

## PRIMO PIANO

**Il Carcinoma mammario e le metastasi cerebrali**

PAG. 4

**Ponsegromab e trattamento della cachessia neoplastica**

PAG. 5

**Carcinoma esofageo: Chemioradioterapia come terapia di conversione**

PAG. 3

**Il senso comune dell'oncologia e l'innovazione possibile**

PAG. 5

Il tabagismo riconosciuto come carcinogeno per almeno 60 sostanze nocive

# Il fumo e i fattori di rischio

## Incide su numerose neoplasie

### Fumo record tra under 17 Appello Aiom

di Francesco Nania

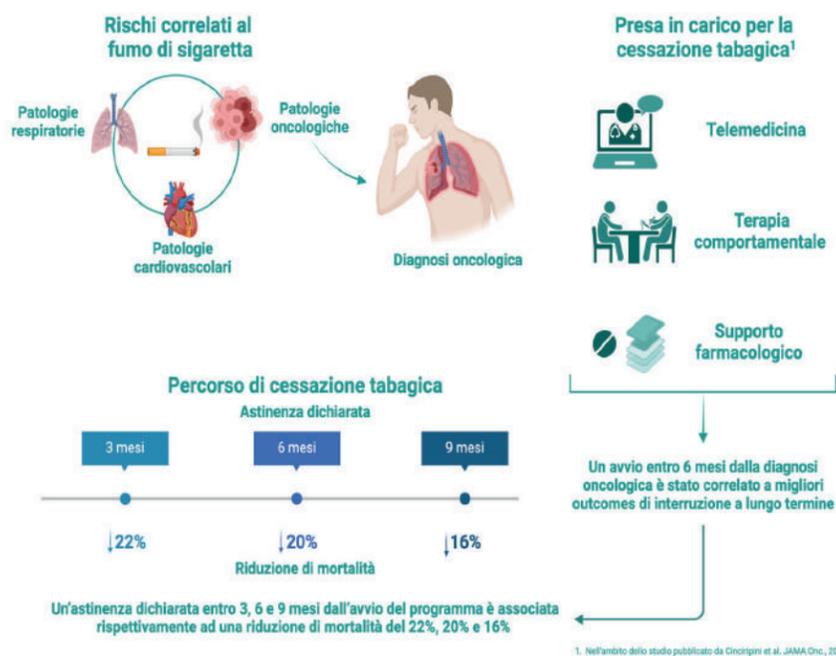
**I**l 22% degli under 17 fuma sigarette con regolarità. Addirittura l'11% dei teenager dichiara di consumarne mezzo pacchetto al giorno. Il dato statistico allarma l'Aiom, l'Associazione Italiana di Oncologia Medica che ha rilevato che nel 2023 la metà degli studenti ha ammesso di avere fumato sigarette almeno una volta nella vita: in termini numerici siamo nell'ordine di circa un milione e 200mila adolescenti maschi e femmine. Ciò comporta un incremento delle patologie correlate, ventisette delle quali oncologiche ma anche cardiologiche e respiratorie. Le sigarette sono le principali responsabili del tumore del polmone, uno dei più insidiosi con 35mila decessi l'anno in Italia. L'Aiom ha chiesto al governo di adottare misure urgenti per disincentivare il consumo di "bionde" tra i ragazzi con la campagna #SOSTenereSN che punta ad aumentare di 5 euro il prezzo del pacchetto di sigarette (portandolo a 10 euro) in modo da scoraggiare i giovani ad acquistarle e, dall'altro canto, di reperire risorse (circa 13 miliardi) finanziarie da trasferire al sistema sanitario nazionale. Nel nostro Paese il prezzo di un pacchetto di sigarette è ancora basso e si attesta in media a 5-6 euro mentre in altri Stati arriva a 12-15 euro. Peraltro, dimostrato che un aumento delle accise riduce l'uso di tabacco e la prevalenza di fumatori, soprattutto tra i giovani. Il 62% degli italiani è favorevole a portare il prezzo di un singolo pacchetto di sigarette a 10 euro al pacchetto. La strada è lunga e irta di difficoltà ma è fondamentale percorrerla.



di Silvia Novello  
e Massimiliano Cani

**I**l fumo di sigaretta, riconosciuto come carcinogeno per l'uomo a causa delle circa 60 sostanze nocive sprigionate dalla combustione del tabacco, si correla con l'insorgenza di numerose neoplasie, malattie cardiovascolari e dell'apparato respiratorio, avendo un significativo impatto in termini di salute pubblica. Dal punto di vista oncologico, oltre a misure di prevenzione primaria e secondaria, le attuali linee guida internazionali indicano un percorso di cessazione sin dalla diagnosi e presa in carico oncologica. Il fumo di sigaretta, riconosciuto come carcinogeno per l'uomo a causa delle circa 60 sostanze nocive sprigionate dalla combustione del tabacco, si correla a numerose neoplasie.

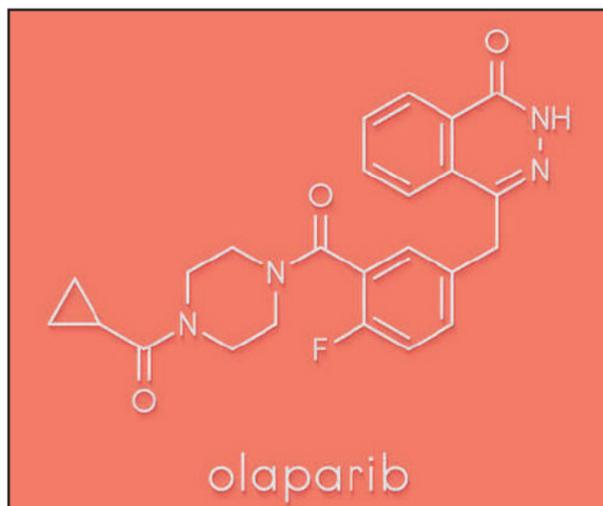
PAG. 3



## CARCINOMA MAMMARIO: PILLOLE DA SAN ANTONIO

# Olaparib in adiuvante dopo chemioterapia Vantaggi nella sopravvivenza libera da malattia

di Monica Giordano



**I**l San Antonio Breast Cancer Symposium rappresenta il congresso mondiale più importante dedicato alle novità del trattamento del tumore della mammella in tutti i suoi aspetti dalla biologia sperimentale alla l'eziologia, la prevenzione, la diagnosi e la terapia. Sono stati presentati anche in questa 47<sup>a</sup> edizione aggiornamenti di trial clinici di grande impatto: 1. Presentati i dati a lungo termine dello studio OlympiA sull'utilizzo di olaparib in adiuvante dopo chemioterapia neoadiuvante nella paziente con mutazione germinale BRCA1/BRCA2 Her 2 negativa ad alto rischio di ripresa di R2-; con un follow up di 7 anni, i dati confermano il vantaggio in sopravvivenza libera da malattia invasiva e libera da malattia a distanza. Tale vantaggio è presente sia nella popolazione con neoplasia triplo negativa che nelle pazienti con malattia endocrinoposiva.

Lo studio centra l'obiettivo primario migliorando la sopravvivenza libera da malattie

# La chemioradioterapia come terapia di conversione nel carcinoma esofageo

di Alberto Gianluigi Luporini\*

Lo studio oggetto di revisione è uno studio monocentrico prospettico di Fase II che ha investigato in merito alla sicurezza ed efficacia di un programma terapeutico a tre fasi che include la somministrazione di chemioradioterapia (CRT) (1° fase) seguita dalla combinazione di immunoterapia e chemioterapia (ICT) (2° fase) come trattamento di conversione alla operabilità chirurgica (3° fase) nel carcinoma squamoso localmente avanzato non resecabile dell'esofago (LAESCC). Obiettivo primario dello studio clinico: la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

L'approccio di chemioradioterapia e immuno-chemioterapia impiegati nello studio ha permesso di ottenere una elevata percentuale di resecabilità chirurgica e di risposte patologiche complete (pCR) nei pazienti che sono giunti all'intervento chirurgico, con dati incoraggianti in merito alla sopravvivenza libera da progressione a 1 anno (PFS) e alla sopravvivenza globale (OS).

I pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile che dopo il trattamento CRT e IT/CT hanno beneficiato della resecabilità chirurgica ed ottenuto una resezione oncologicamente radicale (R0), hanno mostrato un significativo incremento sia in termini di PFS che di OS.

I pazienti il cui tumore si è dimostrato resistente con stazionarietà o progressione dopo il trattamento CRT e prima dell'intervento chirurgico hanno mostrato i dati prognostici più negativi.

Le polmoniti immuno-correlate si sono registrate nel 20% dei pazienti sottoposti a immunoterapia.

Gli autori concludono che i dati dello studio suggeriscono come la strategia terapeutica impiegata nello studio possa ritenersi promettente, richiedendo ulteriori studi nel contesto di un trattamento personalizzato nel carcinoma localmente avanzato non resecabile dell'esofago squamoso.

Gli autori dello studio pubblicato su *Clinical Cancer Research* hanno impiegato nella 1° fase un trattamento chemioterapico di associazione nab-paclitaxel (100mg iv / settimanale) e cisplatino (25mg/mq iv / settimanale) x 5 settimane, associato a radioterapia (50Gy/25fr, 5 giorni / settimana) riproponendo soprattutto per la radioterapia le dosi di un trattamento radiante più prossime ad una radioterapia con intento definitivo piuttosto che neoadiuvante.

In tale fase, lo schema di chemioterapia proposto ha confermato una buona compliance già nota, risultando sicuro e semplice da somministrare e potenzialmente meno tossico rispetto agli ormai più datati protocolli di fluorouracile e cisplatino soprattutto se somministrati per 4 giorni consecutivi ogni 21-28 giorni, anche se i due regimi hanno dimostrato di fornire risultati analoghi sul fronte della sopravvivenza dei pazienti.

Il ruolo del trattamento radioterapico nel carcinoma squamoso dell'esofago è ormai da anni ben consolidato sia in termini di tollerabilità che di efficacia, soprattutto quando la radioterapia viene associata alla chemioterapia.

Nella 2° fase la stessa schedula chemioterapica (nab-paclitaxel, cisplatino) ma a cadenza trisettimanale è stata impiegata in associazione a immunoterapia con somministrazione di tislelizumab, una variante di anticorpo monoclonale umanizzato immunoglobulina G4 (IgG4), attualmente in uso nel carcinoma squamoso e non squamoso del polmone sia in stadio localmente avanzato non can-



Alberto Luporini.

didabile a resezione chirurgica che in stadio metastatico.

Se da un lato vi sono molteplici evidenze e conferme dell'efficacia della combinazione CRT soprattutto con finalità neoadiuvante ma anche quale trattamento esclusivo (dCRT), ad oggi l'aggiunta di immunochemioterapia nella fase preoperatoria e soprattutto per la conversione all'operabilità nella malattia non resecabile, è ancora da considerarsi investigazionale e necessita di studi disegnati ad hoc e possibilmente di confronto con lo standard che ad oggi non ne prevede l'aggiunta.

Il trial ha quindi come obiettivo anche quello di comprendere la tollerabilità ed il possibile ruolo dell'aggiunta di immunoterapia mediante somministrazione di tislelizumab in questo setting di pazienti. In un arco di tempo di 2 anni (04.2021 - 04.2023) il trial ha coinvolto 30 pazienti di età mediana 56 anni (42-73), 90% maschi, 97% e performance status 1 sec. ECOG che hanno ricevuto almeno la 1° fase di CRT, 21 pazienti hanno completato almeno n.4 cicli di CRT, 3 pazienti non hanno finito il programma di CRT a seguito di effetti collaterali, 2 pazienti non hanno ricevuto ICT per mielotossicità e comparsa di fistola esofagea; 1 paziente ha scelto di passare a chirurgia direttamente dopo CRT.

Dei 30 pazienti arruolati nello studio, 7 pazienti (36.6%) presentavano alla diagnosi un carcinoma squamoso dell'e-

I pazienti che sono giunti a intervento chirurgico dopo CRT e ICT ottenendo una resezione oncologica radicale (R0) hanno ottenuto una maggior PFS (mediana non raggiunta vs 8.4mesi; HR 0.28; 95% CI; p=0.02) ed una maggior OS (mediana non raggiunta vs 19.2mesi; HR 0.18; 95% CI; p<0.01) rispetto al gruppo di pazienti che non sono giunti

safogo toracico in stadio III sec. AJCC (cT3 cN2-3 borderline resectable) e 23 pazienti (76.7%) erano in stadio IVA (cT4 cN+).

I pazienti sono stati seguiti in follow-up per una media di 21 mesi.

Una valutazione dello stato nutrizionale, così importante in questi malati, è stata condotta prima dell'approccio chirurgico, con eventuale impiego di sonda nutrizionale per supplementazione nutrizionale enterale o parenterale nei pazienti più a rischio di deficit nutrizionale.

L'intervento chirurgico, esofagectomia sec. McKeown con dissezione linfonodale a 2-3 campi è stato condotto nei 20 pazienti che hanno completato la 1° e 2° fase del trattamento. Complicanze postoperatorie hanno incluso le complicanze anastomotiche, la comparsa di versamento pleurico, la comparsa di eventi flogistici polmonari (polmoniti); non si sono registrate complicanze di grado IV o mortalità postoperatoria entro 90 giorni dall'intervento chirurgico.

Lo studio ha centrato l'obiettivo primario mostrando una sopravvivenza libera da progressione (PFS) del 79.4% e, secondariamente una sopravvivenza globale (OS) dell'89.6%. I pazienti che sono giunti a intervento chirurgico dopo CRT e ICT ottenendo una resezione oncologica radicale (R0) hanno ottenuto una maggior PFS (mediana non raggiunta vs 8.4mesi; HR 0.28; 95% CI; p=0.02) ed

una maggior OS (mediana non raggiunta vs 19.2mesi; HR 0.18; 95% CI; p<0.01) rispetto al gruppo di pazienti che non sono giunti ad intervento chirurgico.

I dati descritti sono certamente significativi ma vanno contestualizzati e riferiti nello studio clinico ad un esiguo numero di pazienti che, a dispetto della malattia localmente avanzata, mostrano ancora una condizione di performance particolarmente favorevole, condizione non sempre presente nella nostra realtà e attività clinica quotidiana.

Sebbene i risultati provenienti dallo studio di Wang possano considerarsi positivi e incoraggianti, un programma di trattamento complesso che includa chemioterapia e radioterapia combinata, successiva chemioterapia e immunoterapia seguita da chirurgia (e immunoterapia adiuvante nei pazienti con malattia microscopica residua), risulta conducibile ed attuabile solo in Centri altamente specialistici e dedicati a questo delicato setting di pazienti con carcinoma squamoso non operabile localmente avanzato dell'esofago toracico.

*Clinical Cancer Research*: 30(22) November 15, 2024

*A Phase II NEXUS-1 Trial*

Xin Wang, Xiaozheng Kang, Ruixiang Zhang, et al.

\*Oncologo

## L'assunzione di acetilsalicilico riduce il rischio di recidiva del tumore al colon-retto

L'assunzione regolare di acido acetilsalicilico a basse dosi potrebbe ridurre il rischio di tumore al colon-retto. Uno studio clinico mostra come il farmaco possa ridurre significativamente il rischio di recidiva nei pazienti in cui la malattia presenta la mutazione dell'enzima Pi3k. La ricerca è stata condotta dal Karolinska Institutet, in Svezia, ed è stata presentata al congresso della Società americana di oncologia di San Francisco dal titolo (*Asco Gastrointestinal Cancers Symposium*).

Lo studio prende in considerazione il fatto che una percentuale compresa tra il 20% e il 40% dei pazienti che riceve una diagnosi di neoplasia coloretale al II o III stadio svilupperà negli anni successivi una recidiva di malattia. Gli studiosi, guidati da Anna Martling, hanno preso in esame 3.500 pazienti di 33 centri in Svezia, Danimarca, Finlandia e Norvegia - con tumore del colon in stadio II o III e tumore del retto in stadio I, II o III. L'età media era di 66 anni e per il 52% erano donne. Di questi, circa un terzo, ossia 1.103, presentava una mutazione che modifica la sintesi di Pi3k, in particolare nei geni Pik3ca, Pik3r1 o Pten.

Metà di loro ha ricevuto 160 mg al giorno di aspirina per tre anni, e l'altra metà un placebo. E i risultati indicano che chi ha ricevuto l'aspirina a basse dosi ha avuto un

rischio di recidiva del tumore inferiore, in media, del 55% rispetto a chi ha ricevuto il placebo.

Pi3k è un enzima che ha un ruolo fondamentale nella crescita e nella proliferazione delle cellule. L'acido acetilsalicilico riduce l'attività di questo enzima, il che potrebbe spiegare quanto osservato.

Precedenti studi in popolazioni non selezionate sulla base di uno specifico biomarcatore avevano dimostrato la capacità dell'aspirina di ridurre il rischio di recidiva di malattia, spiega ancora l'esperto. Questo studio randomizzato ha invece considerato pazienti affetti da carcinoma coloretale non metastatico con alterazione della via di trasduzione del segnale mediata dal gene PI3K suddivisi in 2 gruppi, A e B, sulla base di specifiche mutazioni. In entrambi i gruppi la probabilità di insorgenza di una recidiva di malattia è stata inferiore rispetto al gruppo placebo indipendentemente dall'alterazione genetica (gruppo A: 7,7% vs 14,1%; gruppo B: 7,7% vs 16,8%). Il trattamento, inoltre, è stato ben tollerato con una percentuale molto bassa di eventi collaterali gravi.

# Uno studio su 6593 pazienti evidenzia come la cessazione migliori gli outcomes Il fumo di sigaretta, principale fattore di rischio per numerose neoplasie

di **Massimiliano Cani**  
**Silvia Novello\***

**I**l fumo di sigaretta, riconosciuto come carcinogeno per l'uomo a causa delle circa 60 sostanze nocive sprigionate dalla combustione del tabacco, si correla con l'insorgenza di numerose neoplasie, malattie cardiovascolari e dell'apparato respiratorio, avendo un significativo impatto in termini di salute pubblica. Dal punto di vista oncologico, oltre a misure di prevenzione primaria e secondaria, le attuali linee guida internazionali indicano un percorso di cessazione sin dalla diagnosi e presa in carico oncologica<sup>1</sup>. Il fumo di sigaretta è infatti fattore di rischio per lo sviluppo di seconde neoplasie e questa dipendenza può aumentare il tasso di recidiva di malattia, la tossicità correlata ai trattamenti ed il tasso di mortalità (con un aumento di circa il 50% in termini globali e del 61% per la mortalità correlata alla patologia oncologica)<sup>2</sup>. Nonostante la letteratura a sostegno, permangono problematiche organizzative e di adesione ai percorsi di cessazione. Proprio in questo contesto eterogeneo, un recente studio pubblicato sul giornale JAMA Oncology da Paul M. Cinciripini e colleghi, ha fornito dati interessanti unitamente ad esempi gestionali<sup>3</sup>. Lo studio, con un disegno prospettico monobraccio, è stato condotto su 6593 pazienti oncologici a partire dal 2016 presso l'MD Anderson Cancer Center di Houston in Texas (Stati Uniti). Lo studio mirava a identificare il tasso di cessazione in chi partecipava al programma entro 6 mesi, tra 6 mesi e 5 anni ed oltre 5 anni dalla diagnosi oncologica. I partecipanti hanno aderito gratuitamente al programma TRTP (The Tobacco Research and Treatment Program), che includeva supporto comportamentale,



**Silvia Novello**

incontri motivazionali e terapia farmacologica (terapia nicotinic sostitutiva, bupropione e vareniclina, da sole o in combinazione). Oltre il 95% delle consultazioni è stato condotto da remoto, con delle iniziali valutazioni a 3, 6 e 9 mesi e con tassi di adesione tra il 36% e il 42%. Oltre alle modalità organizzative e di reclutamento (ad esempio con un arruolamento tramite i dati anamnestici presenti nei record dei pazienti), un dato particolarmente interessante ha riguardato il timing della presa in carico: un avvio precoce del TRTP (ovvero entro 6 mesi dalla diagnosi oncologica), è stato correlato a migliori outcomes di interruzione a lungo termine (71% versus 61%,  $p < 0.001$  a 5 anni). Il dato trova una corrispondenza anche in termini di mortalità ed in particolare, all'analisi multivariata corretta per stadio di malattia, un'astinenza dichiarata entro 3, 6 e 9 mesi dall'avvio del programma, si associava rispettivamente ad una riduzione di mortalità del 22%, 20% e 16%.



**Massimiliano Cani**

Per i pazienti introdotti al programma entro 6 mesi dalla diagnosi oncologica, la sopravvivenza al 75° percentile è risultata 2.1 anni [intervallo di confidenza (IC) al 95%: 1.8-2.4 anni] tra chi proseguiva l'abitudine tabagica e 3.9 anni (95% IC: 3.2-4.6 anni) in chi l'abbandonava. Da questi dati, si conferma dunque la assoluta ed imprescindibile importanza di indirizzare i pazienti con un'attiva abitudine tabagica ad un percorso di cessazione sin dalle prime valutazioni specialistiche oncologiche<sup>4</sup>, nell'ambito di un definito e standardizzato percorso di cessazione. A fronte delle attuali difficoltà strutturali e gestionali, occorre certamente implementare le risorse (umane ed economiche), ma anche ottimizzarle, per esempio attraverso l'impiego di strategie come la telemedicina, in grado di aumentare la partecipazione con una consensuale riduzione dei costi, nonché proporre ulteriori e nuovi possibili trattamenti farmacologici di supporto come la citisina (un alcaloide naturale, agonista

parziale del recettore nicotinic), dal sicuro profilo di tolleranza ed efficacia (5).

## Bibliografia:

- 1) NCCN, Linee guida per la cessazione tabagica, ultimo aggiornamento 2024;
- 2) Caini S, Del Riccio M, Vettori V, et al. Quitting smoking at or around diagnosis improves the overall survival of lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2022;17(5):623-636. doi:10.1016/j.jtho.2021.12.005
- 3) Cinciripini PM, Kypriotakis G, Blacklock JA, et al. Survival Outcomes of an Early Intervention Smoking Cessation Treatment After a Cancer Diagnosis. *JAMA Oncol.* Published online October 31, 2024. doi:10.1001/jamaoncol.2024.4890
- 4) Gemine RE, Davies GR, Lanyon K, Rees SE, Campbell I, Lewis KE; LungCAST Investigators. Quitting smoking improves two-year survival after a diagnosis of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2023;186:107388. doi:10.1016/j.lungcan.2023.107388
- 5) Pastorino, Ugo et al. "Cytisine Therapy Improved Smoking Cessation in the Randomized Screening and Multiple Intervention on Lung Epidemics Lung Cancer Screening Trial." *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* vol. 17,11 (2022): 1276-1286. doi:10.1016/j.jtho.2022.07.007

\* AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO); Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino.

## CARCINOMA MAMMARIO: PILLOLE DA SAN ANTONIO 2024 Utilizzo Olaparib in adiuvante dopo chemioterapia Confermato il vantaggio in sopravvivenza libera

di **Monica Giordano\***

**I**l San Antonio Breast Cancer Symposium rappresenta il congresso mondiale più importante dedicato alle novità del trattamento del tumore della mammella in tutti i suoi aspetti dalla biologia sperimentale alla l'eziologia, la prevenzione, la diagnosi e la terapia.

Sono stati presentati anche in questa 47<sup>a</sup> edizione aggiornamenti di trial clinici di grande impatto: 1. Presentati i dati a lungo termine dello studio OlympiA sull'utilizzo di olaparib in adiuvante dopo chemioterapia neoadiuvante nella paziente con mutazione germinale BRCA1/BRCA2, Her 2 negativa ad alto rischio di ripresa di R2-; con un follow up di 7 anni, i dati confermano il vantaggio in sopravvivenza libera da malattia invasiva e libera da malattia a distanza. Tale vantaggio è presente sia nella popolazione con neoplasia triplo negativa che nelle pazienti con malattia endocrinopositiva.

2. Presentati i dati di uno studio internazionale sugli interventi di riduzione del rischio su 5290 donne in affette da neoplasia della mammella diagnosticata prima in età inferiore ai 40 anni e con mutazione germinale BRCA 1/2. Sia la mastectomia che la ovariectomia riducono in modo significativo il rischio di morte, di comparsa di una recidiva di malattia o di una altra neoplasia

3 Per quanto si riferisce alla malattia metastatica tra i dati più importanti presentati: lo studio EMBER 3 e lo studio Patina EMBER-3 ha valutato il ruolo di imlunestrant, un SERD orale in grado di passare la barriera emato-encefalica, come monoterapia o in combinazione con l'inibitore CDK4/6 abemaciclib, in pazienti con carcinoma mammario avanzato ER positivo, HER2-negativo, con recidiva o progressione di malattia durante o dopo l'assunzione di un inibitore; 874 pazienti con carcinoma mammario avanzato ER-positivo, HER2-negativo sono state randomizzate (1:1:1) a ricevere imlunestrant da solo, la terapia endocrina standard (fulvestrant o



exemestane) da sola o imlunestrant + abemaciclib. Rispetto alla terapia endocrina standard, imlunestrant ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione in pazienti con mutazioni ESR1, ma non nella popolazione complessiva. Nelle pazienti portatrici di mutazioni ESR1, imlunestrant ha ridotto il rischio di progressione o la morte del 38% dell'aromatasi da solo o con un inibitore CDK4/6. Lo studio di Fase 3 PATINA ha confrontato in pazienti con malattia metastatica

triplo positiva terapia di mantenimento con standard di prima linea dopo la terapia di induzione e quindi terapia endocrina associata a trastuzumab pertuzumab versus terapia endocrina con aggiunta di palbociclib. L'aggiunta di palbociclib al doppio blocco ha portato a un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (44,3 vs 29,1 mesi). Questo rappresenta un'estensione della PFS mediana di oltre 15 mesi. La sopravvivenza globale, un endpoint secondario, non era ancora matura al momento dell'analisi. Altri dati di rilevante impatto clinico Lo studio COMET: studio che confronta in pazienti con neoplasia duttale in situ a basso rischio G1 o G2 recettori positivi monitoraggio attivo strumenatale rispetto al trattamento standard (chirurgia e radioterapia): l'incidenza di malattia invasive è simile. Lo studio INSEMA donne con età > a 50 anni e neoplasia a basso rischio T1/T2 Her 2 neg ER pos randomizzate tra asportazione del linfonodo sentinella o meno; Nessuna differenza a 6 anni di follow up in termini di sopravvivenza o ripresa di malattia. Una post hoc analisi dello studio Tailorx ha valutato l'impatto dell'utilizzo delle antracicline rispetto ai soli taxani in pazienti con tumore della mammella in stadio precoce, HER2 negativi, ER positivi, linfonodi negativi e elevato rischio di ricaduta (RS>31); a un follow up di 5 anni l'utilizzo di antracicline determina un aumento dell'intervallo libero da recidiva e un trend in sopravvivenza totale.

\* Primario di Oncologia Azienda Socio Sanitaria Territoriale Lariana

# La gestione delle pazienti rappresenta ancora una problematica clinica rilevante

## Metastasi cerebrali da carcinoma mammario: sfide e opportunità

di Stefania Gori\*

Attualmente, le metastasi cerebrali vengono diagnosticate nel 15-30% delle pazienti con carcinoma mammario invasivo con tassi differenti nei vari sottotipi tumorali. Poiché la diagnosi di metastasi cerebrali è generalmente associata a un impatto negativo sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei pazienti, la review di Raghavendra AS e Ibrahim NK (JCO Oncol Practice 2024; 20:1349-59) rappresenta un utile aggiornamento sulla gestione delle pazienti, sui trattamenti disponibili e sui numerosi studi clinici in corso. In presenza di sintomi sospetti per metastasi cerebrali deve essere eseguita una TC con mdc e poi una Risonanza magnetica con mdc che fornisce informazioni più dettagliate sulle dimensioni, numero e distribuzione delle metastasi. Il sottotipo tumorale influenza sia la OS mediana delle pazienti trattate per metastasi cerebrali (14 mesi nei TN, 18 mesi nei tumori HER2+ e 34 mesi nei tumori luminali) sia la causa di morte: le pazienti HER2+ muoiono più frequentemente per progressione cerebrale e le pazienti con tumori TN per progressione della malattia extracranica. Lo sviluppo di modelli prognostici, che hanno valutato età, Performance Status secondo Karnosky e sottotipo tumorale (Figura 1), ha permesso inoltre di avere a disposizione strumenti che possono dare indicazioni sulla diversa sopravvivenza mediana delle pazienti con metastasi cerebrali ed essere quindi utili sia ai fini della decisione terapeutica nella singola paziente che del disegno di studi clinici. Il trattamento delle metastasi cerebrali è basato su un approccio multimodale che include terapia sintomatica (steroidi per il controllo dell'edema perilesionale e farmaci antiepilettici, da iniziare dopo la comparsa di una crisi epilettica), trattamento locale (chirurgia, SRS, WBRT) e terapia sistemica antitumorale. Trattamento locale delle metastasi cerebrali. La scelta del trattamento locale (chirurgia e/o radioterapia) dipende dai fattori prognostici della singola paziente e dal diametro, numero e sedi delle metastasi cerebrali. La WBRT ha rappresentato lo standard di trattamento delle metastasi cerebrali negli anni '70 con OS mediana di circa 4-5 mesi. La chirurgia può avere un ruolo nella lesione cerebrale singola situata in sede accessibile in presenza di fattori prognostici favorevoli. La SRS (Stereotactic RadioSurgery), che permette di erogare elevate dosi di radiazioni su una zona circoscritta con acceleratore lineare o una gamma-Knife, eliminando in maniera efficace la malattia macroscopica e minimizzando il danno ai tessuti sani circostanti, rappresenta un'opzione terapeutica per la malattia cerebrale oligometastatica. A differenza della WBRT, la SRS può inoltre essere ripetuta per trattare nuove metastasi in altre regioni cerebrali senza aumento degli effetti avversi. Le linee guida ASCO-SNO-ASTRO raccomandano la SRS per il trattamento di 1-4 metastasi cerebrali non reseccabili e nel trattamento post-operatorio di pazienti sottoposte a resezione di 1-2 metastasi cerebrali (Vogelbaum MA, JCO 2022; 40:492-516). Tuttavia, l'uso di SRS si è ampliato oltre queste indicazioni



Stefania Gori.

e può rappresentare una opzione per pazienti selezionati che hanno fino a 10 lesioni cerebrali, con studi in cui sono stati trattati pazienti fino ad oltre 10-15 lesioni. In uno studio retrospettivo (Prabhu RS, 2017), la resezione chirurgica seguita da SRS ha evidenziato una sostanziale riduzione della ripresa locale rispetto alla sola SRS, soprattutto in pazienti con due o più di 2 lesioni cerebrali (36,7% vs 20,5%;  $p=0,007$ ) e un maggior tasso di OS a 2 anni (38,9% vs 19,8%;  $p=0,01$ ). La SRS seguita da WBRT potrebbe essere presa in considerazione in casi selezionati per ridurre il tasso di sviluppo di nuove metastasi cerebrali nelle aree non sottoposte a SRS. Qualora la SRS non sia perseguibile per numero e dimensioni delle metastasi cerebrali, la WBRT rappresenta l'opzione di scelta, preferibilmente con risparmio dell'ippocampo per limitare le sequele neurocognitive a medio-lungo termine. Trattamento sistemico delle metastasi cerebrali. Nella malattia metastatica HER2+, sono disponibili vari agenti anti-HER2: trastuzumab+pertruzumab; TDM-1; tucatinib in associazione a capecitabina e trastuzumab; Trastuzumab deruxtecan; lapatinib. In caso di progressione cerebrale ma con controllo di malattia extracranica, il trattamento sistemico in corso non richiede di essere modificato. TDM-1 (trastuzumab-emtansine), in uno studio di fase IIIB condotto in 2002 pazienti metastatiche HER2+ pretrattate ha evidenziato,

**Ulteriori opportunità potranno derivare da farmaci sistemici che superano la barriera emato-encefalica o che permettono la manipolazione del microambiente.**

**Vengono diagnosticate nel 15-30% delle pazienti con carcinoma mammario invasivo con tassi differenti nei vari sottotipi tumorali.**

nelle 398 pazienti con metastasi cerebrali all'inizio del trattamento, una risposta obiettiva del 21%, una stazionarietà del 21%, con PFS di 5,5 mesi e OS di 18,9 mesi (Montemurro F, Ann Oncol 2020; 31:1350-8). Il tucatinib associato a trastuzumab+capecitabina e valutato vs placebo+ trastuzumab+capecitabina nello studio HER2Climb in 612 pazienti pretrattate, ha riportato un vantaggio in PFS anche nelle 291 pazienti con metastasi cerebrali (non sintomatiche/pretrattate): PFS a 1 anno del 24,9% vs 0% (HR=0,48; 95% CI, 0,34-0,69;  $p<0,001$ ), PFS mediana di 7,6 mesi vs 5,4 mesi (Murphy RK, NEJM 2020; 382:597-609), con HR per il rischio di morte a favore del tucatinib anche nel sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali al basale (HR=0,60; 95% CI 0,44-0,81) (Curigliano G, Ann Oncol 2022; 33:321-9). In pazienti con malattia HER2+ e progressione encefalica asintomatica, candidabili a trattamento con Tucatinib, si potrebbe valutare anche di differire il trattamento locale alla luce dei risultati dello studio HER2Climb. E visti i risultati ottenuti con Trastuzumab deruxtecan, si potrebbe valutare tale approccio anche a pazienti candidati a T-DXd. Nella malattia metastatica HR+/HER2-negativa, tamoxifene, fulvestrant, inibitori dell'aromatasi sono ampiamente usati, visto anche il favorevole profilo di tossicità. Abemaciclib ha dimostrato di ottenere livelli efficaci nel tessuto cerebrale

metastatico, superiori a ribociclib e palbociclib. Elacestrant può attraversare la barriera ematoencefalica. Nella malattia metastatica Triplo Negativa (TN) sono in corso studi clinici che stanno valutando capecitabina, i composti del platino, inibitori della topoisomerasi e pembrolizumab. Le metastasi leptomenigee si associano a scarsa prognosi con OS mediana di 3-4 mesi dopo trattamento che può prendere in considerazione (in base alle caratteristiche biologiche della malattia, al PS, ai trattamenti già effettuati): RT, somministrazione intratecale di farmaci antitumorali oppure terapia sistemica antitumorale. Non è raccomandata la somministrazione intratecale di chemioterapici e RT a causa dell'alto tasso di neurotossicità. Non esistono dati relativi a farmaci che possano prevenire le metastasi cerebrali. Vari studi clinici sono in corso con tucatinib. In conclusione, le metastasi cerebrali rappresentano ancora una problematica clinica rilevante e ulteriori opportunità potranno derivare da farmaci sistemici che superano la barriera emato-encefalica o che permettono la manipolazione del microambiente.

\*Direttore Struttura Complessa di Oncologia Medica e del Dipartimento Oncologico- IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Breast cancer	GPA Scoring Criteria					Patient Score
	Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	—
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	—
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	—
Sum total						—

Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3

**Figura 1.** Graded Prognostic Assessment (GPA) nelle pazienti con metastasi cerebrali da carcinoma mammario. (Sperduto PW et al, JCO 2012;30:419-430).

Common Sense Oncology richiama l'attenzione della comunità oncologica

# Il buonsenso per rendere l'innovazione sostenibile

di Maria Carmela Piccirillo\*

Common Sense Oncology (CSO), che può essere tradotto come Buon Senso in Oncologia, è un movimento d'opinione, lanciato nell'ambito della comunità oncologica internazionale nell'aprile 2023 con un famoso articolo pubblicato sulla rivista *Lancet Oncology* (1). CSO ha lo scopo di promuovere l'accesso a cure anticancro, che producano effetti clinicamente significativi su outcome che siano rilevanti per i pazienti, indipendentemente dalla loro area geografica di residenza e quindi dal tipo di sistema sanitario.

Il movimento lavora, in collaborazione con associazioni scientifiche, associazioni di pazienti, agenzie regolatorie, media e altri stakeholder, per riequilibrare con il "buon senso" il divario che si è creato in oncologia tra l'innovatività e la sostenibilità del sistema, agendo su tre livelli: la generazione, l'interpretazione e la comunicazione delle evidenze. Per quanto riguarda la generazione delle evidenze, negli ultimi 30 anni, l'ecosistema della ricerca clinica in oncologia è passato da una prevalenza di studi clinici finanziati con fondi pubblici e promossi da ricercatori indipendenti, progettati per rispondere a domande importanti per i pazienti, ad una schiacciante maggioranza (85%) di studi finanziati dall'industria, progettati per ottenere l'approvazione e la commercializzazione di nuovi farmaci (2). Questo cambio di rotta ha prodotto conseguenze sul disegno degli studi clinici, sempre meno focalizzati sul miglioramento e prolungamento della vita dei pazienti, e sempre più orientati alla produzione di un risultato positivo nella maniera più rapida possibile. Evidente conseguenza è l'uso sempre meno frequente della sopravvivenza globale (overall survival, OS) come obiettivo primario negli studi registrativi,



M. Carmela Piccirillo

accompagnato dal parallelo incremento dell'uso di misure dell'effetto del trattamento (endpoint) intermedie o surrogate rispetto al reale beneficio per il paziente, quali ad esempio la sopravvivenza libera da malattia (progression-free survival, PFS) (2). La PFS è diventato l'endpoint primario più frequentemente utilizzato negli studi registrativi, come dimostrato da una recente revisione della letteratura sugli studi che hanno portato alla registrazione di farmaci da parte dell'ente regolatorio americano (Food and Drug Administration, FDA) tra il 2003 e il 2023 (3). Un endpoint surrogato può essere utile se dimostra una correlazione con misure di beneficio clinico rilevanti per i pazienti, quali OS o la qualità della vita (quality of life, QoL) nel contesto in cui viene utilizzato. Tuttavia, questo non vale per la PFS per la maggioranza dei tumori e dei contesti di trattamento (4,5). Inoltre, l'uso della

PFS come endpoint degli studi registrativi di nuovi farmaci pone un problema di comunicazione dell'evidenza, un altro degli ambiti di interesse di CSO. Infatti, può essere erroneamente intesa come un prolungamento della sopravvivenza del paziente, quando esprime invece un ritardo della progressione radiologica della malattia, senza necessariamente implicare che questo ritardo migliori la QoL o il controllo dei sintomi, o che non si accompagni ad un incremento di effetti collaterali. In generale, anche nei contesti in cui la PFS è un surrogato validato, gli studi dovrebbero essere disegnati per fornire delle informazioni valide anche su OS e QoL, al fine di permettere una scelta terapeutica consapevole. Infatti, molti pazienti accoglierebbero con favore un periodo più lungo senza progressione, anche senza un prolungamento della OS, ma solo qualora non comportasse una compromissione della QoL e un aumento della tossicità (6). A questa problematica di definizione valore clinico dei nuovi farmaci, si lega quella di definizione del valore economico e dell'impatto che questo ha sui sistemi sanitari (che si traduce nelle problematiche di sostenibilità), e sui pazienti e rispettivi nuclei familiari (tossicità finanziaria). Purtroppo, il prezzo dei farmaci oncologici non ha alcuna relazione con l'entità del loro beneficio clinico, ma risponde solo a leggi di mercato (7), ed è in continuo ed esponenziale incremento, generando comprensibili problematiche di equità dell'accesso. La questione è esasperata nei paesi a basso e medio reddito (low-middle-income countries, LMICs), dove peraltro manca un'assistenza sanitaria pubblica, ma incidono i due terzi dei casi di cancro e di mortalità. Inoltre, i LMICs sono esclusi anche dalla stragrande maggioranza degli studi clinici registrativi (XX-18e19), aumentando il divario di opportunità di accesso ai nuovi farmaci

anche in fase di sviluppo. La European Cancer Organization (ECO) ha istituito un Network contro le Disuguaglianze, che coinvolge CSO, al fine di sviluppare e implementare politiche che affrontino le fonti di disuguaglianza nell'accesso alle cure, riconosciute come determinanti delle disparità di outcome del cancro (geografia, età, livello di istruzione, identità di genere e orientamento sessuale, etc.). Tutti coloro che si occupano di ricerca e cura in oncologia dovrebbero sposare il CSO, condividendone per definizione valori e missione: ottenere per i pazienti una vita migliore e più lunga, a prescindere da qualunque fattore sociodemografico.

1. Booth CM, Sengar M, Goodman A, et al. *Common Sense Oncology: Outcomes that matter.* *Lancet Oncol* 2023; 24: 833-835.  
2. Del Paggio JC, Berry JS, Hopman WM, et al. *Evolution of the randomized clinical trial in the era of precision oncology.* *JAMA Oncol* 2021; 7: 728-34.  
3. Michaeli DT, Michaeli T. *Overall survival, progression-free survival and tumor response benefit supporting initial US Food and Drug Administration approval and indication extension of new cancer drugs, 2003-2021.* *J Clin Oncol* 2022; 40: 4095-4106.  
4. Hwang TJ, Gyawali B. *Association between progression-free survival and patients' quality of life in cancer trials.* *Int J Cancer* 2019; 144: 1746-1751.  
5. Haslam A, Hey SP, Gill J, et al. *A systematic review of trial-level meta-analysis measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology.* *Eur J Cancer* 2019; 106: 196-211.  
6. Brundage MD, Booth CM, Eisenhauer EA, et al. *Patients' attitudes and preferences toward delayed disease progression in the absence of improved survival.* *J Natl Cancer Inst* 2023; 115: 1526-1534.  
7. Del Paggio JC, Sullivan R, Schrag D, et al. *Delivery of meaningful cancer care: A retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks.* *Lancet Oncol* 2017; 18: 887-894.  
8. Wilson BE, Pearson SA, Barton MB, et al. *Regional variations in clinical trial outcomes in oncology.* *J Natl Compr Cancer Netw* 2022; 20: 879-886e2.  
9. Well JC, Sharma S, Del Paggio JC, et al. *An analysis of contemporary oncology randomized clinical trials from low/middle-income vs high-income countries.* *JAMA Oncol* 2021; 7: 379-385.

\*Dirigente Medico Oncologo, presso la S.C. Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori, IRCCS, Fondazione "G. Pascale"

## Ponsegromab e trattamento della cachessia neoplastica

di Andrea Antonuzzo\*

Al recente congresso di Chicago ASCO 2024 sono stati presentati i risultati del CARACO Ponsegromab e trattamento della cachessia neoplastica. La cachessia da cancro è una sindrome multifattoriale frequente in pazienti con neoplasie avanzate (circa il 50% dei pazienti metastatici, principalmente carcinoma del polmone, stomaco e pancreas) caratterizzata da perdita dell'appetito, perdita di peso, diminuita funzionalità, ridotta tolleranza ai trattamenti antitumorali, peggioramento della qualità di vita e diminuita sopravvivenza. Si possono distinguere tre fasi (pre-cachessia, cachessia e cachessia refrattaria) con sopravvivenza stimata del paziente da 6-9 mesi fino a meno di 3 mesi. Negli anni sono state studiate diversi farmaci senza purtroppo raggiungere livelli di evidenza tali da poter entrare nella corrente pratica clinica (unica eccezione Anamorelina che però non è registrata in Italia). Gli aggiornamenti delle recenti linee guida delle società scientifiche (ASCO 2023 e AIOM 2024), sottolineano le persistenti difficoltà di inquadramento diagnostico e trattamento. ASCO pone in evidenza inoltre, per quanto riguarda l'ambito terapeutico, l'utilizzo seppur off-label di basse dosi di Olanzapina (2,5 mg) con effetti positivi su peso corporeo, appetito e qualità della vita.

Ulteriori progressi nella ricerca hanno portato a recenti pubblicazioni scientifiche, nelle quali è stato evidenziato che un alto livello del GDF-15 (growth differentiation factor 15) in studi su animali può indurre anoressia e perdita di peso sfruttando il legame con il recettore  $\alpha$ -like del fattore neurotrofico derivato dalle cellule gliali (GFRAL). Ponsegromab, un anticorpo monoclonale umanizzato inibitore selettivo del GDF-15 si lega al GDF-15 circolante ed inibisce l'interazione con il GFRAL, determinando aumento di peso e migliore sopravvivenza. Dati preliminari su pochi pazienti (studio di fase Ib) hanno evidenziato soppressione dei livelli serici di GDF-15, aumento di peso corporeo, appetito e attività fisica. A settembre 2024 sono stati pubblicati dalla rivista *New England Journal of Medi-*



cine i risultati di uno studio randomizzato doppio cieco dose-ranging di fase II, multicentrico che ha confrontato 3 livelli di dose di ponsegromab (100 mg, 200 mg e 400 mg sottocute ogni 4 settimane per 3 dosi) verso placebo. Lo studio ha arruolato 187 pazienti affetti da carcinoma del polmone, del pancreas e coloretali con evidenza di cachessia cancro correlata ed elevati livelli di GDF-15 (con PS  $\leq 3$  e un'attesa di vita di almeno 4 mesi). Sono stati considerati come obiettivo primario dello studio il cambiamento del peso corporeo a 12 settimane rispetto al

basale; obiettivi secondari dello studio sono stati invece variazioni di appetito, sintomi della cachessia, attività fisica e valutazione delle tossicità di ponsegromab. A 12 settimane è stato evidenziato un miglioramento significativo del peso corporeo rispetto al basale in tutti e tre bracci di trattamento con ponsegromab rispetto al placebo (+1,22 kg con 100 mg, +1,92 kg con 200 mg e +2,81 kg con 400 mg), considerando che con la dose di 400 mg includeva un numero di pazienti con aumento del peso corporeo > 5% rispetto al placebo. In aggiunta, sempre rispetto al placebo, i pazienti trattati con Ponsegromab presentavano miglioramento anche di appetito, sintomi della cachessia, attività fisica e massa muscolare scheletrica. L'analisi degli effetti collaterali non mostrava differenze tra i due gruppi di pazienti trattati anche tra i 4 bracci di trattamento con differenti dosi di pon-

segromab. Gli autori concludono che ponsegromab ha determinato un incremento significativo dell'aumento del peso corporeo a 12 settimane rispetto al placebo. Saranno necessari ulteriori conferme dei dati pubblicati in studi randomizzati di fase 3 dove ponsegromab potrebbe essere confrontato non con placebo ma con i farmaci attualmente conosciuti (anamorelina, olanzapina).

\* Responsabile Servizio di Alta Specializzazione in Terapie di Supporto e Urgenze Oncologiche Polo Oncologico Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa.

La legge 38/2010 sancisce il diritto dei cittadini all'accesso alla terapia del dolore

# Le cure palliative finalizzate a dare dignità alla persona

di Raffaele Arigliani\*

La legge 38/2010, sancisce il diritto dei cittadini all'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. In tale legge le cure palliative venivano definite "l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici".

Questa legge è diventata un modello internazionale per la garanzia di una presa in carico globale del paziente, anche pediatrico.

Importante evoluzione è stata la legge 219/2017, che focalizza l'attenzione su: a) disposizioni anticipate di trattamento (DAT); b) consenso informato; c) pianificazione condivisa; d) sedazione palliativa. Nella DAT si indica l'accettazione o il rifiuto di determinati accertamenti diagnostici, scelte terapeutiche, singoli trattamenti sanitari (la nutrizione artificiale e l'idratazione artificiale rientrano in tale definizione). Il contenuto delle DAT è libero e può comprendere, oltre alle disposizioni relative alle cure desiderate o meno nel fine vita, l'utilizzo della sedazione palliativa, disposizioni in merito all'espanto dei propri organi o della propria salma per scopi scientifici, il tipo di sepoltura desiderata, ecc.... Le DAT obbligano i sanitari a rispettare la volontà del Disponente a interrompere trattamenti medici secondo quanto da lui indicato. Una volta depositate, restano valide senza limiti di tempo, garantendo però la possibilità di essere modificate, rinnovate o revocate in qualsiasi momento, in modo da poter seguire l'evolversi nel tempo della volontà del disponente o, in casi di impossibilità e di mutate condizioni, del suo Fiduciario. Devono essere redatte con una di queste modalità:

- atto pubblico o con scrittura privata autenticata, recandosi da un notaio;
- scrittura privata semplice, consegnata personalmente presso l'Ufficio dello Stato Civile del Comune di residenza (a Bene-



Raffaele Arigliani.

vento Piazzale Iannelli -Megaparcheggio), in presenza di un testimone (fiduciario). In allegato un modulo per le DAT.

**CONSENSO INFORMATO** Circa il ruolo determinante da riservare al malato nel processo decisionale clinico, non sono consentiti dubbi, in primo luogo sul piano giuridico. Il principio di volontarietà, sancito dal secondo comma dell'art. 32 della Costituzione, afferma che «nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario, se non per disposizione di legge».

La valorizzazione dell'autonomia dei destinatari delle cure non equivale, tuttavia, a sottovalutare gli ostacoli che il consenso informato incontra nell'ambito delle cure palliative. Nella realtà attuale, frequentemente, una parte significativa dei malati non è pienamente informata della diagnosi e la prognosi! La consapevolezza di malattia o di terminalità non sono altresì questioni del tipo "tutto o nulla"; al contrario esse si sviluppano in modo progressivo e influenzato dal vissuto personale di malattia. Occorre sottolineare che esiste un tempo dell'informazione e un tempo delle emozioni. Quando una persona viene informata sul suo stato di malattia non guaribile è necessariamente alle prese con forti emozioni, al punto da non riuscire ad ascoltare e capire tutto quello che gli viene detto.

Si può correttamente puntare ad un consenso "progressivo", finalizzato a garantire la tutela dell'autodeterminazione nel rispetto di ciascun paziente, delle sue scelte e peculiarità. Solo adattando continuamente lo stile comunicativo alla relazione diretta e personale, in cui si è dato modo al malato e ai familiari di condividere le loro aspettative, conoscenze, bisogni, paure, inizia la comunicazione sull'offerta di un percorso di cure palliative personalizzato e flessibile **PIANIFICAZIONE CONDIVISA**. Le cure palliative pongono domande etiche importanti, con interrogativi ancora aperti tra le autorità religiose cattoliche, il mondo laico, il comitato nazionale di Bioetica, sul tema della morte medicalmente assistita (eutanasia). Vi è altresì una sostanziale concordanza sugli altri punti cardine: attivare "cure palliative precoci e simultanee", contrastare il "dolore profondo" (talora fino alla sedazione palliativa), necessità di ampliare la rete di cure palliative.

"Le cure palliative aderiscono a un modello assistenziale che accoglie il processo del morire come un evento da accompagnare, senza avere l'intenzione di accelerarlo, o ritardarlo in modo irragionevolmente ostinato" (Comitato Nazionale Bioetica 2023, p. 27).

Dal testo "Piccolo Lessico del fine vita", pubblicato da parte della "Pontificia Accademia per la vita" a cura di monsignor Paglia:

"Si parla sempre più di cure palliative precoci, cioè non solo per la fase terminale della malattia, e simultanee, ossia in contemporanea con trattamenti mirati sulle cause della malattia. In caso di malattie già in corso, soprattutto quando si tratta di patologie croniche inaggravate, si può prevedere una pianificazione condivisa (anticipata) delle cure".

"Il malato e la sua famiglia sono al centro delle cure, non la malattia o l'organo interessato. La persona è così riconosciuta nella sua unicità, nei suoi bisogni fisici, psicologici, relazionali e spirituali, assistita nel rispetto della sua dignità, libertà e vulnerabilità. ....Le cure palliative non sono una medicina della rassegnazione, ma richiedono professionalità e un approccio attivo e sempre più qualificato per una risposta completa al malato, perché si

può e si deve sempre curare, anche quando non si può guarire (cf. PAV 2019, p. 5). Accompagnare significa attivare un'assistenza che stia vicino al malato e ai suoi familiari, fino alla conclusione della sua esistenza terrena, confortando, alleviando il dolore, fisico, psichico, spirituale. ....Le cure palliative sono l'espressione di autentica donazione umana e cristiana del prendersi cura"....

**SEDAZIONE PALLIATIVA** Nel contesto generale delle cure palliative, l'ultimo atto possibile è la sedazione palliativa. Consiste "nell'intenzionale riduzione della coscienza del paziente fino al suo possibile abolimento, allo scopo di alleviare i sintomi refrattari fisici e/o psichici. Si definisce refrattario il sintomo che non risponde ad alcun trattamento specifico volto a controllarlo o ridurlo". La sedazione palliativa può essere somministrata in diverse modalità: moderata/superficiale, quando non toglie completamente la coscienza, o profonda quando arriva all'annullamento della coscienza; temporanea (se per un periodo limitato), intermittente (se somministrata in base al modificarsi delle circostanze) o continua (se protratta fino alla morte del paziente).

La sedazione palliativa, nelle diverse modalità, si effettua in caso di malattia inguaribile in stato avanzato. E' un atto terapeutico che mira ad alleviare o eliminare lo stress e la sofferenza nel paziente a fine vita, senza incidere sui tempi di vita residua: non va pertanto confusa con l'eutanasia. Il riferimento normativo alla sedazione palliativa profonda è particolarmente approfondito nella legge 219/17 art.2.

In conclusione con le cure palliative si tratta di contrastare il dolore fisico del paziente usando i farmaci in maniera opportuna, contrastando sia il dolore che gli effetti collaterali della malattia e dei medicinali, con strategie d'intervento che richiedono una profonda conoscenza e andrebbero realizzate sempre con la supervisione di un esperto medico palliativista.

\*Medico Pediatra, già Professore ac di Pediatria di Relazione, Università Federico II Napoli



## MEGLIO A SAPERSI

### Aiom e Ficog: i bandi Aifa segnale importante

Aiom e Ficog ritengono sia un passo in avanti l'assegnazione dei tre bandi Aifa per la ricerca indipendente che ha la finalità di sostenere gli studi no profit in oncologia. Si tratta della pubblicazione dei vincitori dei tre bandi sulla ricerca indipendente nel tumore del polmone non a piccole cellule (Dipartimento di Oncologia, Università di Torino), nel carcinoma renale (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano) e nell'epatocarcinoma (ASL Napoli 1 Centro, Napoli). Il finanziamento complessivamente previsto è pari a 7 milioni e 500mila euro (due milioni e cinquecentomila euro per ogni bando). I tre bandi in questione riguardano studi di sequenza terapeutica, che possono ottimizzare l'efficacia delle opzioni terapeutiche disponibili nell'intero percorso di cura del paziente".

### Tumori: immunoterapia sempre più diffusa

L'immunoterapia è diventata un pilastro nel trattamento di molti tumori. Il 70% dei centri oncologici italiani ha avviato al trattamento oltre 50 nuovi pazienti, mentre il 30% ne ha avviati oltre 100. Tuttavia, solo nel 20% delle strutture sono stati istituiti gruppi di lavoro multiprofessionali strutturati per la gestione delle possibili tossicità, che possono essere piuttosto frequenti nei pazienti sottoposti a immunoterapia. Questi numeri sono emersi da un'indagine condotta da Cipomo (Collegio italiano dei primari oncologi medici ospedalieri), che ha fotografato la gestione dell'immunoterapia in 109 strutture complesse di Oncologia. Il 70% dei medici apicali ha dichiarato di aver iniziato l'immunoterapia su oltre 50 pazienti per il trattamento di diverse tipologie di tumore: cancro al polmone (25%), tumori genitourinari (17%), cutanei (16%), ginecologici (2%).

### Tumori: un vaccino per prevenire l'Hpv

Il Papillomavirus o Hpv è responsabile di lesioni precancerose e di circa 7.500 nuovi casi di cancro ogni anno in Italia. Tumori che riguardano maschi e femmine e che potrebbero scomparire, o almeno diventare molto rari, grazie alla vaccinazione gratuita offerta ai dodicenni. Solo il 56% dei genitori, però, vaccina i figli e moltissime persone ignorano che l'immunizzazione può essere utile fino a 45 anni. Per questo motivo la Fondazione Aiom, con il supporto della Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP), ha rivolto un accorato appello al Governo per l'approvazione di un Piano Straordinario finalizzato all'eliminazione dei tumori Hpv correlati attraverso il recupero delle vaccinazioni anti-Hpv e dello screening cervicale. In tal modo potrebbero oltre due milioni di giovani potrebbero evitare di ammalarsi

## 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  
**Grafiche Iuorio**  
Lungocalore Manfredi di Svevia, 37  
82100, Benevento  
Hanno collaborato a questo numero  
**Sandro Barni**  
**Gianluigi Luporini**  
**Federica Grosso**  
**Raffaele Arigliani**  
**Sebastiano Percolla**  
**Stefania Gori**  
**Maria Carmela Piccirillo**  
**Andrea Antonuzzo**  
**Monica Giordano**  
**Massimiliano Cani**  
**Silvia Novello**

La “Awareness of malnutrition”: l’importanza del trattamento personalizzato

# Stato nutrizionale chiave nella risposta alla terapia

di **Sebastiano Percolla\***

Lo stato nutrizionale sta sempre più emergendo come elemento determinante nella risposta alla terapia antitumorale ed alla tossicità delle donne con cancro del seno. La malnutrizione è di per sé un indice prognostico negativo nel contesto della malattia che l’ha determinata ed influenza l’outcome della terapia oncologica.

Deperimento muscolare e sarcopenia si verificano anche nei pazienti in sovrappeso e obesi, compromettendo la funzionalità fisica e mantenendo al contempo l’aspetto dell’obesità. Questa situazione rende particolarmente difficile l’individuazione della sarcopenia tra i pazienti oncologici in sovrappeso e obesi. La perdita di massa muscolare scheletrica è associata a maggior rischio di tossicità da chemioterapia, minor tempo alla progressione tumorale, esito infausto degli interventi chirurgici.

La tolleranza al trattamento antitumorale diventa quindi un momento individuale secondo un puzzle di variabili dipendenti dallo stato nutrizionale in eccesso o in difetto pre- ed inter- trattamento



**Sebastiano Percolla**

antitumorale secondo dinamiche uniche ed ancora fisiopatologicamente irrisolte. Lo studio evidenzia come la tossicità ai trattamenti antitumorali dipenda da una variabile nutrizionale e farmacologica (malnutrizione, tessuto adiposo, sarcopenia) che influenza l’outcome della terapia oncologica e della tossicità che, ove presente per oltre 48 ore, può portare alla perdita di massa muscolare, peggiorando ulteriormente il loro stato nutri-

zionale.

E’ pertanto da auspicare in ogni realtà oncologica la presenza di un team nutrizionale che abbia una corretta consapevolezza della malnutrizione e sia in grado di contrastarla con un supporto nutrizionale personalizzato che, dando priorità alla nutrizione orale, proceda “step by step” alla integrazione enterale e, se necessaria, alla nutrizione parenterale. La prevalenza della malnutrizione correlata al cancro e le sue conseguenze negative sono sottovalutate nella maggior parte delle unità di oncologia. Negli studi in cui la tomografia computerizzata è stata utilizzata per la misurazione della composizione corporea si è evinto che una media del 65% dei pazienti è risultato avere poca massa magra secondaria a malnutrizione. Nonostante queste evidenze il dato è il più delle volte ignorato e non adeguatamente trattato. Testimone di quanto asserito gli studi condotti in diversi ospedali europei che hanno evidenziato che solo il 30% dei pazienti oncologici a rischio di malnutrizione riceve un supporto nutrizionale. Ulteriore indicatore di malnutrizione è la perdita di peso involontaria riscontrato nel 65% dei pazienti esaminati in occasione della

prima visita oncologica e presi in considerazione nello studio italiano PreMiO. La malnutrizione nei pazienti oncologici non è spesso secondaria dovuta al digiuno ma è causata da concomitanti fattori neoplasia-dipendenti, quali l’infiammazione sistemica ed i cosiddetti “cicli metabolici futili” della neoplasia, che oltre ad un effetto anoressizzante inducono il catabolismo proteico. Tutto ciò è in parte prevenibile da una corretta alimentazione che vede nella “vera” dieta mediterranea l’ideale proposta alimentare supportata dall’eventuale supplementazione orale di integratori nutrizionali. Ove l’introito orale non fosse sufficiente a garantire un supporto nutrizionale adeguato, si può arrivare alla nutrizione enterale o parenterale. Prendere in carico un paziente oncologico malnutrito e “nutrirlo” assume un significato più ampio del solo fornire calorie e sposa quel comandamento del “dar da mangiare agli affamati” che, prima di un atto medico è un imperativo morale ed etico dal quale nessun uomo dovrebbe sottrarsi. L’Awareness of malnutrition” è quindi fondamentale nella gestione oncologica del cancro. Malnutrizione, sarcopenia ed obesità sarcopenica sono le tre condizioni cliniche che, se non adeguatamente valutate e trattate, condizionano l’outcome dei trattamenti antitumorali ed incrementano la tossicità ai trattamenti chemioterapici e la mortalità, spesso secondaria alla stessa malnutrizione che assume il ruolo di primo attore nello scenario della malattia che l’ha generata.

*Journal of Cancer Survivorship (2024) 18:1356–1369*

*Heather Wopat, Tom Harrod, Rachel F. Brem, Rebecca Kaltman, Kendall Anderson, Kim Robien*

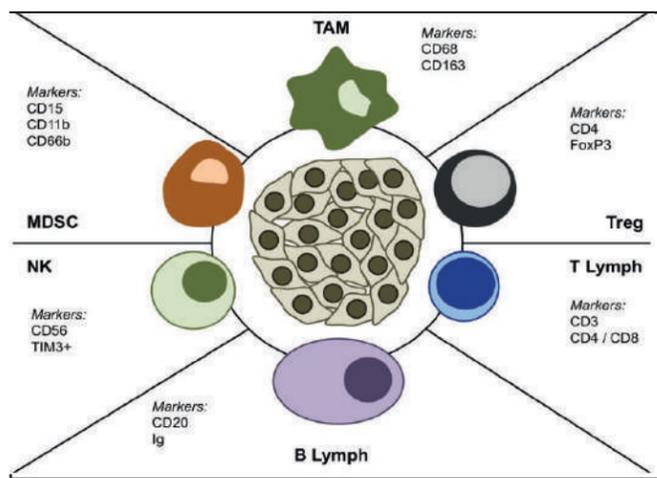
\* Specialista in Chirurgia dell’Apparato Digerente ed Endoscopia Digestiva

Le prospettive indicano un cammino verso terapie sempre più personalizzate

# Immunoterapia e mesotelioma: un sogno che può diventare realtà?

di **Federica Grosso\***

Il mesotelioma pleurico (PM) è il tumore provocato dall’amianto ed è una delle forme tumorali più aggressive. Nonostante il bando di questo minerale in molti Paesi, l’incidenza della malattia nel mondo è ancora in aumento e la prognosi è ancora molto sfavorevole e i progressi terapeutici ancora troppo scarsi. Per 20 anni le opzioni di trattamento sono rimaste limitate alla chemioterapia con pemetrexed e derivati del platino ma l’avvento dell’immunoterapia ha portato una ventata di speranza, ridefinendo le possibilità di trattamento per questa patologia. La svolta terapeutica è stata l’introduzione nella pratica clinica dei checkpoint immunitari (ICI), basata sui risultati dello studio CheckMate 743 che ha mostrato per la combinazione di nivolumab e ipilimumab un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo in sopravvivenza rispetto alla chemioterapia tradizionale, diventando lo standard in prima linea in molti paesi. L’efficacia di tale combinazione è particolarmente evidente nella istologia non epitelioide, la forma più aggressiva e meno sensibile alla chemioterapia, il che, in alcuni Paesi compresa l’Italia, ha limitato la rimborsabilità della immunoterapia solamente a questo sottogruppo istologico. L’associazione della immunoterapia con la chemioterapia è stata valutata in diversi studi, alcuni dei quali già conclusi (Keynote 483), mostrando generalmente un vantaggio che risulta maggiore per l’istologia non epitelioide, ma nessuna combinazione è attualmente disponibile in Europa. Nei pazienti pretrattati il nivolumab nello studio di fase III CONFIRM ha dimostrato superiorità rispetto alla sola best supportive care e il CSE di AIFA si è recentemente espresso favorevolmente circa la sua inclusione nella lista ai sensi della legge 648/1996



per cui potrebbe essere a breve disponibile. Nonostante l’indubitabile passo in avanti che l’immunoterapia ha rappresentato, resta da affrontare il problema della resistenza primaria o acquisita, che riguarda una proporzione significativa di pazienti, indipendentemente dalla istologia. Il microambiente tumorale (TME) ha un ruolo cruciale nella risposta terapeutica. Nel PM, il TME è dominato da elementi immunosoppressori, come i macrofagi associati al tumore (TAM), le cellule mieloidi soppressorie (MDSC) e i linfociti T regolatori, che limitano l’efficacia delle terapie immunitarie. Recenti studi hanno dimostrato che modulare il TME attraverso interventi mirati come i farmaci epigenetici, può aumentare la sensibilità del tumore alle terapie immunologiche. Ad esempio, gli inibitori delle istoni-deacetilasi (HDACi) hanno mostrato promettenti risultati preclinici nel rendere il TME più favorevole alla risposta immunitaria. Tra le strategie innovative, la vaccinazione con cellule dendritiche e le CAR-T rappresentano due approcci promettenti. Le cellule

dendritiche, dopo essere state prelevate e modificate in laboratorio, possono essere reinfuse nel paziente per stimolare una risposta immunitaria più efficace contro il tumore, non vi sono ancora dati conclusivi ma questo approccio risulta fattibile e sicuro, e in associazione alla immunoterapia potrebbe incrementare l’indice terapeutico. Le CAR-T, sono linfociti T geneticamente modificati per riconoscere antigeni specifici del tumore, come la mesotelina e FAP (fibroblast activation protein): in studi preliminari questi approcci hanno mostrato risultati promettenti sia in termini di efficacia che di sicurezza. Le vere sfide oggi non riguardano solo superare la resistenza alla immunoterapia ma anche identificare biomarcatori predittivi che possano guidare la selezione dei pazienti più idonei a ricevere specifiche terapie, indipendentemente dal sottotipo istologico. L’utilizzo di ICI in combinazione con farmaci epigenetici in modelli preclinici aumenta l’espressione degli antigeni tumorali e migliora il riconoscimento delle cellule tumorali da parte del siste-



**Federica Grosso**

ma immunitario. Gli inibitori delle DNA metiltransferasi (DNMTi) potenziano l’efficacia degli ICI. Anche gli inibitori della EZH2, un enzima implicato nella regolazione epigenetica, sono stati studiati per il loro potenziale nell’aumentare la sensibilità del tumore alle terapie immunitarie. Per quanto riguarda i biomarcatori predittivi, che in molti tumori hanno consentito la personalizzazione della terapia, l’utilizzo di approcci basati sull’intelligenza artificiale e l’integrazione dei dati “omici” potrebbero rappresentare una strategia efficace anche nel mesotelioma, ma ad oggi nessuno di questi approcci è utilizzabile nella pratica clinica. In conclusione, l’immunoterapia ha sicuramente segnato una svolta nel trattamento del PM, ma rimane ancora molta strada da percorrere per ottimizzare l’utilizzo. Restano sfide importanti, tra cui la selezione dei pazienti, la gestione degli effetti collaterali e l’accessibilità a trattamenti complessi e costosi. Gli approcci che integrano immunoterapia, epigenetica e terapie cellulari potrebbero in futuro ridefinire il panorama terapeutico. Solo una ampia collaborazione in rete su scala nazionale tra clinici, ricercatori e associazioni pazienti può contribuire a migliorare il trattamento di questo tumore in cui i successi terapeutici sono ancora troppo limitati.

\* Responsabile della Struttura Dipartimentale Mesotelioma e Tumori Rari della Azienda Ospedaliera Universitaria SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria

# Sul Lancet Public Health uno studio dei ricercatori dell'Università di Vienna

# Incidenza maggiore del cancro

# in persone senza fissa dimora

di Sandro Barni\*

**L**e persone senza fissa dimora sono particolarmente colpite dal cancro, con incidenza e tasso di mortalità superiori a quelli della popolazione con stili di vita normali.

I senzatetto spesso si trovano in cattive condizioni di salute con difficoltà ad accedere ai servizi di assistenza primaria. Inoltre, le scarse condizioni fisiche si intersecano con i problemi di salute mentale, dovute alle precarie qualità della vita. A questo va aggiunto che le persone senza fissa dimora sono anche più esposte a fattori di rischio di sviluppare un tumore, tra cui il consumo di sostanze stupefacenti, il tabacco e l'assunzione di alcol, le pratiche sessuali a rischio, l'esposizione al sole e agli agenti inquinanti. Paradossalmente nonostante ciò, i senzatetto sfuggono in gran parte allo screening e, quindi, alla possibilità di ottenere una diagnosi precoce dei tumori. Recentemente è stato pubblicato su Lancet Public Health uno studio promosso dai ricercatori del Dipartimento di Scienze Sociali e Medicina Preventiva dell'Università di Vienna che affronta questo tema. Gli autori hanno preso in considerazione 40 studi e analizzato i fattori di rischio per il cancro, i fattori socioeconomici, psicologici e fisici, così come le barriere, le facilitazioni ai servizi di prevenzione del cancro per le persone senza fissa dimora, per localiz-

zare le lacune della ricerca e identificare strategie per interventi personalizzati.

La variegata tipologia europea degli homeless (senza fissa dimora, che vive in strada, in alloggi transitori, in luoghi di sovraffollamento o in abitazioni inadeguate) ha guidato il processo di selezione della ricerca.

E' stato riscontrato un insieme di fattori strutturali e individuali che incidono sull'adozione degli screening oncologici sugli homeless. Questi fattori includono la carenza di cibo, il riparo e la sicurezza; l'alfabetizzazione in tema di prevenzione sanitaria; l'assenza di assicurazione contro le malattie; le difficoltà ad accedere ai servizi sanitari.

Dall'indagine è stato riscontrato che il numero di senzatetto che fuma abitualmente è più alto rispetto alla popolazione normale (dal 26% al 73%). Tra le persone senza fissa dimora, il 66% di uomini e il 46% di donne fuma e fa abuso di alcol. L'alto contenuto di tabacco e il consumo di alcol, combinato con una scarsa consapevolezza dei loro effetti, si sono confermati quali fattori di rischio per i tumori della testa e del collo.

In particolare è stato riscontrato che l'uso di tabacco (sigarette o fumo di sigaro, masticare tabacco o fiutarlo) nel 70% dei senzatetto aumenta di sette volte il rischio di cancro orofaringeo.

Tra coloro a cui sono stati riscontrati sintomi clinici della presenza di un cancro, la maggior parte (72%) non ha ricevuto

un'adeguata assistenza sanitaria.

La ricerca ha rilevato, poi, una bassa percezione del rischio di cancro facendo sesso non protetto mentre appena il 24% di senzatetto fa uso di preservativo. In due studi, la maggior parte delle persone ha riferito di fare attività fisica per venti minuti al giorno, tuttavia, il 32-33% degli intervistati è in sovrappeso e il 23-25% obeso o estremamente grasso.

Tra 21% e 44% dei senza fissa dimora usa la protezione solare, mentre il 72% non l'ha mai applicata. Solo il 13% degli intervistati è stato sottoposto a valutazione sanitaria per i tumori cutanei.

I tassi di screening del cancro cervicale tra i senza fissa dimora sono tra il 54% e 98% e in alcune esperienze (sei studi) dal 19% al 44%. Due studi hanno rilevato che il 46-57% della popolazione non si era mai sottoposta a screening per il cancro del collo dell'utero.

I tassi di screening del cancro al seno varia dal 51% all'82% con la effettuazione di mammografie inferiori alla media nazionale mentre per il colon-retto lo screening è risultato inferiore al 50%.

Appena 16% dei senzatetto di età superiore ai 50 anni ha fatto un test specifico per l'antigene prostatico specifico.

In sostanza, dal complesso studio, è emerso che ci sia un forte bisogno di instaurare un sistema integrato, un approccio personalizzato e inclusivo dei percorsi di prevenzione del cancro per le persone senza fissa dimora creando un



Sandro Barni.

clima di fiducia ed empatia.

A livello politico, necessita una maggiore attenzione e impegno per il coordinamento dei servizi sanitari e soprattutto sulla loro flessibilità in questa popolazione.

*Jejeff M, Haider S, Schiffler T et al. Cancer risk factors and access to cancer prevention services for people experiencing homelessness. Lancet Public Health 2024; 9: e128-46*

\* Primario Emerito  
Ospedale di Treviglio

 **imr consulting**

Consulenze specializzate e percorsi personalizzati per supportare  
l'oncologo nella cura dei pazienti, con l'obiettivo di migliorare i risultati terapeutici.

Scannerizza il QR Code sul tuo  
smartphone e visita il nostro sito web



Ci trovi anche su LinkedIn:  
IMR Consulting

ITALIAN  
MEDICAL NEWS

italianmedicalnews.it



## Contatti

Antonio Arigliani, *CEO* – antonio.arigliani@italianmr.com

Massimo Nocera, *General Manager* – massimo.nocera@italianmr.com

Tel. 0824 23 156 / Web. italianmr.com