

Ottobre 2013 n. 22
anno 7

Sommario

Editoriale	1
Casi clinici	4
Dalle Reti della Rete	9
Progetto	13
Novità dalla Rete	16
Congressi	20

■ **Patrizia Racca,
Rosella Spadi,
Laura Fanchini**
SSCVD ColoRectal
Cancer Unit,
Oncologia Medica 1,
AO Città della Salute e
della Scienza di Torino,
Presidio Molinette

Editoriale

A cura di **Giorgio Vellani**

Interventi su misura

La terapia personalizzata rappresenta un'opportunità non soltanto in termini clinici, ma anche sul fronte dell'ottimizzazione delle risorse, consentendo di concentrare queste ultime solo laddove sono necessarie e di evitare tossicità e rischi inutili per il paziente





- Negli ultimi anni gli aspetti economici legati alla sanità stanno assumendo un rilievo sempre maggiore e la sfida nel fornire un'adeguata assistenza sanitaria diventa via via sempre più complessa, anche in considerazione della necessità di ottimizzare le risorse a disposizione.
In questo scenario di continuo cambiamento e di spending review molteplici sono le implicazioni per i medici oncologi. Se un tempo era sostanzialmente richiesto un contributo prevalentemente di tipo clinico, le esigenze connesse con le nuove modalità di organizzazione e gestione delle aziende implicano un significativo coinvolgimento sia dei clinici sia dei farmacisti ospedalieri nei processi più strettamente di ordine manageriale ed economico, richiedendo di conseguenza la conoscenza di logiche e di strumenti normalmente estranei al loro background professionale.
- Questo vale a maggior ragione in campo oncologico, caratterizzato da patologie ad alto impatto economico e sociale e dall'utilizzo di tecnologie complesse. È necessario pertanto introdurre un cambiamento culturale relativamente ad alcuni comportamenti e attitudini degli oncologi medici. Secondo quanto indicato anche dal *New England Journal of Medicine* occorre sensibilizzare gli oncologi medici su aspetti che possono avere ricadute positive sull'appropriatezza delle cure e di conseguenza sul paziente. Come confermato anche dall'ASCO nell'articolo "Five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology", i cambiamenti da attivare sono diversi e riguardano sia i comportamenti - per esempio limitare la chemioterapia solo ai pazienti che dimostrano un buon performance status e ai casi con elevata probabilità di risposta -, sia le attitudini e le pratiche. I costi in oncologia dipendono infatti non solo da ciò che viene fatto, ma anche da ciò che *non* viene fatto: è necessario integrare meglio e precocemente le cure palliative e di supporto alle comuni cure oncologiche e sviluppare una maggiore cultura verso la sostenibilità economica, ambientale e sociale.
- Focalizzando l'attenzione in particolare sulla patologia coloretta occorre tenere presente il processo di "cronicizzazione" della malattia metastatica che, grazie ai nuovi farmaci anche biologici e alle innovative tecniche di imaging e chirurgiche, ha condotto negli ultimi anni a un significativo incremento della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti e contestualmente a un significativo aumento dei costi.
Difatti quando non si può puntare alla guarigione, come nei casi di tumore metastatico non resecabile, la strategia di cura prevede di utilizzare diversi farmaci in combinazione o in sequenza fra loro, con l'obiettivo di cronicizzare la malattia e di incrementare il più possibile la sopravvivenza dei pazienti, garantendo loro una buona qualità di vita. Quindi abbiamo da un lato gli studi che confermano l'aumento di sopravvivenza utilizzando tutti i farmaci (chemioterapici e biologici) a nostra disposizione, dall'altro la sostenibilità del processo economico. Oltretutto il numero degli agenti biologici registrati con indicazione relativa al carcinoma coloretta metastatico è sempre in crescita e il costo di tali trattamenti è drammaticamente in aumento, implicando anche costi collaterali legati alla determinazione di fattori predittivi di risposta o alle nuove frontiere di gene profiling.
Per esempio nuovi studi hanno dimostrato una riduzione del rischio di morte e un relativo incremento in termini di sopravvivenza per quanto riguarda i farmaci biologici antiangiogenetici (bevacizumab oltre la progressione, aflibercept in seconda linea) o gli inibitori multichinasici (regorafenib in caso di fallimento delle terapie precedenti).
- Se queste nuove strategie terapeutiche sono valide per tutti i pazienti - e a oggi non abbiamo fattori predittivi che ne discriminino l'utilizzo -, non bisogna dimenticare i farmaci anti-EGFR come cetuximab e panitumumab, per il cui uso è necessaria una selezione a priori sulla base dell'esito dell'analisi molecolare di Kras. Il test permette ai medici di personalizzare il trattamento sulla base del profilo genetico del tumore, consentendo di selezionare i pazienti per la terapia più idonea.



Nell'ambito del congresso ASCO 2012 svoltosi a Chicago, alcuni dei più importanti esponenti clinici italiani hanno presentato i risultati di uno studio che ha coinvolto 108 oncologi e patologi di tutto il territorio nazionale.

Il gruppo di studio ha sottolineato l'importanza di anticipare il test K-Ras alla diagnosi di tumore nei pazienti considerati ad alto rischio di successivo sviluppo di metastasi, effettuando una valutazione anche dal punto di vista farmaco-economico.

Lorenzo Mantovani, ricercatore del Centro Interdipartimentale di Farmaco-economia e Farmacoutilizzazione dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, ha commentato che anticipare il test alla diagnosi di tumore nei casi ad alto rischio di metastasi, oltre ad apportare maggiori benefici al paziente, è sostenibile per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) anche in termini di rapporto costo-efficacia. Infatti le terapie personalizzate, pur anticipando il test alla diagnosi, comportano un costo per QALY (quality adjusted life year) ben al di sotto della soglia di spesa comunemente accettata sia dal SSN sia dalla comunità scientifica internazionale.

■ Ma non sono solo i biologici i responsabili dell'incremento dei costi. Nel 2009 in 5 centri oncologici distribuiti sul territorio nazionale (Piemonte, Veneto, Toscana, Marche, Sicilia) è stata condotta un'analisi di minimizzazione dei costi che ha confrontato capecitabina (CAP) in alternativa a 5-fluorouracile (5-FU) nella terapia di prima linea del carcinoma del colon-retto metastatico; entrambi i farmaci potevano essere somministrati in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici.

Sono state così raccolte informazioni sull'esistenza di percorsi terapeutici standard, le cui risorse sanitarie associate (farmaci, somministrazione, terapie di supporto, test strumentali e di laboratorio, risorse per la gestione delle complicanze) sono state valorizzate nella prospettiva del SSN mediante tariffe nazionali e prezzi ex-factory. I dati raccolti, relativi a 202 pazienti, hanno evidenziato che il percorso terapeutico si differenziava nel momento della scelta di somministrare una terapia infusionale oppure orale: queste due alternative hanno dimostrato una sensibile differenza nel consumo di risorse sanitarie. Infatti tutti i centri hanno somministrato 5-FU in infusione in regime di day hospital (un accesso per ogni giornata di infusione), mentre CAP in monoterapia necessitava soltanto di una visita specialistica ambulatoriale a ogni inizio di ciclo terapeutico; qualora CAP fosse stata somministrata in associazione con altri chemioterapici, la somministrazione si spostava da un regime ambulatoriale a un setting di day hospital in presenza di chemioterapici infusionali. La diversa via di somministrazione ha generato costi differenti, con un netto beneficio in termini di qualità di vita per il paziente trattato con il regime orale rispetto a quello trattato per via infusionale.

■ Sarebbe tuttavia riduttiva e pericolosa la soluzione di tagliare indiscriminatamente la spesa visti gli ottimi risultati ottenuti negli ultimi decenni. Cosa fare allora quando le risorse sono limitate? È auspicabile puntare alla massima efficacia con la minima spesa, vale a dire concentrare le risorse personalizzando sempre di più la terapia. Dunque le terapie personalizzate non sono un problema, ma potrebbero anzi rappresentare una soluzione: sarebbe utile investire risorse adeguate per identificare e selezionare meglio i pazienti responders al fine di evitare tossicità e rischi inutili, nonché lo spreco di risorse per il SSN.

Attacco su più fronti

Questo caso di neoplasia coloretale avanzata - che dopo RCT e resezione rettale viene controllata con trattamenti radiologici delle lesioni epatiche - evidenzia come l'integrazione tra terapia sistemica e locoregionale, nonché tra competenze oncologiche e radioterapiche, ottimizzi il percorso terapeutico garantendo al contempo una buona qualità di vita del paziente

CASO CLINICO 1

Adenocarcinoma del retto distale

Chiara Baratelli,

SCDU Oncologia Medica, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano

■ Paziente di 75 anni. All'anamnesi patologica remota si evidenziano ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico con ACE-inibitore, storia di broncopneumopatia cronico-ostruttiva, psoriasi e prostatectomia nel 2004 per iperplasia prostatica benigna.

■ In seguito a riscontro di ematochezia a partire da ottobre 2008, nel gennaio 2009 il paziente viene sottoposto a una rettoscopia che evidenzia la presenza di polipi intestinali multipli (asportati), e di una lesione neoplastica circonferenziale del retto; l'esame istologico della lesione evidenzia un adenocarcinoma.

■ Gli esami di stadiazione non rilevano lesioni secondarie a livello toracico. Alla TC addome non emergono segni di secondarietà d'organo, ma si evidenzia un ispessimento del retto esteso in senso cranio-caudale per circa 6 cm, associato a strie iperdense del tessuto adiposo circostante. Al fine di un'adeguata pianificazione terapeutica viene effettuata un'ecoendoscopia di approfondimento che consente di porre diagnosi di neoplasia del retto distale uT3 N+.

■ In considerazione dell'istotipo e dello stadio di malattia si decide per un trattamento chemioradioterapico combinato a scopo neoadiuvante. Da febbraio ad aprile 2009



si esegue radioterapia su pelvi (25 sedute, dose totale 45 Gy) associata a chemioterapia concomitante secondo schema XELOX (oxaliplatino 50 mg/mq/settimana + capecitabina 1.500 mg/mq/die, giorni 1-14 ogni 21 giorni, per 6 settimane) a dosaggio ridotto al 75% del totale per l'età del paziente. Alla fine del trattamento si riscontra una risposta parziale a livello locale.

■ Il paziente è quindi sottoposto a intervento di resezione anteriore ultrabassa del retto + ileostomia di protezione. All'esame istologico si evidenzia adenocarcinoma ulcerato G2 infiltrante la sottomucosa ypT1N1 (1/4).

La TC total body di stadiazione post-intervento mostra una lesione epatica metastatica ipodensa di circa 32 mm tra S4 ed S2. Non ci sono altri segni di ripresa di malattia.

■ Nel mese di agosto viene eseguita una radiofrequenza della lesione epatica. In considerazione della chemioresistenza della malattia (recidiva a 3 mesi dal termine del trattamento con capecitabina e oxaliplatino) e dell'assenza di efficacia della terapia adiuvante con 5-fluorouracile associato a irinotecan, non si pongono ulteriori indicazioni oncologiche specifiche al di fuori di uno stretto follow up.

■ Non si riscontra ripresa di malattia sino a dicembre 2011, quando la TC di stadiazione mostra alcune piccole nodularità polmonari bilaterali di dimensione subcentimetrica non tipizzabili, per cui si decide di proseguire con i controlli strumentali. La TC effettuata a giugno 2012 evidenzia tessuto solido di natura neoproduttiva a livello del lobo epatico sinistro, in prossimità del pregresso trattamento radioablativo. A luglio si esegue quindi un trattamento locoregionale della lesione epatica tramite microonde.

■ Alla stadiazione effettuata a novembre 2012 si rileva una sostanziale stabilità dei reperti polmonari, con comparsa a livello di S3-S4 di quattro nodularità ipodense verosimilmente di significato ripetitivo, con diametro assiale massimo di circa 22 mm. Il paziente viene quindi nuovamente sottoposto a radiofrequenza percutanea delle lesioni epatiche.

■ A febbraio 2013 la TC indica una progressione di malattia a livello addominale (comparsa di 2 lesioni ipodense in sede paracavale posteriore e aumento della lesione nel VI segmento epatico), polmonare bilaterale e linfonodale mediastinica in sede sottocarenale. Al controllo clinico il paziente si presenta in discrete condizioni generali, senza dispnea o altra sintomatologia di rilievo.

■ In considerazione della progressione multiorgano della malattia si opta per una chemioterapia di prima linea secondo schema FOLFIRI (5-fluorouracile 3.000 mg/mq, giorni 1-2 in infusione continua + calcio levofolinato 300 mg/mq, giorni 1-2 + irinotecan 160 mg/mq, giorno 1), con eventuale successiva introduzione di bevacizumab (esclusa la possibilità di usare farmaci anti-EGFR per riscontro di mutazione del codone 12 di Kras).

Sfoderare tutte le armi

Questo caso di neoplasia del colon-retto metastatico dimostra come l'impiego oculato di tutte le opzioni a disposizione - chemioterapici in monoterapia o combinati tra loro o al biologico -, così come la scelta di prolungare i trattamenti più attivi, produca outcome positivi per il paziente a fronte di un uso razionale delle risorse

CASO CLINICO 2

Adenocarcinoma coloretale metastatico

Laura Forti, Erica Bertona, Emanuela Negru

SCDU Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

■ Uomo di 75 anni. All'anamnesi patologica si rilevano ernioplastica inguinale sinistra, appendicectomia e fratture ai piedi post-traumatiche. All'anamnesi oncologica si registrano nel 1999 resezione del sigma per adenocarcinoma in assenza di chemioterapia adiuvante e nel 2000 segmentectomia del IV e VIII segmento epatico per metastasi epatiche da adenocarcinoma del grosso intestino. Il paziente esegue follow up esclusivo.

■ Ad aprile 2009 compare dispnea ingravescente; nel mese di ottobre 2009 il paziente si presenta all'osservazione degli oncologi della AOU di Novara ed esegue rivalutazione strumentale con TC torace-addome completo con mdc - che evidenzia una formazione solida di 27 mm al segmento apicale del LSD e un'adenopatia di 15 mm a livello mediastinico - e con PET total body che rileva un iperaccumulo a livello polmonare apicale destro e nella loggia di Barety in sede paratracheale destra.

■ A novembre l'uomo viene pertanto sottoposto ad agobiopsia polmonare transparietale che risulta positiva per adenocarcinoma. A completamento esegue quindi mediastinoscopia con biopsia dei linfonodi mediastinici: l'esame istologico è positivo per metastasi di adenocarcinoma dell'intestino crasso a livello linfonodale e del connettivo perilinfonodale. La valutazione dello stato mutazionale di Kras non evidenzia mutazioni nei codoni 12, 13, 61 e 146 dell'esone 2 (Kras wild type EGFR+).

■ Il paziente viene candidato a trattamento antitumorale di prima linea con 5-fluorouracile e irinotecan (schema FOLFIRI) + anticorpo monoclonale anti-EGFR (cetuximab). Al primo ciclo si riscontra tossicità (nausea G2, vomito G2, diarrea G3, calo ponderale e alterazioni elettrolitiche agli ematochimici) risolta con trattamento idratativo, loperamide e ocretotide sc. Si modifica lo schema di trattamento con irinotecan 100 mg/mq q 1, 8, 15 q 21 + cetuximab 250 mg/mq settimanale

■ Da marzo a ottobre 2010 il paziente è sottoposto a 8 cicli di irinotecan settimanale (al 75% per pregressa tossicità) + cetuximab settimanale. La ristadiazione al termine del trattamento chemioterapico indica una stabilità di malattia (SD) secondo i criteri RECIST. Da novembre 2010 il paziente avvia terapia di mantenimento con cetuximab, il cui dosaggio viene ridotto a 200 mg/mq da aprile del 2011 a marzo del 2012 per tossicità cutanea G3 (durata della terapia con cetuximab: 24 mesi).

■ A marzo 2012 si evidenzia progressione di malattia a livello polmonare, pertanto da aprile a luglio il paziente viene sottoposto a trattamento con irinotecan 100 mg/mq g 1, 8, 15 q 21 (alla luce del tempo intercorso dalla prima linea e dalla risposta ottenuta) per un totale di 3 cicli. La ristadiazione mostra progressione a livello polmonare. Si propone quindi trattamento di terza linea con capecitabina e oxaliplatino (schema XELOX); si somministrano 8 cicli da agosto 2012 sino a gennaio 2013 (tossicità neurologica G2).

■ La TC encefalo-torace-addome completa con mdc di gennaio 2013 evidenzia SD secondo i criteri RECIST (riduzione della lesione polmonare e delle linfadenopatie non oltre il 50%).

■ Il paziente è in corso di terapia di mantenimento con capecitabina 1.000 mg/mq/die con buona tollerabilità.



Chiara Baratelli

SCDU Oncologia Medica, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano

- Il primo caso clinico esemplifica come l'integrazione tra trattamento sistemico e terapia locoregionale possa rappresentare una valida opzione terapeutica per il paziente con neoplasia coloretale avanzata e un numero limitato di siti metastatici.
- Nel caso preso in esame infatti l'iniziale trattamento chemioterapico associato alla radioterapia ha permesso di ottenere una risposta parziale di malattia, con un conseguente intervento chirurgico meno demolitivo, ma localmente oncologicamente radicale.
- La successiva e rapida progressione di malattia a livello epatico è stata indice di un tumore ad alta aggressività e scarsa chemiosensibilità, motivo per cui è stata intrapresa una terapia locale. I plurimi trattamenti locoregionali mediante microonde e radiofrequenze hanno consentito, in considerazione anche della lenta progressione di malattia (in particolare a livello polmonare), di ritardare di circa 3 anni l'inizio di un nuovo trattamento chemioterapico. Nel corso di questi anni le condizioni generali del paziente, compatibilmente con l'età e le comorbidità, si sono mantenute buone, senza disturbi di rilievo né scompenso algico.
- Nel secondo caso clinico l'impiego di diversi regimi terapeutici - monoterapia o combinazioni di agenti chemioterapici tra loro e con farmaco biologico -, nonché il ricorso a strategie differenti quali schemi sequenziali e terapia di mantenimento, hanno garantito un lungo controllo tumorale - 3 anni di stabilità di malattia -, a fronte di una tossicità gestibile.
- In conclusione questi due casi permettono di affermare che nel trattamento del carcinoma coloretale l'approccio multidisciplinare derivante dall'integrazione tra diverse competenze professionali - oncologo, radiologo e radioterapista - e l'impiego diversificato, per quanto riguarda il trattamento sistemico, delle diverse opzioni attualmente disponibili - associazioni comprendenti chemioterapici e farmaci biologici - rende possibile l'ottimizzazione delle risorse e soprattutto il mantenimento di un'adeguata qualità di vita del paziente a lungo termine.



La fatica della cura

Dal 2010 la Rete della Medicina Riabilitativa in Oncologia ha avviato un progetto sperimentale finalizzato a definire l'adeguato training riabilitativo della paziente affetta da carcinoma della mammella. La prima fase dello studio ha previsto la valutazione della fatigue associata al trattamento chemioterapico o radioterapico mediante l'analisi dell'attività muscolare durante il cammino

■ **Maria Pia Schieronì, Marina Carlone, Giuseppe Massazza**

SC Medicina Fisica e Riabilitativa U, Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette

■ Nel 2010 la Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ha attivato il progetto sperimentale "La presa in carico riabilitativa della paziente con carcinoma della mammella", con l'obiettivo di ottimizzare l'assistenza della paziente affetta da carcinoma della mammella attraverso l'elaborazione di percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali condivisi in tutta la Rete, aiutare a promuovere un'adeguata programmazione sanitaria regionale delle prestazioni riabilitative e contribuire alla ricerca scientifica con uno studio innovativo sulla fatigue nelle donne affette dalla neoplasia. In questa sede si presentano i dati preliminari dell'analisi, tuttora in corso, delle modificazioni mioelettriche del muscolo in condizioni di fatica condotta in collaborazione con il Dipartimento di Elettronica del Politecnico di Torino.

■ **Studio sperimentale sulla fatigue**

La "cancer related fatigue" (CRF) rappresenta un persistente e soggettivo senso di stanchezza correlato alla patologia neoplastica e alle relative terapie non proporzionale al livello di attività svolta, che interferisce significativamente con le normali funzioni quotidiane. È una condizione complessa che include aspetti psicologici, sociali e biologici, tra cui un alterato metabolismo muscolare. Questo studio si propone di valutare la fatigue nelle pazienti affette da carcinoma mammario non solo attraverso le tradizionali scale di valutazione soggettive, ma anche mediante l'analisi delle modificazioni dell'attività muscolare in condizioni di fatica attraverso la gait analysis prima e dopo il trattamento chemioterapico o radioterapico, al fine di valutare il ruolo svolto dalla fatica muscolare nell'insorgenza e nella percezione della CRF.



■ Protocollo sperimentale

Sono state reclutate complessivamente 15 pazienti di età compresa fra 49 e 63 anni, affette da carcinoma mammario: 6 donne sono state sottoposte a intervento chirurgico e successivamente a trattamento chemioterapico; 7 donne sono state sottoposte a intervento chirurgico conservativo e successivo trattamento radioterapico e terapia ormonale con tamoxifene.

Le pazienti sono state valutate mediante analisi del cammino prima (PRE) e dopo (POST) chemioterapia o radioterapia. Si è effettuata una valutazione mediante analisi strumentale del cammino, chiedendo alla paziente di:

- camminare a velocità naturale, avanti e

indietro, per 2'30'' lungo un percorso rettilineo di 8 m

- camminare su treadmill per 30' a velocità di 4 km/h e pendenza del 2% prima e dopo la somministrazione della terapia.

Prima dell'inizio dell'esame del cammino, a ciascuna paziente sono stati applicati interruttori basografici sotto la pianta del piede, elettrogoniometri sull'articolazione del ginocchio e sonde elettromiografiche di superficie posizionate sul tibiale anteriore, sul gastrocnemio laterale, sul retto femorale e sul bicipite femorale (bilateralmente). Per l'analisi strumentale del cammino è stato utilizzato un sistema elettromedicale.

■ Cammino a velocità naturale

Il primo parametro considerato nella valutazione del cammino a velocità naturale è stata la cadenza. Per confrontare le performance delle pazienti prima e dopo la terapia è stato applicato un paired t-test a 2 code.

Le donne sottoposte a chemioterapia hanno evidenziato una riduzione significativa della cadenza dopo la terapia (da 57,5 a 52,8 cicli/min, $p = 0,005$). Le pazienti sottoposte a radioterapia hanno invece incrementato la loro cadenza da 55,1 a 57,8 cicli/min, sebbene tale incremento non sia risultato statisticamente significativo ($p = 0,6$). Questo risultato è stato schematizzato in Figura 1.

■ Cammino su treadmill

Nel valutare le manifestazioni elettriche di fatica muscolare durante la camminata su treadmill si è considerata la frequenza media della densità spettrale di potenza del segnale elettromiografico. In letteratura il decremento della frequenza media nel tempo è riconosciuto come un indice di fatica muscolare localizzata. Pertanto per ciascuna paziente è stato analizzato l'andamento della frequenza media nel tempo di ciascun muscolo, prima e dopo la terapia. Un esempio di analisi dell'an-

damento della frequenza media nel tempo per una paziente rappresentativa è riportato nella Figura 2 (pag.12).

L'andamento della frequenza media è risultato significativamente diverso nella valutazione POST rispetto a quella PRE solo in pochi casi; ciò si è osservato allo stesso modo sia per le pazienti sottoposte a chemioterapia sia per quelle sottoposte a radioterapia.

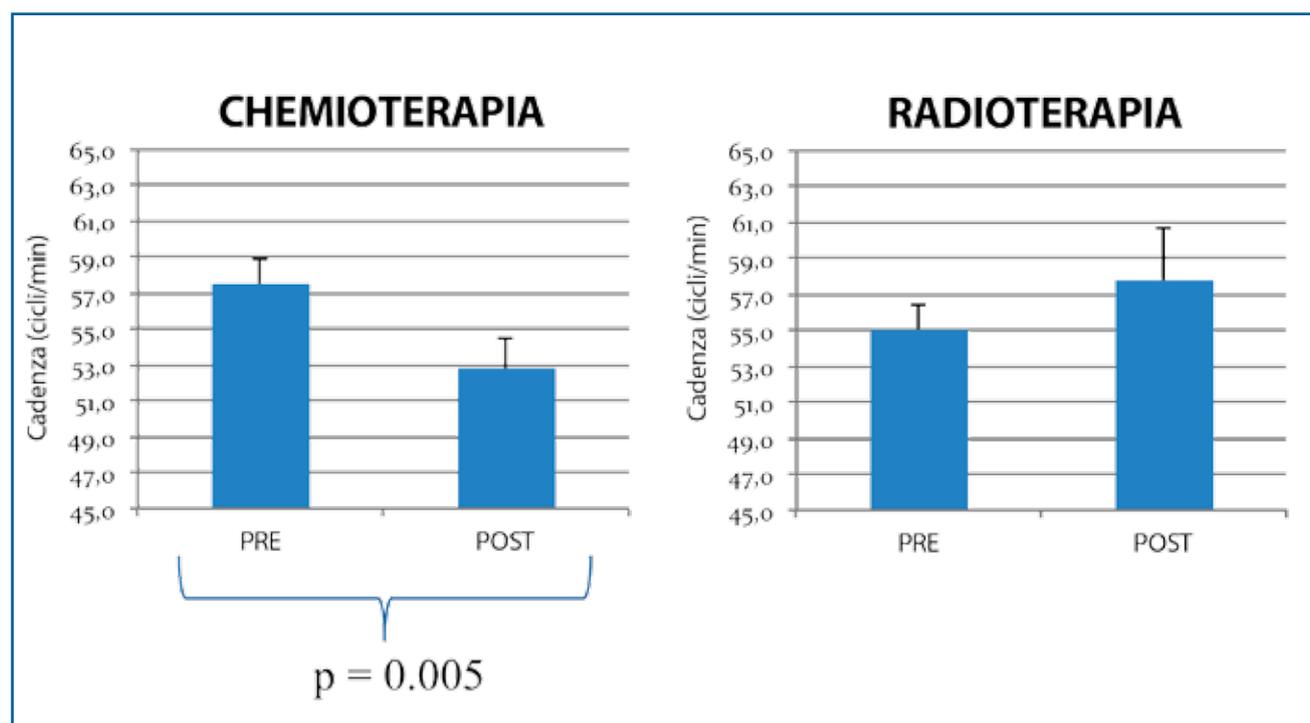
Eseguendo un test chi-quadrato a 1 grado di libertà si è stabilito che non vi sono differenze significative fra i due gruppi relativamente alla presenza di un maggiore decremento percentuale della frequenza media nel post-terapia ($p = 0,9$).

■ Conclusioni

Questo studio ha dimostrato che le pazienti sottoposte a chemioterapia diminuiscono la cadenza con la quale camminano in seguito alla terapia, evidenziando uno stato di affaticamento generale. Questo non è stato osservato invece nelle pazienti sottoposte a radioterapia. Nella valutazione delle manifestazioni elettriche di fatica muscolare studiate con il protocollo su treadmill, solo in pochi casi si è osservata una evidente presenza di fatica muscolare localizzata sul singolo muscolo. Questi pochi

Figura 1

Cammino a velocità naturale: cadenza delle pazienti sottoposte a chemioterapia e radioterapia prima (PRE) e dopo (POST) la terapia. Ciascuna barra corrisponde al valore medio e all'errore standard del relativo gruppo

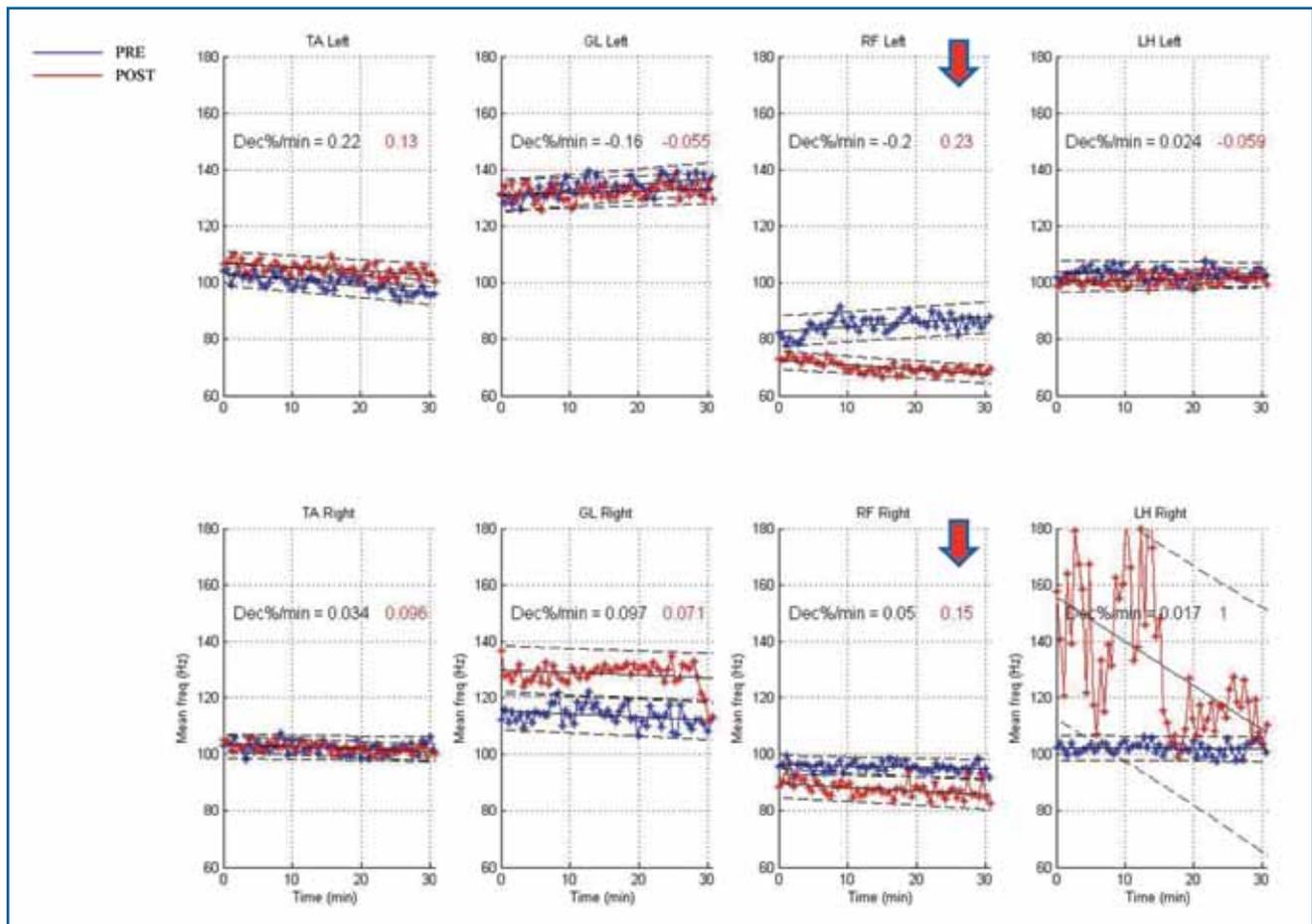


casi preliminari sono risultati equamente distribuiti fra pazienti post-chemioterapia e pazienti post-radioterapia. Lo studio, tuttora in corso, prevede un ampliamento della ca-

sistica e contribuisce a creare i presupposti per un training riabilitativo mirato, oltre che un corretto impiego della terapia farmacologica.

Figura 2

Esempio di soggetto sottoposto a radioterapia. Andamento della frequenza media nel tempo prima (blu) e dopo la terapia (rosso). Le frecce indicano i muscoli nei quali si è osservato un maggior decremento percentuale della frequenza media dopo la terapia rispetto a prima della terapia. La croce nera indica un segnale non attendibile, verosimilmente riferibile al distacco di una sonda elettromiografica durante l'esercizio su treadmill



Verso comportamenti virtuosi

A un anno dall'attivazione del progetto volto a promuovere l'abolizione del fumo nelle strutture sanitarie il bilancio dei risultati appare positivo, rinforzando le premesse iniziali secondo cui un luogo deputato alla cura deve sostenere stili di vita corretti anche attraverso i comportamenti idonei del proprio personale

■ **Cristiano Piccinelli, Alessandro Coppo, Livia Giordano**

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte (CPO Piemonte)

■ **Maria Carmen Azzolina, Angelo Penna**

Rete Health Promoting Hospital del Piemonte

■ **Oscar Bertetto**

Dipartimento Interaziendale Interregionale Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

Progetto:

In rete per un ambiente sanitario senza fumo

Responsabile del progetto:

Cristiano Piccinelli

■ Il divieto di fumo negli ospedali, negli ambulatori e in tutti i luoghi all'interno delle aziende sanitarie è strategicamente importante per un'organizzazione il cui scopo è curare e garantire la salute del cittadino. Occuparsi dei fumatori intenzionati a smettere, proteggere i propri dipendenti e i pazienti dall'esposizione al fumo passivo e promuovere scelte e comportamenti che non danneggino la salute rientrano dunque tra gli obiettivi delle aziende sanitarie, come è peraltro esplicitato dalla linea progettuale "Ospedali liberi dal fumo" della Rete Health Promoting Hospital (HPH). Risale a ben 38 anni fa la legge italiana (Legge 584 dell'11 novembre 1975) che sancisce nello specifico il divieto di fumare negli ospedali e nelle scuole, mentre si deve attendere fino al gennaio del 2005 per l'entrata in vigore dell'Articolo 51 della Legge 3/2003 a tutela della salute dei non fumatori, che estende il divieto di fumare a tutti i luoghi pubblici e di lavoro, introducendo un nuovo approccio al fumo passivo.

■ **Perché si parla ancora di rafforzare il divieto di fumo negli ambienti sanitari?**

■ La posta in gioco è alta. Una ricerca del 2008 condotta in alcuni ospedali italiani evidenzia come nelle strutture sanitarie del nostro Paese il divieto di fumo non sia rispettato e la percentuale di operatori sanitari che fumano (sia donne sia uomini) sia doppia rispetto a quella calcolata per la popolazione generale italiana. Ciò che colpisce in particolare del fenomeno è la discrepanza tra la gravità accertata in termini di salute e di costi sociali ed economici da una parte e l'ampia diffusione del fenomeno dall'altra. Ciò conferma uno dei paradossi principali delle società

occidentali moderne: l'incremento di patologie e di mortalità correlate a stili di vita rischiosi a fronte di una sempre maggiore disponibilità di informazioni e conoscenze sui temi della salute, in particolare tra il personale sanitario.

■ Il progetto della Rete per l'abolizione del fumo

■ L'introduzione del divieto di fumare in una realtà lavorativa porta necessariamente a una ridefinizione dei luoghi esterni dove alle persone è consentito fumare. Nelle aziende sanitarie ciò implica anche una riflessione sul messaggio che un luogo deputato alla cura e alla salute veicola verso i pazienti e in generale verso i cittadini. In questo senso si sta assistendo a una maggiore attenzione alla comunicazione che le organizzazioni sanitarie, e in particolare il personale attraverso il proprio comportamento, possono trasmettere riguardo le condotte salutari. Su queste premesse nel maggio del 2012 è nato il progetto "In rete per un ambiente sanitario senza fumo" da un finanziamento della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e grazie alla collaborazione della Rete regionale HPH e del Centro Prevenzione Oncologica del Piemonte, in accordo con il Piano Regionale della Prevenzione.

■ Perché la Rete Oncologica ha ritenuto importante investire in questa iniziativa?

■ La Rete Oncologica ha ritenuto importante investire in questa iniziativa poiché gli operatori che lavorano negli ospedali, oltre a rappresentare un modello in termini di stile di vita, possono rivestire un ruolo importante nella promozione della salute grazie ai contatti quotidiani con i malati, i gruppi a rischio per patologie e la popolazione in generale. Per la definizione del progetto la Rete Oncologica è partita dalla valorizzazione di iniziative già in corso in alcune aziende sanitarie del Piemonte e della Valle d'Aosta - come per esempio il progetto "Molinetto libero dal fumo" - dalle quali è emersa l'opportunità di costruire un'alleanza sul territorio fondata sull'esperienza di diversi enti e professionisti attivi da

tempo nell'ambito della prevenzione e della promozione della salute, con l'obiettivo di realizzare una rete che gradualmente coinvolgesse un numero sempre maggiore di operatori.

■ Il progetto nella fase pilota ha la durata di un anno e si propone di facilitare l'attivazione di politiche di controllo del fumo in ambiente sanitario all'interno di alcune aziende attraverso un processo di coinvolgimento degli operatori già attivi. I principali propositi di tali policy sono:

- la sensibilizzazione del personale sanitario sul problema della gestione del fumo di sigaretta in ospedale
- la creazione di percorsi di disassuefazione dedicati al personale dipendente
- il rafforzamento graduale degli aspetti di vigilanza e di controllo del rispetto del divieto di fumo.

Finora l'iniziativa ha coinvolto le seguenti strutture: Azienda Sanitaria



Ospedaliera (ASO) Santa Croce e Carle di Cuneo, Azienda Sanitaria Locale (ASL) BI, ASO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria, Azienda USL della Valle d'Aosta, Azienda Ospedaliera Città della Salute e Scienza di Torino, ASL TO5, ASL TO2 e ASL VC. Ogni azienda è supportata da un consulente che ha il compito di orientare i gruppi di lavoro aziendali, in modo da facilitare la standardizzazione delle procedure per la gestione delle policy e facilitarne la diffusione nelle diverse realtà. In particolare per la programmazione delle attività si fa riferimento a due pubblicazioni (Charrier L e Russo F) che contengono indicazioni basate su studi internazionali ed esperienze realizzate in Italia.

■ La costituzione di una Rete tra i gruppi si sta rivelando uno strumento molto utile, sia sul piano operativo sia su quello della crescita culturale, consentendo il confronto delle idee, lo scambio delle esperienze e l'applicazione sull'intero ambito regionale di modalità condivise di intervento e di valutazione. Un primo risultato degno di nota è l'ampliamento del numero di aziende che si sono mostrate interessate ad aderire al progetto e che si sono attivate per costituire al loro interno gruppi di lavoro sul tema.

La circolazione di materiali, favorita dalla pubblicazione sulla pagina dedicata nel sito della Rete Oncologica, ha permesso di ridurre le risorse necessarie, ottimizzando i tempi di realizzazione di alcune iniziative. In particolare sono stati condivisi dalle aziende strumenti di tipo amministrativo, quali le delibere aziendali per la costituzione dei gruppi di lavoro e la definizione dei regolamenti, strumenti per la rilevazione dell'abitudine al fumo tra i dipendenti sanitari e pacchetti formativi per il personale sanitario deputato alla vigilanza.

■ Le prime valutazioni derivanti dal progetto sono state condivise nel corso del convegno dal titolo "In rete per un ambiente sanitario senza fumo", che si è svolto il 31 maggio a Torino in concomitanza della Giornata Mondiale Senza Tabacco promossa in tutto il mondo dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Ficarra MG et al. Tobacco use prevalence, knowledge and attitudes among Italian hospital healthcare professionals. *Eur J Public Health* 2011; 21: 29-34

Cicognani E et al. Psicologia della salute. Il Mulino Bologna 2000

Charrier L et al. Raccomandazioni per ambienti di lavoro liberi dal fumo. Regione Piemonte 2006
<http://cpo.quarantottonovantuno.com/it/pubblicazioni/show/raccomandazioni-per-ambienti-di-lavoro-liberi-dal-fumo/>

Russo F et al. Verso ospedali e servizi sanitari liberi dal fumo. Regione Veneto 2012
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1897_allegato.pdf

Indicazioni di percorso

Tra il 2012 e il 2013 si sono susseguiti diversi eventi di rilievo sulla osteonecrosi dei mascellari, a partire dall'annuale riunione alessandrina del Gruppo di Lavoro dedicato alla patologia al workshop di Roma, sino alle linee guida redatte recentemente

■ Vittorio Fusco

Dipartimento Onco-Ematologico, Azienda Sanitaria Ospedaliera, Alessandria

■ Il 5 Dicembre del 2012 si è svolta ad Alessandria una riunione del Gruppo di Lavoro sulla osteonecrosi dei mascellari (ONJ) cui hanno partecipato 28 specialisti provenienti da diverse unità di oncologia ed ematologia, di odontoiatria e chirurgia maxillofacciale, ma anche di radiologia, medicina nucleare, malattie infettive e reumatologia. A questo incontro sono succeduti altri eventi che meritano di essere ricordati, tra cui il Congresso Nazionale della SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale) tenutosi a Padova il 16-18 maggio del 2013.

■ L'azione culturale e la raccolta dati in Piemonte e Valle d'Aosta

■ Da quando è stato creato il Gruppo di Lavoro sulla ONJ, partito 7 anni fa con un Workshop tenutosi proprio ad Alessandria nel novembre del 2005, sono stati effettuati progressi nella conoscenza - nonostante la ONJ resti ancora una patologia "giovane" - e nel management della malattia, soprattutto grazie alla spinta alla prevenzione, che poggia su due caposaldi:

- la prevenzione odontoiatrica (visita e Rx OPT, "prima" dell'inizio della terapia con bifosfonati; attento follow up "durante" e "dopo" la terapia)

- l'ottimizzazione della terapia con bifosfonati (personalizzazione a seconda della patologia di base, rischio di SRE, situazione odontoiatrica, aspettativa di vita, etc).

■ Il Gruppo di Lavoro, dopo la raccolta dei dati relativi al periodo 2003-2008 comprendenti 221 casi, recentemente pubblicata su *ISRN Oncology*, sta verificando la possibilità di raccogliere retrospettivamente i dati del 2009-2012 (nessun centro ha segnalato i casi man mano che venivano osservati).

Dai primi dati di alcuni centri torinesi e di Alessandria sono emerse alcune criticità:

- sembra esserci stata una caduta di attenzione, specie tra gli oncologi (non tutti prescrivono Rx OPT e visita odontoiatrica ai pazienti prima dell'inizio dei bifosfonati, indicata almeno per i soggetti con prognosi non infausta a breve termine)
- il numero di nuovi casi di ONJ per anno, apparentemente sceso dopo il picco del 2006, non sembra essersi ridotto ulteriormente
 - si registra un aumento dei casi di ONJ in pazienti osteoporotici; risultano quindi potenzialmente a rischio anche i pazienti oncologici non metastatici trattati con bifosfonati per osteoporosi indotta da terapia, come quelli con carcinoma mammario e prostatico sottoposti a ormonoterapia.

■ Inoltre, dalla discussione e dalla presentazione di alcuni casi clinici, si è confermato quanto segue:

- i pazienti che fanno estrazioni di necessità dopo valutazione preventiva e prima dell'inizio della terapia con bifosfonati rimangono a rischio sul sito di estrazione (e richiedono quindi uno stretto follow up odontoiatrico!)
 - i pazienti edentuli sono comunque a rischio (osservate lesioni da protesi incongrue!)
 - i pazienti con sintomatologia sospetta (dolore, tumefazione gengivale, etc) e senza apparente osso esposto vanno assolutamente studiati con TC (spesso si rivelano casi in stadio 0 secondo il sistema di staging statunitense che rischiano di progredire se non riconosciuti e trattati).

A questo proposito si è proceduto a modificare la scheda raccolta dati, che adesso riporta un doppio sistema di staging, quello statunitense internazionalmente accettato (AAOMS) e quello italiano recentemente proposto (SICMF-SIPMO). Si è anche raccomandato ai membri dei vari centri il coinvolgimento dei radiologi delle singole realtà, meglio se individuando uno o più colleghi "dedicati" cui sottoporre i lavori recentemente pubblicati.

■ ONJ da farmaci antiangiogenetici

■ In alcuni centri di riferimento sono stati riscontrati numerosi casi di ONJ in pazienti trattati con antiangiogenetici (bevacizumab, sunitinib, etc) insieme a bifosfonati e (in rari casi) senza bifosfonati; in particolare sembrano in aumento i casi di ONJ tra i pazienti con carcinoma renale e metastasi ossee.

Si ricorda inoltre che:

- nel 2010 vi sono stati due alert dell'EMA e dell'AIFA su possibili casi di ONJ da bevacizumab e sunitinib
- la letteratura sui casi di ONJ da antiangiogenetici sta aumentando di mese in mese

- dopo un iniziale abstract presentato all'ASCO 2011 sono in via di pubblicazione i risultati finali di uno studio multicentrico italiano, coordinato dal Centro di Alessandria, che ha raccolto ben 39 casi di ONJ in pazienti con carcinoma renale, tutti trattati con farmaci antiangiogenetici
- il Gruppo di Lavoro ONJ della Rete Oncologica è stato scelto come partner clinico per un progetto di studio nazionale coordinato dalle Università di Palermo e Messina, finalizzato alla raccolta di dati relativi a pazienti in trattamento con bevacizumab e sunitinib.

■ ONJ da denosumab

■ Denosumab è in commercio da giugno del 2013 per il trattamento dei pazienti affetti da metastasi ossee da tumori solidi. I vantaggi di questo farmaco per i pazienti oncologici rispetto ai bifosfonati includono la via di somministrazione sottocutanea e la minore nefrotossicità, a fronte di una maggiore incidenza di ipocalcemia. Per quanto riguarda il rischio di ONJ esso non sembra essere inferiore a quello associato all'uso di zoledronato, per cui è indicata la massima attenzione e sono raccomandate le misure di prevenzione già adottate per i bifosfonati. Ricordiamo che denosumab era già utilizzato nei pazienti osteoporotici, ma il rischio di ONJ riportato con questo utilizzo ha una bassa incidenza.

■ Le linee guida sulla ONJ

■ Il 6 ottobre del 2012 all'Università La Sapienza di Roma si è tenuto un workshop che ha avuto come ospite Cesar Migliorati della Tennessee University, uno dei massimi esperti mondiali di ONJ. È stata l'occasione per presentare le linee guida su diagnosi, trattamento e prevenzione della ONJ, frutto di oltre due anni di lavoro di un comitato di esperti, voluto dalle due società SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillo-facciale) e SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale). Tali linee guida hanno già ricevuto la sponsorizzazione di ISO (Società Italiana di Osteoncologia), SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica) e FNOMCEO-CAO (Federazione Ordine dei Medici Nazionale e Commissione Odontoiatrica). Una prima versione in inglese era già disponibile gratuitamente grazie alla SIPMO (<http://www.minervamedica.it/en/journals/chirurgia-maxillo-facciale/article.php?cod=R42Y2011N02A0103>).

Da maggio 2013 tali linee guida sono state pubblicate in una monografia - Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi dei mascellari - redatta dallo stesso gruppo di lavoro (primi autori: Bedogni, Campisi, Fusco, Agrillo), edita dalla editrice Cleup di Padova (www.sipmo.it), che a breve sarà disponibile gratuitamente sul web per tutti gli operatori sanitari.

■ Sono inoltre disponibili le Linee Guida Regionali sul corretto uso dei bifosfonati elaborate da un gruppo di lavoro della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta, in versione sia estesa sia breve, consultabili sul sito del CPO (http://www.cpo.it/it/news/%5B%5B:alnum:%5D%5D*/linee-guida/%5B%5B:alnum:%5D%5D*/) e della Rete Oncologica piemontese.

■ Il ruolo della scintigrafia ossea

■ Dall'esperienza maturata all'Ospedale di Alessandria si può ipotizzare che la scintigrafia ossea - già normalmente eseguita per stadiazione o valutazione dopo terapia nei pazienti con carcinoma prostatico o mammario - possa avere un valore molto precoce nell'individuazione di un sospetto di ONJ. A questo proposito vanno ricordati alcuni dati disponibili sul sito della



Rete ([http://www.reteoncologica.it/index.php?option=com_content&view=article&id=379%3Aosteonecrosi-dei-mascellari-associata-a-bisfosfonati&catid=41&Itemid=85](http://www.reteoncologica.it/index.php?option=com_content&view=article&id=379%3A%20osteonecrosi-dei-mascellari-associata-a-bisfosfonati&catid=41&Itemid=85), relazione di Tommasi) e l'abstract presentato all'ASCO 2013 (Fusco V et al).

I colleghi oncologi sono invitati a:

- esaminare le immagini (e non solo il referto) per cercare eventuali iperaccumuli a livello delle ossa mascellari o della mandibola
 - segnalare il trattamento con bifosfonati ai medici nucleari e chiedere proiezioni laterali del cranio tra le immagini scintigrafiche (la durata dell'esame è allungata di pochi minuti)
 - considerare la scintigrafia ossea, invece della PET, se c'è un sospetto clinico di ONJ
 - raccogliere casi e immagini, quando non collegati a PACS, per la valutazione retrospettiva e prospettica.

Sarebbe interessante pianificare uno studio - caso-controllo o di coorte - per l'analisi retrospettiva di un gruppo di casi con ONJ e di due gruppi di controllo (casi trattati con bifosfonati e senza ONJ; casi di pazienti oncologici con scintigrafia negativa per secondarietà ossee).

■ Relazioni e interventi preordinati

■ Durante il convegno tenutosi ad Alessandria alcuni partecipanti hanno presentato alcuni casi:

- Lorenzo Basano (Odontostomatologia dell'Ospedale Mauriziano di Torino) ha parlato dell'esperienza del suo centro nella prevenzione dei pazienti trattati con bifosfonati e nel trattamento dei pazienti con ONJ
- Francesco Erovigni (Clinica Odontostomatologica, Università di Torino) ha illustrato casi di ONJ in pazienti non oncologici trattati con teriparatide
- Francesco Erovigni (Clinica Odontostomatologica, Università di Torino) ha presentato "Esperienze dell'Ambulatorio di Patologia Orale correlate all'assunzione dei Bisfosfonati dell'Ospedale S. Luigi Gonzaga di Orbassano"
- Antonella Fasciolo (Chirurgia Maxillofacciale di Alessandria) ha riportato un caso di ONJ insorto a distanza di estrazione dentaria profilattica (pre-bifosfonati) e gli aspetti di studio TC
- Vittorio Fusco (Oncologia di Alessandria) ha presentato il caso di una paziente con ONJ senza osso esposto dopo trattamento con zoledronato per carcinoma mammario
- Claudia Galassi (CPO Piemonte) ha ricordato le Linee Guida Regionali sui bifosfonati appena edite
- Pamela Guglielmini (Oncologia di Alessandria) ha riferito i dati più recenti riguardo la ONJ da antiangiogenetici e da denosumab, con particolare riferimento ai pazienti con carcinoma renale.
- Manuela Rizzi e Mario Migliarino (Università di Novara) hanno descritto uno studio sugli effetti di basse concentrazioni di aminobifosfonati sui cheratinociti umani in coltura.

■ Prospettive future

■ Tra gli impegni proposti vi è quello di riprendere la newsletter già edita alcuni anni fa - apprezzata anche da colleghi specialisti, ospedalieri e non, di altre Regioni - e di pianificare per i primi mesi del 2014 un nuovo incontro nazionale sulla ONJ sulla scia di quelli degli anni 2007-2011.

Da ricordare infine l'appuntamento del Congresso Nazionale SIPMO a Roma, il 10-12 ottobre del 2013, dove un'intera giornata sarà dedicata alla ONJ, con ospiti stranieri di rilevante valore scientifico.

A cura di Marcella Occeci

Congressi all'estero ■

Novità d'oltreoceano

ASCO GI 2013

San Francisco 24-26 gennaio 2013

Al Simposio Gastrointestinale dell'ASCO sono state presentate alcune importanti novità in campo terapeutico, tra cui il ruolo dei farmaci biologici in monoterapia o in associazione alla chemioterapia e l'ottimizzazione delle tecniche chemioradioterapiche

■ Guido Natoli

UOA Oncologia, ASO S. Croce e Carlo, Cuneo

■ Le quattro novità cardinali presentate per la prima volta in questo congresso riguardano l'attività di ramucirumab nella cura del cancro gastrico metastatico, il ruolo delle triplette associate alla terapia antiangiogenica nella cura delle neoplasie coloretali avanzate, il ruolo di nab-paclitaxel nella neoplasia pancreaticata metastatica e infine l'ottimizzazione della chemioradioterapia definitiva nella cura del tumore del pancreas localmente avanzato.

■ Adenocarcinoma esofagogastrico

■ Lo studio di fase III REGARD ha randomizzato 355 pazienti pretrattati per neoplasia gastrica metastatica a ricevere terapia di supporto oppure monoterapia sino a progressione con un anticorpo specifico per VEGFR III denominato ramucirumab (8 mg/kg ev q2w). Il tasso di sopravvivenza a 12 mesi è risultato del 18% nei pazienti sottoposti a ramucirumab rispetto all'11% dei pazienti trattati con terapia di supporto (HR 0,78, log rank $p = 0,047$). Il vantaggio di ramucirumab è stato dimostrato anche in termini di sopravvivenza libera da progressione (HR 0,48, log rank $p < 0,0001$). Tuttavia i pazienti sottoposti al farmaco hanno presentato una maggiore incidenza di sintomi correlabili al trattamento (ipertensione, ane-

mia, astenia e addominalgia).

■ Adenocarcinoma coloretale (CRC)

■ Lo studio di fase III TRIBE, coordinato dal gruppo italiano di Alfredo Falcone, ha randomizzato 508 pazienti chemo-naives affetti da CRC avanzato a ricevere FOLFIRI-bevacizumab oppure FOLFOXIRI-bevacizumab (entrambi i bracci prevedevano 12 cicli di polichemioterapia e a seguire de Gramont-bevacizumab sino a progressione o intolleranza). L'obiettivo primario dello studio, la sopravvivenza libera da progressione, è stato raggiunto con HR 0,73 e un beneficio di 2,5 mesi (valore mediano rispettivamente di 9,8 vs 12,2 mesi; log rank $p = 0,0012$). Parimenti il tasso globale di risposta è risultato più soddisfacente nel braccio FOLFOXIRI-bevacizumab (65% vs 53%, chi quadro $p = 0,006$). Tuttavia nei pazienti randomizzati nel braccio sperimentale il tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 è risultato sensibilmente maggiore. In particolare stomatiti, diarrea, neutropenia e neurotossicità sono state registrate in modo significativo (chi quadro $p < 0,05$) nei pazienti sottoposti al braccio sperimentale. Va detto, a parziale disculpa, che il tasso di neutropenia febbrile e di eventi avversi seri correlati alla ospedalizzazio-



zione ha inciso in misura paragonabile nei due bracci. Il dato di sopravvivenza globale di tale studio non è ancora maturo e pertanto non è stato presentato.

■ Lo studio di fase III AVEX ha dimostrato che in pazienti anziani affetti da CRC metastatico (età > 70 anni) l'aggiunta di bevacizumab a capecitebina duplica la sopravvivenza libera da neoplasia (HR 0,53; 95% CI 0,41-0,69); lo studio ha mostrato inoltre l'assenza di macroscopiche differenze di tossicità nei pazienti del braccio sperimentale.

■ Sul fronte della tollerabilità e della qualità di vita un'analisi osservazionale condotta in Italia ha dimostrato prospetticamente che l'uso profilattico di una crema a base di vitamina K in pazienti affetti da CRC avanzato in trattamento con cetuximab e chemioterapia diminuisce in modo significativo l'incidenza di tossicità cutanea di grado 3, peraltro migliorando il profilo globale degli indici inerenti la qualità di vita dei pazienti.

■ Sempre in tema di tollerabilità un trial di fase III ha dimostrato che in prima linea

metastatica pegfligastim somministrato 24 ore dopo FOLFIRI-bevacizumab oppure FOLFOX-bevacizumab riduce significativamente l'incidenza di neutropenia febbrile (OR 0,41; 95% CI 0,19-0,86).

■ Adenocarcinoma pancreatico

■ Le più eclatanti novità concernenti il pancreas riguardano la "vexata questio" della chemioradioterapia ottimale per i pazienti con malattia localmente avanzata giudicati non resecabili e l'impiego di nab-paclitaxel in associazione a gemcitabina nel trattamento di prima linea dei pazienti affetti da neoplasia pancreaticata metastatica. Lo studio randomizzato di fase II SCALOP ha finalmente affrontato la prima questione in modo direttamente comparativo. In questo studio 74 pazienti sottoposti a 4 cicli di chemioterapia d'induzione con l'associazione gemcitabina-capecitebina sono stati successivamente randomizzati a ricevere radiochemioterapia con gemcitabina (300 mg/mq q1w) o capecitebina (830 mg/mq/die continuativa week end esclusi). La sopravvivenza globale è risultata migliore nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia con capecitebina:

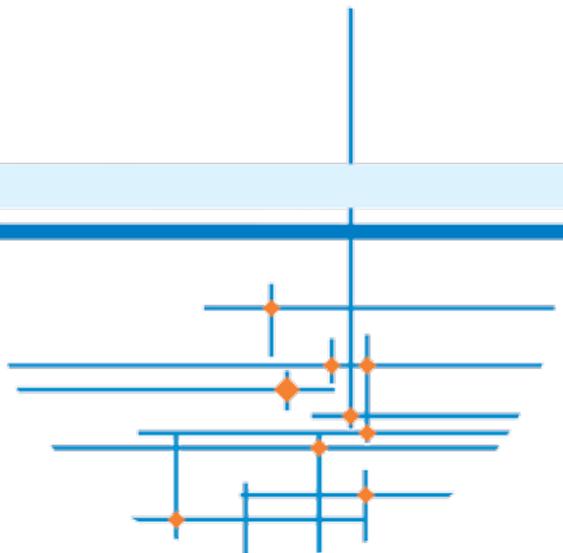
15,2 mesi vs 13,4 mesi (HR 0,39; 95% CI 0,17-0,81). Inoltre l'incidenza degli effetti collaterali registrati nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia con capecitebina è risultata minore rispetto ai pazienti trattati con gemcitabina concomitante alla radioterapia.

■ Last (but not least) lo studio di fase III MPACT ha randomizzato 861 pazienti con PS 0-1 non pretrattati e affetti da neoplasia pancreaticata metastatica a ricevere gemcitabina oppure l'associazione nab-paclitaxel + gemcitabina sino a progressione in entrambi i bracci. Obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale. Quest'ultima è stata prolungata nei pazienti del braccio sperimentale contenente nab-paclitaxel rispetto a quelli trattati con la sola gemcitabina

(8,5 vs 6,7 mesi; HR 0,72; 95% CI 0,62-0,85, $p < 0,0001$). Interessante è risultata la correlazione dei dati con i quartili, essendo emerso che al 3° quartile - pari al 75° percentile - tale differenza è stata mantenuta oltre la mediana (corrispondente al 50° percentile).

Gli effetti collaterali sono stati descritti maggiormente nei pazienti sottoposti alla terapia sperimentale (mielodepressione, neurotossicità, astenia), non essendovi tuttavia differenze significative in tossicità severa. Tale tollerabilità rende questo trattamento uno standard proponibile per quei pazienti che non possono essere candidati alla terapia aggressiva di prima linea con FOLFIRINOX, che a fronte di risultati migliori sul piano dell'efficacia ha dimostrato un peggiore profilo di tossicità.





**Semestrale della Rete Oncologica
del Piemonte e della Valle d'Aosta**

Direttore responsabile
Oscar Alabiso

Direttore scientifico
Oscar Alabiso

Comitato scientifico ed editoriale
Vittorio Fusco, Emanuela Negru,
Anna Novarino, Marcella Occelli,
Marcello Tucci, Giorgio Vellani

Editore
Noesis Group-Aretr  srl, via Savona 19/A
20144 Milano

Stampa
Jona srl - Paderno Dugnano, Milano

Autorizzazione del Tribunale di Milano
n. 426 del 2 luglio 2007