. Aggiornamento dei LEA con fondo ad hoc, finalizzato ad implementare i LEA esistenti e acconsentire la loro tariffazione soprattutto in ambito diagnostico.
4. Per riuscire a garantire un corretto finanziamento è necessario superare l'ottica dei budget a silos, promuovendo il percorso diagnostico e terapeutico del paziente.
5. La diagnosi precoce resta di fondamentale importanza per il trattamento del carcinoma mammario, è necessario quindi potenziare il sistema nazionale di screening anche a fronte dello stop subito a causa del Covid.
6. È fondamentale ci siano gruppi oncologici multidisciplinari dedicati e con step di azione ben definiti. Sfortunatamente non sempre la valutazione multidisciplinare avviene anche in fase pre-chirurgica, mentre farlo è un elemento chiave dell'appropriatezza del percorso.
7. Deve essere messo a disposizione un reale percorso di riabilitazione per le persone con tumore alla mammella, dotato anche dello psico-oncologo.
8. Deve essere garantita una componente dell'associazionismo all'interno delle Breast-Unit.

**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

Vincenzo Adamo, Oncologo Medico Azienda Ospedaliera “Papardo di Messina”
e Coordinatore Rete Oncologica Siciliana

Massimo Aglietta, Coordinatore Responsabile Indirizzi Strategici Rete Oncologica
Piemonte e Valle d’Aosta

Gianni Amunni, Direttore Generale ISPRO, Regione Toscana

Rossana Berardi, Presidente Associazione Women for Oncology Italy, Professore
Ordinario di Oncologia Università Politecnica delle Marche e Direttore della Clinica
Oncologica Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

Luigi Cavanna, Presidente CIPOMO

Pierfranco Conte, Coordinatore Rete Oncologica Veneta

Valentina Guarneri, Professore Ordinario Direttore Scuola di Specializzazione Oncologia
Medica, Università di Padova e Direttore SC Oncologia Medica 2 IRCCS Istituto
Oncologico Veneto

Raffaella Guida, Politiche del Farmaco e Dispositivi, Regione Campania

Giuseppe Longo, Coordinatore GREFO

Loredana Pau, Vicepresidente Europa Donna Italia

Paolo Pronzato, Coordinatore Rete Oncologica Liguria

Manuela Roncella, Direttore U.O. Senologia A.O.U. Pisana

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità



MOTORE
SANITÀ

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI



IT-mED

