

PRIMO PIANO

Il Diclofenac aiuta a prevenire l'HFS

Un trattamento topico per la sindrome mano-piede.

PAG. 7

Due farmaci per tumori uroteliali

I risultati dello studio EV302 modificano la pratica clinica.

PAG. 3

Pausa terapeutica per una gravidanza

I risultati del recente studio Positive.

PAG. 2

Over 75, assistenza multidisciplinare

Manca una procedura di assistenza olistica.

PAG. 5

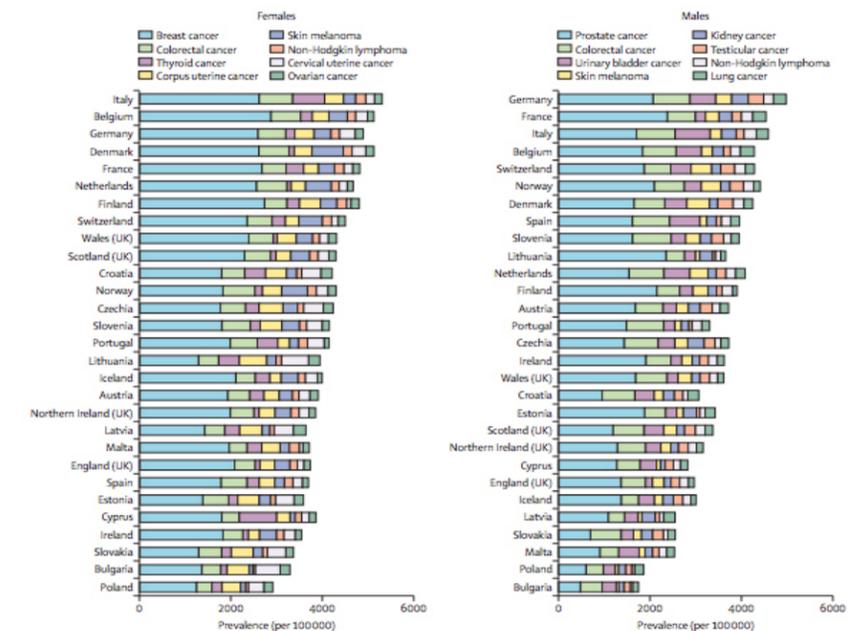
Il dato emerge dallo studio Eurocare-6 di un gruppo di ricerca internazionale Europa, prevalenza del cancro al 5%

Valori massimi in Italia, Germania e Francia

di Roberta De Angelis

Il 5% della popolazione europea aveva avuto una diagnosi di tumore. Il dato si riferisce al 2020 ed è stato oggetto di uno studio Eurocare-6 sulla rivista Lancet Oncology. Si stima che all'inizio del 2020 in Europa 23.7 milioni di persone abbiano avuto una diagnosi di tumore. Ciò è affermato in uno studio (R. De Angelis et Al, Eurocare-6 Working Group. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by this is duration and country: a population based study. Lancet oncol, 2024, 25(3) 29-3-307) di un gruppo di ricerca internazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, che ha stimato la prevalenza al 2020 analizzando i dati dei registri tumori di 29 paesi Europei partecipanti.

PAG. 4



Nel grafico, la prevalenza completa stimata al primo gennaio 2020, per sesso e paese

Male incurabile o malattia guaribile?

di Francesco Nania

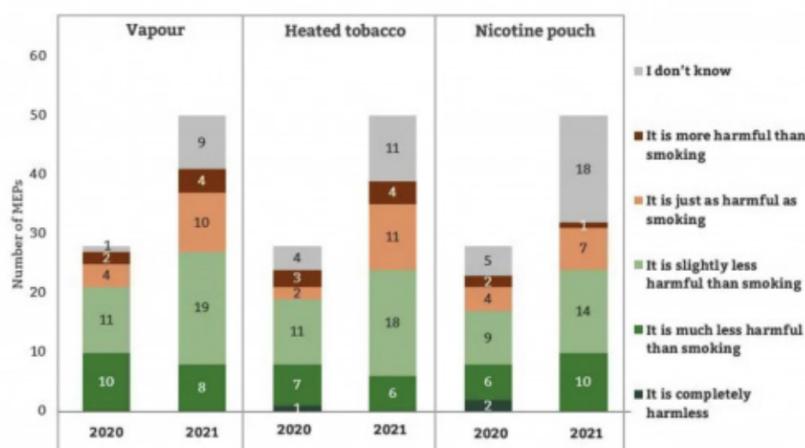
Brutto male, male incurabile, male che non perdona, che non lascia scampo. Sono alcune delle espressioni utilizzate inopportuno per individuare i pazienti oncologici. Eppure, i passi da gigante compiuti negli ultimi decenni dalla ricerca scientifica dovrebbero farci abolire questi termini senza speranza, senza futuro. Gli oncologi non si stancano di dire che oggi dal cancro si guarisce, la mortalità è calata sensibilmente ed è migliorata la qualità della vita nel decorso della malattia con terapie mirate e sempre meno invasive con farmaci che leniscono gli effetti collaterali di radioterapia e chemioterapia. Senza dimenticare le campagne di prevenzione: il 40 per cento dei tumori può, infatti, essere prevenuto seguendo uno stile di vita corretto. Eppure, ancora oggi, questi luoghi comuni sono troppo spesso utilizzati dai mass media che svolgono un ruolo fondamentale soprattutto in campo scientifico. I medici sono, quindi, in prima linea perché vi sia un'informazione chiara e corretta che possa rappresentare la prima medicina per chi vuole sconfiggere il cancro. Ed è questa la mission che Oncopost vuole portare avanti con il contributo prezioso di medici, oncologi, ricercatori ed esperti che ci aiutano a comprendere l'evoluzione delle terapie e l'efficacia della prevenzione correlata agli stili di vita. Oncopost vuole essere un mezzo per fare comprendere che occorre incidere nella nostra cultura in modo tale che i comportamenti scorretti non si ripercuotano sulla nostra salute personale ma anche su quella dei nostri figli e dei nipoti vanificando tutti gli sforzi del sistema sanitario per prevenire le malattie.



L'uso delle Vape può provocare malattie respiratorie e problemi polmonari Nuove evidenze sui rischi per la salute associati alle sigarette elettroniche

MEPs' assessment of risk of new nicotine products compared with smoking

di Silvano Gallus



I danni del fumo sono ben noti. L'uso di tabacco risulta infatti un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e respiratorie, oltre che per più di 20 diversi tipi o sottotipi di tumore. Sappiamo che il fumo di tabacco può provocare questi danni attraverso modificazioni epigenetiche. In buona sostanza, il fumo di tabacco è capace di provocare modifiche alle attività di regolazione dei geni e di espressione del DNA, che possono avere effetti sul funzionamento delle cellule, contribuendo così allo sviluppo di malattie. Sono stati recentemente pubblicati sulla autorevole rivista Cancer Research i risultati di un importante studio condotto da Herzog e colleghi.

SEGUE A PAG. 6

La gravidanza dopo un tumore al seno non favorisce la recidiva ed è sicura per il neonato

La sospensione del trattamento endocrino non aumenta i rischi di recidiva



Fedro Alessandro Peccatori.
è direttore dell'Unità Funzionale Trapianto Allogeneico all'Istituto Europeo di Oncologia Divisione di EmatocologiMilano.

di Fedro Alessandro Peccatori

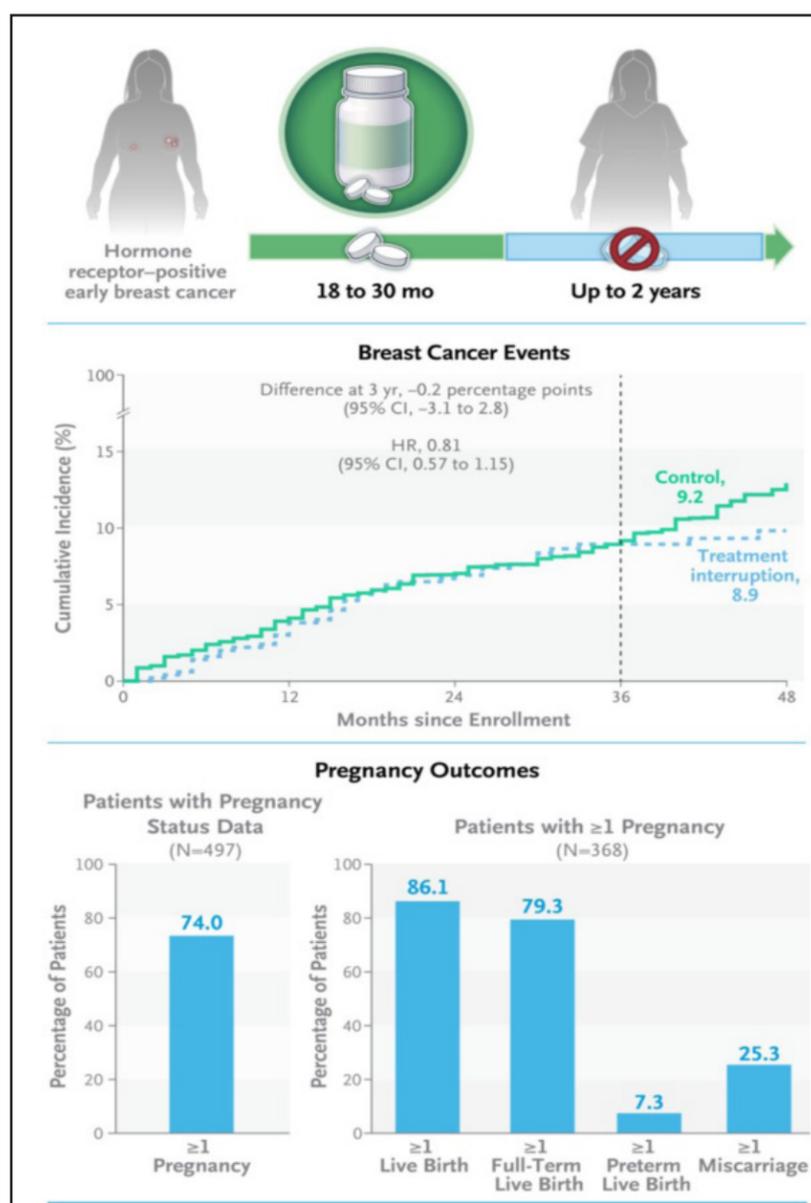
Lo studio Positive, pubblicato a maggio dello scorso anno sulla rivista scientifica *The New England Journal of Medicine*, è stato condotto su un campione di 516 donne, di età media di 37 anni, con tempo medio di 29 mesi trascorso dalla diagnosi di cancro al seno e il 93,4% con una malattia al primo o al secondo stadio. Tra le 497 donne seguite per lo stato di gravidanza, 368 (74,0%) hanno avuto almeno una gravidanza e 317 (63,8%) hanno avuto almeno un parto. In totale sono nati 365 bambini. Lo studio dimostra che l'interruzione del trattamento endocrino anticancro per concepire un bimbo non aumenta il rischio di recidiva nel breve termine. IEO, l'Istituto Europeo di ricerca Oncologia è il centro con il maggior numero di pazienti coinvolte. I risultati dello studio Positive, a cui ha contribuito sostanzialmente l'Istituto Europeo di Oncologia, dimostrano che non c'è aumento di rischio di recidiva per le giovani donne con cancro al seno che hanno interrotto il trattamento endocrino per rimanere incinte. I dati hanno confermato che queste neomamme hanno avuto tassi di recidiva, a breve termine, simili a quelli delle donne che non hanno interrotto il trattamento e la maggior parte di loro ha concepito e partorito bambini sani. Circa il 20% delle pazienti ricevono la diagnosi di tumore del seno nei loro anni riproduttivi e per molte di loro la fertilità e la gravidanza sono preoccupazioni prioritarie. La maggior parte delle giovani donne con carcinoma mammario in fase iniziale ha una

Per le pazienti con tumore iniziale ormono-sensibile, la sospensione temporanea della terapia ormonale post-intervento per il tempo necessario al concepimento e alla gravidanza (due anni) non aumenta il rischio di recidiva

malattia sensibile agli ormoni, la cosiddetta malattia positiva al recettore degli estrogeni (ER+), il che significa che le cellule tumorali sono alimentate dai propri ormoni. Queste donne ricevono un trattamento endocrino per bloccare la produzione naturale di ormoni per ridurre il rischio di recidiva. La terapia endocrina può essere prescritta per 5-10 anni e ha un forte impatto sulla possibilità di gravidanza. Infatti, pur non essendo tossica sulle ovaie, è incompatibile con la gravidanza che necessariamente doveva essere spostata al termine delle cure, con una minor probabilità di successo legata all'età più avanzata". Lo studio Positive, condotto a livello globale dall'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) e dall'Alliance for Clinical Trials in Oncology in North America, in collaborazione con il Breast International Group (BIG) è stato concepito nel 2014 per aiutare queste giovani donne a realizzare il loro desiderio di maternità, senza

compromettere l'efficacia delle cure. La collaborazione internazionale è fondamentale per rispondere ad alcune domande importanti per le donne con pregresso tumore mammario. Questo studio ha richiesto una collaborazione globale che ha coinvolto il nostro Gruppo insieme con il gruppo Alliance e il Breast International Group. Avere una gravidanza era considerato da molti proibito per chi aveva avuto un carcinoma mammario. Adesso sappiamo che è possibile per le donne interrompere la terapia ormonale precauzionale per soddisfare un desiderio di gravidanza senza aumentare il rischio di una recidiva nel breve termine. I risultati dello studio sono di grande aiuto per le donne che desiderano affrontare questo percorso. Da dicembre 2014 a dicembre 2019, 518 donne di età pari o inferiore a 42 anni che desideravano una gravidanza hanno accettato di sospendere la terapia endocrina per circa due anni per provare a rimanere incinta. Prima di sospendere il trattamento, le donne avevano completato tra i 18 e i 30 mesi di terapia endocrina adiuvante, che veniva ripreso dopo la gravidanza o comunque entro 24 mesi dalla sospensione. Lo studio ha arruolato pazienti da 116 ospedali in 20 Paesi dei 4 continenti e lo IEO è stato il centro con maggior numero di pazienti coinvolte: 48 in totale. I ricercatori hanno scoperto che la percentuale di donne dello studio Positive, il cui cancro al seno è ricomparso (8,9%) era paragonabile a quella riscontrata in altri studi comparabili per caratteristiche delle pazienti (9,2%). Inoltre, con un totale di 365 bambini nati da donne nello studio, i tassi di concepimento e parto erano simili o superiori a quelli della popolazione generale. I risultati dello studio Positive, rompono definitivamente il tabù secondo cui avere un bambino dopo un intervento per tumore del seno può aumentare il rischio di ripresa della malattia e confermano che la gravidanza può essere un obiettivo realistico già dopo 18-30 mesi di terapia endocrina per le donne che hanno un cancro al seno estrogeno-dipendente. La decisione va presa paziente per paziente, tenendo conto dell'intera sua storia personale, ma il punto importante è che il progetto di maternità per queste giovani donne non va scartato a priori e non sono più costrette a scegliere se curarsi o avere un figlio". Continueremo a seguire le donne arruolate nello studio per valutare il rischio di recidiva nel tempo e monitorare che completino il trattamento endocrino dopo la pausa pianificata. Il follow-up a lungo termine è essenziale per avere conferma degli effetti a lungo termine della pausa della terapia ormonale.

I ricercatori hanno scoperto che la percentuale di donne il cui cancro al seno è ricomparso (8,9%) era paragonabile a quella riscontrata in altri studi comparabili per caratteristiche delle pazienti (9,2%)



Partridge et al International Breast Cancer Study group; Positive Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N. Eng J Med.* 2023 May 4; 388 (18): 1645-1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856

STUDIO EV302. Aumentata la sopravvivenza dei pazienti da 16 a 31,5 mesi Pembrolizumab e Enfortumab combinati modificano la storia dei tumori uroteliali

Negli ultimi anni si è assistito ad un radicale cambiamento nel trattamento delle neoplasie renali, soprattutto in considerazione del fatto che l'introduzione dell'immunoterapia ha profondamente modificato la storia naturale di questa neoplasia. A spiegare il concetto è il dottor Giuseppe Fornarini, medico oncologo al policlinico San Martino di Genova.

- Quali sono le novità nella terapia dei carcinomi renale e uroteliale?

"L'utilizzo di combinazioni immunoterapiche - esordisce - come l'ipilimumab associato al nivolumab, o di combinazioni di immunoterapia associata agli inibitori delle tirosinasi (TKI) (pembrolizumab + axitinib, pembrolizumab + lenvatinib o nivolumab + cabozantinib) ha significativamente incrementato la sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasia renale metastatica. Un dato recente riguarda il trattamento con immunoterapia nel setting adiuvante cioè nei pazienti sottoposti alla rimo-

zione del tumore renale ma con caratteristiche tali da rendere alta la probabilità di ricaduta: in questo caso l'uso di un immunoterapico, il pembrolizumab, ha ridotto il rischio che la malattia possa ripresentarsi, offrendo una chance di guarigione maggiore. Nel carcinoma uroteliale si è assistito ad un risultato addirittura epocale. Sono stati infatti presentati i dati dello studio EV302 che ha confrontato nei pazienti affetti da carcinoma uroteliale metastatico (vescica ed alte vie escrettrici) il trattamento standard - comprendente l'associazione di chemioterapia con derivati del platino in associazione alla gemcitabina - con il trattamento rappresentato dall'uso di un immunoterapico (il pembrolizumab) e di un farmaco di nuova concezione (Enfortumab, farmaco immuno-coniugato, costituito dal legame di un antilastico trasportato da un anticorpo, quest'ultimo in grado di legarsi con un recettore presente sulle cellule neoplastiche uroteliali e di permetterci il rilascio in modo mirato dell'antitumorale). Il risultato del con-

fronto, presentato al recente congresso ESMO di Madrid, ha mostrato un aumento della sopravvivenza mediana dei pazienti trattati nel braccio sperimentale con circa 31,5 mesi verso i 16,1 mesi dei pazienti trattati nel braccio standard ed una percentuale di risposta del tumore al trattamento vicina al 70%. Possiamo definire questo risultato il cornerstone per i futuri studi nel carcinoma uroteliale. Siamo in attesa che gli enti regolatori registrino e rimborsino la combinazione - che, in questo momento, è studiata in un setting molto precoce, cioè nei pazienti con malattia localizzata, prima dell'intervento chirurgico di cistectomia - per verificare se questo approccio possa offrire gli stessi risultati raggiunti nel gruppo di pazienti metastatici".

F.N.



Giuseppe Fornarini
è Oncologo dell'Oncologia Medica I e coordinatore del Disease Management Team delle Neoplasie Urologiche

Powels T, et al. Enfortumab Vedotin anche Pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer, EV 302 trial investigators N. Engl J Med, 2024 390 (10): 875888

Lo studio Keynote 522 determina una practice changing

Progressi terapeutici nel carcinoma mammario triplo negativo

di **Alessandra Fabi**

Gli ultimi quattro anni sono stati tra i più entusiasmanti per la conoscenza biologica e l'evoluzione terapeutica nei tumori Triplici Negativi (ER<10%, PGR <10%, HER2 0,1+, 2+ SISH/FISH non amplificata) della mammella in fase sia precoce che avanzata. Tra le innovazioni terapeutiche più interessanti, l'introduzione in fase precoce dell'immunoterapia con lo studio Keynote522 che rappresenta il primo trial in assoluto che ha testato l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia standard nelle pazienti con tumore della mammella localmente avanzato inoperabile.

Lo studio Keynote522 (1), studio randomizzato di fase 3, ha incluso pazienti ad alto rischio con tumore localmente avanzata triplo negativo Tc1/N1-2 or cT2-4/N0-2 - TNBC che confrontato l'aggiunta di Pembrolizumab (P), anti PD1, alla dose di 200 mg associato a paclitaxel/carboplatino settimanale x 12 settimane seguito da epirubicina + ciclofosfamida x 4 cicli ogni 21 gg (P+CT) a confronto, con un rapporto 2:1, con placebo (PL) associato alla chemioterapia (stesso regime) (PL+CT): al termine del trattamento neoadiuvante le pazienti venivano avviate alla chirurgia e successivamente ricevevano nei rispettivi bracci di trattamento P o PL adiuvante ogni 3 settimane per 9 cicli.

Importante sottolineare che gli obiettivi primari erano sia la risposta completa patologica (pCR - ypT0 ypN0 e ypT0-Tis) che la sopravvivenza libera da malattia considerata sia come ripresa locale che a distanza (nella popolazione intention-to-treat); gli obiettivi secondari sono stati la tollerabilità dell'aggiunta del pembrolizumab alla chemioterapia nelle pazienti che ricevevano almeno 1 ciclo di trattamento, la differenza in termini di pCR delle pazienti ypT0ypN0 e ypT0/Tis e l'analisi degli outcome in relazione allo status di PDL1, valutazione centralizzata nell'ambito dello studio.

Alla prima analisi ad interim (1), tra i primi 602 pazienti che sono stati randomizzati, l'associazione P+CT ha incrementato significativamente la pCR del 13,6% rispetto alla sola CT, e rispettivamente 64,8% nel gruppo P+CT (CI 95%: 59,9-69,5) e 51,2% (CI 95%, 44,1-58,3) nel gruppo PL+CT P<0,001). Ad una prima analisi con follow up mediano di 15,5 mesi (2,7-25,0), si è documentata una progressione di malattia (in termini di ricidiva locale o a distanza o un secondo tumore primario o decesso per qualsiasi causa) che ha precluso l'intervento chirurgico, significativamente più bassa nel gruppo P+CT rispetto a quello PL+CT (7,4% vs 11,8%, rispettivamente).

Un importante *end point* ai fini della pratica clinica, trattandosi di un nuovo regime terapeutico, è stata la tollerabilità dell'immunoterapia combinata alla CT. L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento di

>G3 in qualsiasi fase dei cicli è stata del 78,0% nel gruppo P+CT e del 73,0% nel gruppo PL+CT, compreso rispettivamente 3 (0,4%) e 1 (0,3%) paziente decedute. L'analisi finale su 1174 pazienti randomizzati (784 P+CT e 390 al gruppo PL+CT placebo). (2 NEJM 2022 Schmidt) a un follow-up mediano di 39,1 mesi, l'end point primario di sopravvivenza libera da eventi ha documentato una riduzione del 37% di rischio di ricidiva (HR 0,63; IC 95% 0,48- 0,82; P<0,001), in particolare 84,5% nel gruppo P+CT (IC 95% 81,7-86,9), rispetto al 76,8% nel gruppo PL+CT (IC 95% 72,2-80,7). Gli eventi avversi si sono verificati prevalentemente durante la fase neoadiuvante e sono stati coerenti con i profili di safety consolidati di P+CT. Anche nelle pazienti che non raggiungono la pCR il beneficio del P continua ad essere significativamente migliore rispetto alle pazienti sottoposte a sola CT. Non

si sono osservate differenze in termini di pCR nelle pazienti con malattia in situ. Tra i risultati più impattanti ai fini terapeutici legati alla clinical practice è quella della non predittività del PDL1 sul raggiungimento della pCR e della ricaduta di malattia. Tale evidenza ha portato alla registrazione del P in fase neoadiuvante indipendentemente dell'espressione di tale biomarkers. Sono in corso altre analisi di biomarkers.

Infine una recente analisi focalizzata sull'outcome del residuo di malattia (RCB) (3) sottolinea che il beneficio maggiore in termini di ripresa di malattia è nel gruppo delle pazienti con RCB-2, spiegando che il P non solo ha aumentato i tassi di pCR, ma ha anche migliorato l'incidenza di ripresa di malattia nelle maggior parte delle pazienti che non hanno raggiunto una ypCR.

Nel panorama scientifico della neoplasia della mammella i risultati ottenuti dello studio Keynote522 sono tra i più importanti ed hanno determinato un practice changing per una popolazione di pazienti ad alto rischio di mortalità legato sia la biologia che allo stadio del tumore cui sono affette. Rimangono importanti alcuni aspetti di pratica clinica relativi alla selezione delle pazienti cui sottoporre a regime p+CT: l'adeguata anamnesi per conoscere malattia concomitanti controindicate al trattamento, l'età della paziente e le comorbidity e la polifarmacia, il dato delle pazienti BRCA che manca ancora nell'analisi dello studio.

Sono in corso studi che analizzano l'efficacia dei nuovi anticorpi coniugati in una fase adiuvante dopo CT +/- P (Tropion03 NCT 2022-002680-30, Ascent5 OptimICE-RD (AFT-65) NCT NCT05633654) e in attesa dei risultati di nuove molecole immunoterapiche in fase adiuvante dopo chemioterapia (studio A-Brace NCT NCT02926196).

L Puztai, C Denkert, J O'Shaughnessy et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. Ann Oncol 2024 Feb 17:S0923-7534(24)00046-2.

In foto, **Alessandra Fabi**, responsabile dell'Unità di Medicina di Precisione in Senologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma



Il dato emerge dal progetto Eurocare-6 che stima la prevalenza del tumore Europa, 5% con diagnosi da cancro In dieci anni 24 milioni di casi (+41%)

di **Roberta De Angelis**

Il numero di persone che vive con una diagnosi di tumore è in aumento in Europa, anche per effetto dell'invecchiamento demografico.

Nel 2020 il 5% della popolazione europea aveva avuto una diagnosi di tumore ciò emerge dai risultati dello studio EURO-CARE-6, pubblicati sulla rivista *Lancet Oncology* e sono accessibili on-line sul sito dello European Cancer Information System (ECIS) della Commissione Europea. Un dato significativo che fotografa la situazione sul numero di diagnosi di tumore, per un totale complessivo di 23.7 milioni di persone. Ad affermarlo, lo studio del gruppo di ricerca internazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, che ha stimato la prevalenza al 2020 analizzando i dati dei registri tumori di ventinove paesi Europei partecipanti al programma di ricerca EURO-CARE-6. Lo studio epidemiologico ha coinvolto 61 registri tumori europei e si è basato sui dati relativi a pazienti diagnosticati a partire dal 1978 e seguiti fino al 2013, per un totale di oltre 19 milioni di casi oncologici e 32 tipologie di tumore analizzate. Lo studio si è avvalso di un finanziamento dedicato al miglioramento del sistema informativo europeo sul cancro, previsto dalla Joint Action IPAAC (Innovative Partnership for Action Against Cancer), co-finanziata dalla Commissione Europea e da 24 Stati Membri. Lo studio ha evidenziato che all'inizio del 2020 in Europa il 5% della popolazione aveva avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore, recente o lontana nel tempo, per un totale complessivo di 23.7 milioni di persone (12.8 milioni donne e 10.9 milioni uomini). Tra questi, il 16% era al di sotto dei 55 anni di età (3.74 milioni, di cui 2.32 femmine e 1.42 maschi). Le stime si riferiscono a tutti i casi prevalenti, ovvero persone ancora in terapia, persone sotto sorveglianza per la prevenzione di eventuali recidive e persone guarite dal tumore che non necessitano di ulteriori cure o controlli. Il 43% dei casi prevalenti femminili aveva avuto una precedente diagnosi di tumore della mammella (5.5 milioni) e il 37% di quelli maschili un tumore della prostata (4 milioni). I tumori colorettali sono risultati la seconda causa di diagnosi più comune tra i prevalenti di entrambi i sessi (3 milioni), con proporzioni più elevate negli uomini che nelle donne (691 contro 564 casi ogni 100.000 abitanti, rispettivamente). Dalla ricerca è emerso che dal 2010 al 2020 il numero di casi prevalenti per tumore in Europa è aumentato in media del 3,5% l'anno e del 41% in totale (da 16,8 a 23,7 milioni), in parte per effetto dell'invecchiamento demografico. L'incremento è stato più marcato per gli uomini (+46%, da 7,47 milioni nel 2010 a 10,9 milioni nel 2020) che per le donne (+37%, da 9,34 a 12,8 milioni) a causa della diversa composizione dei tumori che interessano i due sessi. La stima dei sopravvissuti a lungo o lunghissimo termine è una caratteristica unica dello studio. È stata ricostruita, infatti, la prevalenza completa, che comprende sia i casi osservati dai registri tumori, sia la stima dei casi diagnosticati prima dell'avvio dei registri. Nel 2020 il numero di casi prevalenti diagnosticati da meno di 5 anni (8,86 milioni) era di molto inferiore al numero dei lungo viventi oltre i 5 anni, stimati in 14,85 milioni in totale, rispettivamente 5,75 milioni tra 5 e 10 anni, 5,54 milioni tra 10 e 20 anni e 3,55 milioni viventi da più di 20 anni dalla diagnosi. Complessivamente il 38% di tutti i casi prevalenti in Europa al 2020 erano soprav-



Roberta De Angelis
Dirigente Unità operativa di Epidemiologia dei Tumori e Genetica del Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare all'Istituto Superiore di Sanità a Roma.

vissuti da più di 10 anni dalla diagnosi (44% per le donne e 32% per gli uomini). Lo studio ha anche evidenziato importanti differenze nei livelli di prevalenza tra 29 paesi europei partecipanti (da 2 a 10 volte a

seconda del tipo di tumore), molto più ampie di quelle che si osservano per l'incidenza. Per il totale dei tumori maligni, i valori massimi tra ventinove paesi esaminati sono stati riscontrati in Germania, Italia, Belgio e Francia (proporzioni di prevalenza grezza tra 5,861 e 5,603 per 100.000 abitanti), mentre quelli minimi per Bulgaria, Polonia e Slovacchia (3,026-3,775 per 100.000). Le differenze maggiori interessano i tumori ad alta variabilità geografica di incidenza, come il melanoma della pelle, per il quale la proporzione di prevalenti nella popolazione, era 8 volte più alta in Danimarca rispetto alla Bulgaria, per entrambi i sessi. I risultati dello studio indicano che una quota molto significativa della popolazione è o è stata interessata dall'esperienza del cancro. Questa quota è destinata ad aumentare ed è ancora più grande se si considerano le famiglie e i caregiver. L'aumento del carico oncologico, condizionato dall'invecchiamento demografico e in combinazione agli alti costi delle terapie innovative, ha delle serie implicazioni per la sostenibilità dei sistemi sanitari e socioassistenziali. Questi dati confermano l'urgenza di rafforzare la prevenzione primaria e la diagnosi precoce.

La prevenzione resta la strada maestra, non solo per ridurre il numero di malati ma per migliorare le possibilità di guarigione e di buona qualità di vita dopo il cancro, come espresso con chiarezza negli obiettivi del Piano Oncologico Europeo 2021-2027 (Europe's Beating Cancer Plan, EBCP)". Gli autori sottolineano che le stime di prevalenza "integrano gli studi sui guariti dal cancro e sulla qualità di vita dei pazienti oncologici e sono utili per sviluppare linee guida sul follow up, per prevenire secondi tumori o sequele tardive e migliorare l'assistenza lungo tutto il percorso della malattia". Inoltre, la prevalenza per durata di malattia consente di quantificare la platea interessata da politiche volte a mitigare le conseguenze socio-economiche della malattia, come la discriminazione lavorativa o finanziaria (con riferimento alla legislazione sul diritto all'oblio dei pazienti guariti).

R. De Angelis at Al. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (Eurocare 6): a population-based study. Lancet Oncol. 2024 Mar; 25 (3): 293-307. doi: 10.1016/S1470-2045 (23) 00646-0.

Buona tollerabilità del trattamento prolungato con Darolutamide

di **Marcello Tucci**

E' noto che una più accurata comprensione dei meccanismi che sottendono allo sviluppo ed alla progressione del carcinoma prostatico ha permesso negli ultimi anni di stravolgere profondamente il panorama terapeutico di questa patologia soprattutto quando essa è già in fase metastatica. In particolare lo studio dei processi biologici coinvolti nello sviluppo della resistenza alla classica terapia di deprivazione androgenica ha reso disponibili farmaci ormonali di nuova generazione che oggi rappresentano armi terapeutiche fondamentali sia nella fase di malattia ormono-sensibile, sia in quella resistente alla castrazione. Nello studio di fase 3 ARAMIS, il farmaco ormonale di nuova generazione darolutamide ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da metastasi nei pazienti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC) con un livello basale di PSA di almeno 2 ng per millilitro ed un tempo di raddoppiamento del PSA uguale o inferiore a 10 mesi. La sopravvivenza mediana libera da metastasi è risultata infatti significativamente più lunga con darolutamide (40,4 mesi) rispetto al placebo (18,4 mesi) (Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-46). I dati per l'analisi della sopravvivenza globale erano immaturi al momento dell'analisi primaria.opo l'analisi primaria, lo studio è stato unblinded e i pazienti trattati con placebo hanno avuto la possibilità di avviare darolutamide in aperto. Nello specifico lo studio aveva previsto la randomizzazione a terapia con darolutamide orale 600 mg due volte al giorno (n=955) o a placebo (n=554). Il tempo mediano di follow-up è stato di 29,0 mesi. Al momento dell'apertura del cieco, 170 pazienti che stavano ancora ricevendo placebo sono passati a ricevere darolutamide. La sopravvivenza complessiva a 3 anni è stata dell'83% (intervallo di confidenza [CI] al 95%, 80-86) nel gruppo trattato con darolutamide e del 77% (CI al 95%, 72-81) nel gruppo placebo. La darolutamide ha ridotto il rischio di morte del 31% (hazard ratio, 0,69; 95% CI, 0,53-0,88; P=0,003). La darolutamide è stata associata ad un beneficio significativo anche per quanto riguarda tutti gli altri end point secondari, tra cui il tempo al primo evento scheletrico sintomatico e il tempo all'inizio della chemioterapia. L'incidenza di eventi avversi dopo l'inizio del trattamento è stata simile nei due gruppi (Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-9). I risultati dello studio ARAMIS sono in linea con quelli di altri due studi di fase 3, il PRO-



Marcello Tucci
Direttore S.C. Oncologia Ospedale Cardinal Massaia di Asti.

SPER e lo SPARTAN, che hanno testato rispettivamente Enzalutamide e Apalutamide nel paziente con nmCRPC. Recentemente inoltre è stata valutata la sicurezza e la tollerabilità prolungate di darolutamide e il profilo temporale degli eventi avversi emersi durante il trattamento (TEAEs) correlati alla terapia ormonale di nuova generazione. La darolutamide è risultata ben tollerata sia durante il periodo di trattamento in doppio cieco, sia dopo l'apertura del cieco; il 98,8% dei pazienti ha ricevuto l'intera dose prevista. L'incidenza dei TEAE nei pazienti trattati con darolutamide è stata bassa. Il tasso di insorgenza iniziale e l'incidenza cumulativa di TEAE di grado 3/4 sono stati simili per i gruppi darolutamide e placebo nell'arco di 24 mesi. Il trattamento prolungato con darolutamide è stato pertanto ben tollerato e non è stata osservata la comparsa di nuovi eventi avversi. Considerando i dati di efficacia ed il rassicurante profilo di tollerabilità a lungo termine della darolutamide, possiamo concludere che l'inizio precoce dell'ormonoterapia di nuova generazione può impattare significativamente sull'outcome e sulla qualità di vita dei pazienti affetti da CRPC non metastatico e deve essere sempre preso in considerazione in pazienti con nmCRPC e rapida progressione sierologica di malattia.

Shore et al. Extended Safety and Tolerability of Darolutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Adverse Event Time Course in ARAMIS. Oncologist 2024

GERIATRIA. L'importanza della presa in carico dei pazienti oncologici anziani

Over 75, cure multidisciplinari

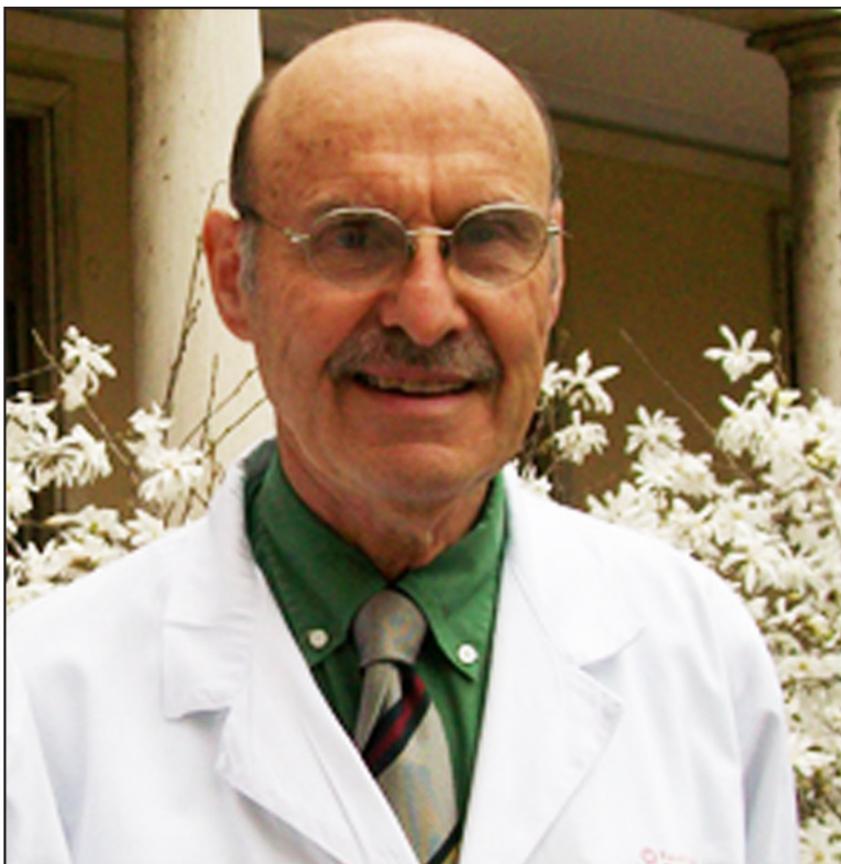
Pool di specialisti contro lo tsunami oncologico

Il cancro, pur essendo una delle patologie più presenti tra gli over 75, è quella meno curata. Basti pensare che vi sia una carenza di unità di oncologia geriatrica che sviluppi e applichi programmi e protocolli proprio per questi pazienti. Una problematica di cui si comincia a discutere non soltanto negli ambienti scientifici.

"Più del 50% di tutti i tumori si verificano in pazienti con più di sessantacinque anni – afferma Silvio Monfardini, Chairman del progetto di Storia dell'oncologia della Scuola europea di oncologia (SEO, European School of Oncology) – ciò comporta che ci si trovi al cospetto di alcune patologie associate all'età, quindi non solo tumori ma altre malattie che comportano una diminuzione della funzionalità dell'attività e in alcuni casi anche depressione e, in età molto avanzata, problemi neurologici. Le unità di oncologia geriatrica, quindi, sono in grado di curare al meglio l'aspetto della neoplasia ma anche di considerare tutti gli altri aspetti nient'affatto secondari. E' bene, quindi, affrontare una valutazione geriatrica multidirezionale".

- Occorre l'impiego di più unità specifiche?

"In Italia, purtroppo, è operativa soltanto una minoranza di centri oncologici geriatrici in cui è possibile eseguire valutazioni multidimensionali. E ciò è dovuto al fatto che manca una collaborazione fra oncologi e geriatri, come se viaggiassero in parallelo. I pazienti anziani hanno bisogno di tempo per una valutazione



Silvio Monfardini è direttore del Programma di Oncologia Geriatrica dell'Istituto "Palazzolo-Fondazione Don Gnocchi" di Milano, e Chairman del progetto di Storia dell'oncologia della Scuola europea di oncologia (SEO, European School of Oncology).

approfondita delle patologie, tempo che i medici hanno per le ben note sono carenze nel sistema sanitario. Tutto si fa in fretta con poca possibilità di dedicare più tempo al paziente anziano che ha bisogno di maggiore

attenzione. La geriatria non è così sviluppata così omogeneamente in tutt'Italia. Le unità e i dipartimenti di Geriatria non sono presenti in tutti gli ospedali e quando ci sono, i medici sono occupati in altre attività".

"I pazienti anziani hanno bisogno di tempo per una valutazione approfondita delle patologie, per cui occorre una procedura che, oltre all'oncologo e al geriatra, comprenda lo psicologo, il farmacista, l'infermiere"

-C'è un'idea di come intervenire per ovviare a queste carenze?

"Ci sono dei piani oncologici nazionali in cui l'argomento è stato trattato ma quando si arriva al dunque, c'è un sovraccarico di lavoro per cui è difficile se non impossibile giungere alla soluzione. Sappiamo che serve attivare una presa in carico complessiva con una procedura che, oltre all'oncologo e al geriatra, comprenda lo psicologo, il farmacista, l'infermiere tasselli fondamentali per garantire la qualità e la completezza dell'assistenza. Nel nostro paese vi sono, purtroppo, pochissime le eccezioni".

-Esiste un problema geografico?

"Il problema della sensibilità c'è al Nord come esiste al Sud – dice Monfardini – Ci sono degli oncologi e medici come Paolo Tralongo a Siracusa o Silvana Leo a Lecce che hanno sensibilità e profondo senso dell'organizzazione. A Padova in Lombardia, non esiste un'attività di oncologia geriatrica organizzata".

-Quanto è importante la ricerca clinica in oncologia geriatrica?

"Per fare ricerca sul trattamento dei tumori ci vuole una buona organizzazione clinica interdisciplinare. In Italia si riscontrano difficoltà a portare avanti la ricerca anche sul delicato nel settore dei nuovi farmaci anti tumorali. Spesso la ricerca riguarda i pazienti giovani adulti, per cui le applicazioni sugli anziani potrebbero non essere efficaci proprio perché non si entra nella specificità delle problematiche connesse all'età avanzata".

- E' in previsione un'impennata di casi di cancro nei prossimi anni?

"Prevediamo per i prossimi anni uno tsunami oncologico – conclude il professore Monfardini – oggi in Italia gli over 75 sono un quinto della popolazione ma nel 2050 saranno un terzo per cui ci aspettiamo un incremento considerevole dei casi di neoplasie ma noi non siamo in grado di mettere in opera gli strumenti necessari ad arginare tale fenomeno. Bisognerebbe cominciare da un'attività di screening mirata che, all'atto pratico, significherebbe prevenire le malattie tumorali e, al contempo, ridurre i costi della Sanità".

L'importanza del care giver per alleviare la solitudine del paziente anziano

di Sandro Barni

La solitudine è definita come un sentimento soggettivo che si verifica quando le relazioni che si intrattengono non corrispondono alle proprie aspettative ed è percepita come l'essere soli o di sentirsi soli anche quando si è circondati da altre persone. La solitudine è stata riconosciuta come uno dei principali fattori che contribuiscono alla morbilità e alla mortalità dell'uomo.

La solitudine, legata al cancro, è associata alle aspettative sociali dei pazienti legate alla malattia che si sentono molto diversi dagli altri a causa della loro diagnosi e percepiscono il cancro come qualcosa che devono affrontare da soli dal punto di vista emotivo. La frequenza del fenomeno è elevata e varia dal 22% al 57% soprattutto a carico dei pazienti più anziani. Sono noti una serie di fattori di rischio associati alla solitudine in pazienti affetti da cancro come la mancanza di supporto psicologico o sociale, lo stato civile (persone che non sono mai state sposate, vedove o divorziate) e l'età. Ad esempio, i pazienti che vivono da soli ricevono meno chemioterapia e chirurgia, suggerendo così che la solitudine è un fattore di rischio indipendente per una scarsa sopravvivenza nel cancro colo-rettale metastatico. Come nella popolazione generale, anche la solitudine, legata al cancro, è associata a conse-

guenze per la salute fisica ma anche a limitazioni funzionali, infiammazione, ictus, ansia, stanchezza, depressione, psicosi, perdita di indipendenza, stigma, aspettative sociali negative e declino cognitivo fino al suicidio.

La solitudine predice anche esiti negativi per la salute dei pazienti oncologici, tra cui l'aumento dei sintomi come un aumento della fatica e del dolore oltre che peggiorare la qualità del sonno e la qualità di vita e soprattutto, della mortalità cancro specifica.

Per cercare di alleviare la solitudine si sono utilizzati vari strumenti, anche di tipo tecnologico, ma soprattutto è importante il supporto socio-ambientale, la presenza dei familiari e degli amici, dei gruppi di supporto ed infine le strutture di tipo sociale che la politica deve mettere a disposizione. E' auspicabile una maggiore attenzione da parte delle strutture ospedaliere, dove i pazienti oncologici fanno in gran parte riferimento, a favorire l'accoglienza, la comunicazione, il coinvolgimento, la disponibilità all'ascolto, la facilitazione di percorsi personalizzati e la deburocratizzazione in modo che il malato senta di non essere mai lasciato solo.



Nella foto sopra, Sandro Barni Primario Emerito di Oncologia ASST BG Ovest dell'ospedale di Treviglio

I processi biologici sono simili a quelli indotti dalle sigarette tradizionali

Le sigarette elettroniche possono contribuire allo sviluppo di tumori

di **Silvano Gallus**

Sono stati recentemente pubblicati sulla autorevole rivista *Cancer Research* i risultati di un importante studio condotto da Herzog e colleghi, che hanno analizzato su un grande numero di campioni buccali/salivari, cervicali ed ematici (oltre 3.500) le modifiche epigenetiche associate all'uso di tabacco e di sigarette elettroniche. Confrontando i fumatori di sigarette tradizionali con coloro che non avevano mai fumato né utilizzato sigarette elettroniche, si sono osservate modifiche epigenetiche associate allo sviluppo di tumore fra i soggetti fumatori di sigarette tradizionali. Queste stesse modifiche epigenetiche sono risultate presenti anche negli utilizzatori di sigarette elettroniche, nonostante non fossero mai stati fumatori di sigarette tradizionali.

Cosa sappiamo sulla sicurezza delle sigarette elettroniche? La maggior parte degli studi si concentrano sugli effetti a breve termine. Spesso, gli studi finanziati dalle aziende del tabacco o delle sigarette elettroniche suggeriscono effetti meno dannosi nei consumatori di sigarette elettroniche rispetto a quelli che fumano sigarette tradizionali, mentre le ricerche indipendenti sollevano molte preoccupazioni su questi prodotti. L'Organizzazione Mondiale della Sanità è categorica: non c'è chiarezza su quanto le sigarette elettroniche siano meno dannose delle sigarette tradizionali, ma è certo che non sono prodotti sicuri. Le loro emissioni contengono nicotina e sostanze tossiche e cancerogene, dannose sia per gli utilizzatori che per chi viene esposto agli aerosol in modo passivo.

Molti "svapatori" lamentano eventi avversi, soprattutto a livello respiratorio, come tosse, gola secca o irritazione del cavo orale. Anche noi abbiamo riscontrato questo dato in Italia: su circa 400 utilizzatori di sigaretta elettronica, qua-



Silvano Gallus
Dipartimento di Epidemiologia Medica,
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario
Negri IRCCS, Milano

si la metà ha riportato almeno un evento avverso. Inoltre, i sistemi di erogazione delle sigarette elettroniche sono stati associati a vari traumi fisici, tra cui ustioni da esplosioni o malfunzionamenti. È stato dimostrato che le sigarette elettroniche hanno effetti negativi immediati sulla salute cardiovascolare, incluso l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. Inoltre, l'uso quotidiano delle sigarette elettroniche è stato associato a un aumento del rischio di infarto miocardico. Ci sono prove crescenti che collegano le sigarette elettroniche a malattie respiratorie e problemi polmonari. Studi condotti sia in vivo che in vitro, così come su esseri umani, hanno indicato che l'uso di sigarette elettroniche po-

rebbe aumentare il rischio di asma e di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Inoltre, le sigarette elettroniche sono state direttamente associate a un'epidemia di infezioni polmonari, nota come EVALI, che ha causato negli Stati Uniti 2800 ricoveri e 68 morti confermate nel 2019-2020. Sembra che l'uso di uno specifico additivo nelle sigarette elettroniche abbia causato questa infezione. Tuttavia, tale episodio ha messo in evidenza come singole sostanze possano provocare incidenti anche molto gravi. Considerando che solo in Italia sono disponibili decine di migliaia di liquidi diversi in continua evoluzione, contenenti migliaia di sostanze, additivi e aromi di cui non conosciamo gli effetti, comprendiamo quanto sia difficile controllare la situazione.

Perché è importante lo studio di Herzog e colleghi? Gli effetti sulla salute a lungo termine dell'uso di sigarette elettroniche sono ancora sconosciuti. Saremo, infatti, in grado di quantificare l'associazione tra l'uso di sigarette elettroniche e il rischio di incidenza e mortalità per le principali malattie croniche, comprese i tumori, soltanto quando avremo a disposizione dati longitudinali di grandi coorti prospettiche con lunghi periodi di follow-up che permettano di quantificare il rischio di tumori e altre malattie per i consumatori di sigarette elettroniche. Pertanto, in assenza di evidenze a lungo termine e in attesa di certezze dai suddetti coorti prospettiche, i risultati dello studio di Herzog e colleghi ci danno importanti segnali d'allarme: le sigarette elettroniche possono contribuire allo sviluppo di tumori tramite processi biologici simili a quelli indotti dalle sigarette tradizionali.

Oltre alle questioni di sicurezza, il dibattito sul bilancio rischio-beneficio di questi prodotti dovrebbe tenere conto della loro efficacia nel ridurre il fumo di sigarette tradizionali. Sebbene una

revisione sistematica della Cochrane abbia individuato una certa efficacia nell'aiutare a smettere di fumare nel setting clinico, c'è evidenza che le sigarette elettroniche, come prodotti di consumo, non solo non aiutano a smettere di fumare, ma aumentano l'uso di sigarette tradizionali, specialmente tra i giovani non fumatori. In uno dei pochi studi di coorte disponibili in letteratura su questo argomento, anche noi abbiamo osservato in Italia come tra coloro che non avevano mai fumato sigarette tradizionali gli utilizzatori di sigarette elettroniche avevano nove volte il rischio di iniziare a fumare, e tra gli ex-fumatori sei volte il rischio di ricadere. Inoltre, il consumo di sigarette elettroniche risultava, addirittura, un ostacolo a smettere di fumare.

Sulla base di questi risultati e ulteriormente ribaditi da Herzog e colleghi, non ci sono argomenti per giustificare gli enormi benefici fiscali e normativi concessi a questi prodotti, almeno in Italia e in molti paesi europei. Pertanto, è urgente un'equiparazione normativa delle sigarette elettroniche con le sigarette di tabacco tradizionali.

Herzog C, Jones A, Evans I, Raut JR, Zikan M, Cibula D, Wong A, Brenner H, Richmond RC, Widschwendter M. Cigarette smoking and e-cigarette use induce shared DNA methylation changes linked to carcinogenesis. Cancer Res. 2024 Mar 19.



MEGLIO A SAPERSI

DEF sanità Nel 2024 stima spesa annua +2%

Il Consiglio dei Ministri ha approvato il Documento di Economia e Finanza (DEF) 2024 con le sole stime tendenziali. Certifica per l'anno 2023 un rapporto spesa sanitaria/PIL del 6,3% e, in termini assoluti, una spesa sanitaria di 131milioni 103mila euro. Rispetto al 2022 la spesa sanitaria nel 2023 si è ridotta dal 6,7% al 6,3% del PIL e di 555 milioni di euro in termini assoluti. Il rapporto spesa sanitaria/PIL nel 2024 sale al 6,4% con una previsione di spesa sanitaria di 138milioni 776 mila euro, ovvero 7milioni 657 mila euro in più rispetto al 2023, in parte dovuto alla spesa prevista nel 2023 per i rinnovi contrattuali 2019-2021. Nel triennio 2025-2027, a fronte di una crescita media annua del PIL nominale del 3,1%, il DEF 2024 stima al 2% la crescita media annua della spesa sanitaria. la spesa sanitaria nel 2025 sale a € 141.814 milioni (+2,2%), a € 144.760 milioni (+2,1%) nel 2026 e a € 147.420 milioni (+1,8%) nel 2027.

Decreto Pnrr Nuovi criteri di assunzione dei medici

È approdato alla Camera il nuovo decreto Pnrr. Tra le modifiche apportate in commissione, il dirottamento di circa 1,2 mld per l'ammodernamento degli ospedali dal Piano nazionale complementare ai fondi per l'edilizia sanitaria. È stato deciso di non aderire alla rete green pass dell'Oms. Vengono salvaguardate le graduatorie di chi ha sostenuto la prova di ammissione a Medicina per l'immatricolazione nell'anno accademico 2023/2024. Si registra il superamento del limite del 50% della spesa sostenuta nel 2009 per le assunzioni di medici e professionisti sanitari e sociosanitari con contratti a tempo determinato. Sono stati fissati i nuovi criteri per le assunzioni a tempo indeterminato negli enti del Ssn e per la valorizzazione del personale. Cambiano anche i limiti assunzionali per le Aziende ospedaliero-universitarie. Viene superata la necessità di una consultazione preventiva del garante della privacy per l'avvio progetti di ricerca sanitaria.

Legge 24/17 Decreti attuativi per la copertura dei rischi

Publicati i decreti attuativi della legge 24/17 (meglio nota come legge "Gelli-Bianco") in materia di copertura del rischio. Dai massimali e minimi di legge alla non opponibilità delle eccezioni, dal legame tra formazione e assicurazioni a bonus-malus e auto-ritenzione, sono diverse le novità. Il testo va a disciplinare diversi aspetti relativi alla responsabilità degli esercenti le professioni sanitarie: specifica, ad esempio, chi deve assicurarsi e come avviene la regolamentazione della copertura assicurativa, e presenta la possibilità di auto-ritenzione per le strutture sanitarie.

I decreti stabiliscono anche i limiti massimi e minimi di legge per varie tipologie di rischio e attività e introducono la possibilità per il danneggiato di rivolgersi direttamente alla compagnia assicurativa. Mettono, inoltre, nero su bianco il legame tra formazione continua e copertura assicurativa e il sistema di bonus-malus basato sulla sinistrosità.

OncoPost

Editore:

AriDigital

Magazine di:

Italian Medical News

con iscrizione al registro del Tribunale di Benevento n.1244 del 30 agosto 2021

Sede Amministrativa:

via Francesco Flora, 19 - 82100, Benevento

Direttore responsabile

Raffaele Arigliani

Coordinatore Editoriale:

Francesco Nania

Tipografia:

Grafica Saturnia Soc. Coop.

Contrada Biggemi, 207

Priolo Gargallo

Hanno collaborato

a questo numero:

Sandro Barni

Roberto Bordonaro

Roberta De Angelis

Alessandra Fabi

Francesco Ferrà

Giuseppe Fornarini

Silvano Gallus

Alessandro Peccatori

Paolo Tralongo

Marcello Tucci

Si tratta di un trattamento topico per la prevenzione della sindrome mano-piede

Il Diclofenac topico aiuta a prevenire l'HFS

di Paolo Tralongo

La sindrome mano-piede (HFS) è un effetto collaterale dose-limitante della capecitabina. Il Celecoxib è un farmaco antinfiammatorio non steroideo in grado di prevenire l'HFS inibendo la cicloossigenasi-2 (COX-2), sovraregolata a causa del concomitante processo infiammatorio.

Tuttavia, gli effetti collaterali sistemici di celecoxib rappresentano un fattore limitante per una prescrizione consona. Viceversa la formulazione topica inibisce localmente la COX-2 con un rischio minimo di eventi avversi sistemici. In uno studio indiano, pubblicato sul JCO, sono stati recentemente presentati i risultati di una esperienza che ha valutato l'efficacia del diclofenac topico nella prevenzione della HFS (Hand Foot Syndrome) indotta da Capecitabina. Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco di fase III, monoistituzionale, che ha arruolato pazienti con



Paolo Tralongo
Direttore Dipartimento Oncologico dell'ospedale Umberto I di Siracusa

cancro mammario e gastrointestinale per i quali era previsto un trattamento chemioterapico a base di capecitabina. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale, in un rapporto 1:1, a ricevere diclofenac topico o gel pla-

cebo per dodici settimane o fino allo sviluppo di HFS, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. L'endpoint primario era rappresentato dall'incidenza di HFS di grado 2 o 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events versione 5), che è stata confrontata tra i due gruppi utilizzando una semplice regressione logistica. Sono stati reclutati 264 pazienti assegnati in modo casuale a ricevere diclofenac gel topico (n = 131) o placebo (n = 133). La HFS di grado 2 o 3 è stata osservata nel 3,8% dei partecipanti nel gruppo diclofenac rispetto al 15,0% nel gruppo placebo (differenza assoluta, 11,2%; IC al 95%, da 4,3 a 18,1; P = 0,003). L'HFS di grado 1-3 è stato inferiore nel gruppo diclofenac rispetto al gruppo placebo (6,1% vs 18,1%; differenza di rischio assoluto, 11,9%; IC al 95%, da 4,1 a 19,6). Le riduzioni di dose della capecitabina a causa dell'HFS sono state meno frequenti nel gruppo di-

clofenac (3,8%) rispetto al gruppo placebo (13,5%; differenza di rischio assoluto, 9,7%; IC al 95%, da 3,0 a 16,4). I risultati di questa prima esperienza suggeriscono che l'impiego del diclofenac topico può prevenire l'insorgenza di HFS nei pazienti trattati con capecitabina. Tali risultati andrebbero verificati in successive esperienze, possibilmente multi-istituzionali, e qualora venisse confermata l'efficacia del trattamento topico, il suo impiego in pratica clinica andrebbe a colmare una carenza terapeutica che impatta profondamente sul vissuto qualitativo dei pazienti in trattamento con fluoropirimidine.

Santhos A et Al. topical diclofenac for prevention of Capecitabine associated hand-foot syndrome: a double-blind randomized controlled trial. J Clin Oncol, 2024, doi: 10.1002-JCO.23.01730

In un recente lavoro, pubblicato su Nature, emerse le correlazioni tra le infezioni batteriche e lo sviluppo di tumori gastro-intestinali

Un clade di Fusobacterium nucleatum domina il cancro del colon-retto

di Roberto Bordonaro

Le correlazioni esistenti tra infezioni batteriche e sviluppo del cancro sono oggetto di studio da tempo, con alcune evidenze importanti emerse per diverse forme di tumori gastro-intestinali (linfomi-MALT, carcinoma gastrico ed esofageo, carcinoma polmonare, carcinoma della cervice); rapporti tra lo sviluppo del carcinoma del colon-retto ed infezioni batteriche sono riportati in letteratura per diversi microrganismi, quali l'escherichia coli, la salmonella spp, il clostridium perfringens ed il fusobacterium nucleatum (Kafayat Y, et al Bacterial Infections and Cancer: Exploring This Association And Its Implications for Cancer Patients Int J Mol Sci 2023, 24, 3110). Per il fusobacterium nucleatum esistono evidenze che elevate concentrazioni intratumorali correlino con il rischio di recidiva e con una peggior prognosi dei pazienti (Mima, K. et al. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. Gut 65, 1973-1980 (2016). Bullman S, et al Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. Science 358, 1443-1448 (2017). Yu, T. et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. Cell 170, 548-563 (2017). Serna, G. et al. Fusobacterium nucleatum persistence and risk of recurrence after preoperative treatment in locally advanced rectal cancer. Ann. Oncol. 31, 1366-1375 (2020).

In un recente lavoro di Zepeda-Rivera, pubblicato online su Nature nel marzo di quest'anno, gli autori hanno indagato i determinanti genetici del FN che ne

facilitino la colonizzazione tumorale, partendo da precedenti osservazioni secondo le quali la presenza di FN sembra promuovere la presenza nel microambiente tumorale di cellule immuni che favoriscono la progressione tumorale e che nel contempo, la modulazione del microbioma possa influenzare il corso della malattia (Galeano Niño, J. L. et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer. Nature 611, 810-817 (2022).

Allo stesso tempo, è un dato consolidato l'esistenza di notevoli differenze genetiche e fenotipiche esistenti tra le diverse varianti di FN (Allen-Vercoe, E., Strauss, J. & Chadee, K. Fusobacterium nucleatum: an emerging gut pathogen? Gut Microbes 2, 294-298 (2011); Manson McGuire, A. et al. Evolution of invasion in a diverse set of Fusobacterium species. mBio 5, e01864-14 (2014); Holt, R. A. & Cochrane, K. Tumor potentiating mechanisms of Fusobacterium nucleatum, a multifaceted microbe. Gastroenterology 152, 694-696 (2017); Ponath, F., Zhu, Y., Cosi, V. & Vogel, J. Expanding the genetic toolkit helps dissect a global stress response in the early-branching species Fusobacterium nucleatum. Proc. Natl Acad. Sci. USA 119, e2201460119 (2022); Queen, J. et al. Comparative analysis of colon cancer-derived Fusobacterium nucleatum subspecies: inflammation and colon tumorigenesis in murine models. mBio 13, e02991-21 (2022). Nel lavoro che riportiamo in questo articolo, gli autori hanno generato pangenomi chiusi da 135 varianti genetiche di FN: 80 prelevate da varianti genetiche orali di soggetti sani e 55 da colture ottenute da 51 pazienti con carci-

noma del colon-retto.

L'analisi dei pangenomi ha permesso l'identificazione di 483 fattori genetici che le varianti ottenute da portatori di carcinoma del colon-retto sovraesprimevano. I sottotipi isolati dalle colture tumorali appartenevano in maniera prevalente alla sottospecie del Fusobacterium nucleatum animalis (Fna) che, nonostante fosse considerato fino ad ora come una sottospecie unica, è risultato invece composto da due diversi cladi, cioè da due gruppi distinti tra loro, costituiti ognuno da un precursore comune e da tutti i rispettivi discendenti, Fna C1 e Fna C2, quest'ultimo esitato essere dominante nella nicchia tumorale del carcinoma del colon-retto.

L'analisi interspecie condotta su tutti i cladi di Fna ha permesso l'identificazione di 195 fattori genetici associati a Fna C2 e consistenti con un maggior potenziale metabolico ed una maggiore capacità di colonizzazione a carico del tratto gastro-intestinale. Gli autori hanno inoltre analizzato 162 campioni di tumori colorettali da pazienti dimostrando anche in essi la presenza di una evidente predominanza del clado di Fna C2, il quale è l'unico ad essere maggiormente espresso rispetto a quanto riscontrabile nel tessuto intestinale normale; questa osservazione è inoltre confermata da analisi di metagenomica di 627 campioni fecali ottenuti da pazienti con carcinoma del colon-retto e 691 campioni ottenuti da individui sani.

Il lavoro di Zepeda-Rivera ha quindi permesso di dimostrare l'avvenuta biforcazione della linea genetica di Fna in due cladi differenti, che la sovraespressione di fusobacterium nucleatum nella nicchia



Roberto Bordonaro
Direttore della struttura Complessa di Oncologia Medica Direttore del Dipartimento Oncologico dell'ARNAS Garibaldi di Catania

tumorale del carcinoma del colon-retto nell'uomo è sostenuta dal clado Fna C2 e che l'adattamento patologico del clado di Fna C2 è sostenuto da precise alterazioni genetiche.

La nicchia tumorale del carcinoma del colon-retto esprime un significativo arricchimento delle linee genetiche di Fna C2 e si è dimostrata stimolare maggiormente i fenomeni di tumorigenesi in modelli murini rispetto a quanto faccia Fna C1; tale maggiore espressione di Fna C2 si mantiene anche in confronto a quanto espresso dal tessuto intestinale normale adiacente. I progressi nella diagnostica basata sul sequenziamento genico massivo parallelo (NGS) ha permesso di rivelare la presenza di diverse comunità batteriche all'interno dei tessuti dei tumori umani. Una sfida di prioritario interesse è rappresentata dalla corretta caratterizzazione delle diverse specie batteriche all'interno del tessuto tumorale, al fine di definirne il contributo ai fenomeni di sviluppo del cancro. Il FN ha attirato l'interesse dei ricercatori perché raramente lo si riscontra all'interno dei tessuti provenienti dal tratto intestinale inferiore di individui sani, mentre lo è all'interno della nicchia tumorale del carcinoma del colon-retto. Tra i diversi cladi di FN, prevale all'interno del tessuto tumorale da carcinoma del colon-retto il clado Fna C2, che assume quindi il ruolo di oggetto di ricerca futura sui meccanismi di tumorigenesi e potenzialmente per lo studio di interventi preventivi e terapeutici.

Zepeda-Rivera M. et Al A distinct Fusobacterium Nucleatum clade dominates the colorectal cancer niche, Nature, 2024, 628: 424-432

Con il contributo non condizionante di

