

# Sommario

## In questo numero 3

### Contributi

#### Documenti

- Cosa dice il 5° Rapporto GIMBE sul Servizio Sanitario Nazionale 7

#### Realtà sanitarie del territorio

- LUCA CONVERTINI  
Obiettivi generali del GOIP (Gruppo Operativo Interdipartimentale Permanente) tumori professionali 13

### Rubriche

#### Dalla letteratura scientifica

- a cura di LORENZO CIRASINO  
Terapia dell'anemia emolitica autoimmune primaria nell'adulto. Parte seconda: terapie specifiche per le forme da anticorpi caldi e da crioagglutinine di MARIA CELESTE FATONE 19

#### Note di gastroenterologia

- a cura di MARCELLO LUCIO A. INGROSSO  
La sindrome da intestino irritabile 26

#### Salute e ambiente

- a cura di MAURIZIO PORTALURI  
Il ritorno del carbone e i dati del Registro Tumori: necessarie dotazioni sanitarie all'altezza dei problemi, *screening* e controllo epidemiologico 33

#### Dalla psichiatria alla salute mentale

- a cura di FRANCESCO COLIZZI  
e IVANA COLIZZI  
Violenza sulle donne: un problema di salute globale. Prima parte: aspetti generali 34

#### La lista di Osler

- a cura di SIMONA GIARDINA  
Strumentalità del corpo umano e tecnologia: scenari inquietanti della letteratura 39

### Note scientifiche degli iscritti

#### Review

- ANDREA GUARNIERI, ELISABETTA PERRONE, SILVIA L. BOSELLO, MARIA A. D'AGOSTINO, LUCIA LECCISOTTI  
The role of PET/CT in connective tissue disorders: systemis sclerosis, Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus 45
- PALMA FEDELE, VALERIA SANNA, ANNA NATALIZIA SANTORO, MARIA LAURA IAIA, ALESSANDRO FANCELLU  
Tailoring anti-Her2 treatment strategies in breast cancer and beyond 59

#### Case report

- REMO CARAMIA, CARLO GUARINO, IOLANDA BONGHI, ANTONIO GALLICCHIO, CARMEN LOPALCO, MYRIAM ARCES, SAMANTA FRANCAVILLA, ALESSANDRO ANGLANI, ANTONIO DE MATTEIS, PIETRO FEDELE  
An inconvenient neighbor: a case of acute respiratory failure in the emergency department 78
- CARLO GUARINO, REMO CARAMIA, MARIA GIOVANNA DI BARI, ROBERTO MELE, COSIMIANA GALIZIA, GIOVANNI BELLANOVA, ANNAMARIA MICCIANZA, GIUSEPPINA CAPUTI, PIETRO FEDELE  
Neuromodulation by radiofrequency for ganglion impar block in the management of a clinical case of perineal cancer pain not responsive to medical therapy 79

- RINALDO GIACCARI, MARIA CARMELA SCIANARO, ROBERTO FLORA, VITO GALLONE  
Un insolito impianto di Pacing AAI per persistenza della vena cava superiore sinistra ed assenza della vena cava superiore destra 80
- GIUSEPPE LEONARDI, MINA BALESTRA, FLAVIA CAPACCIO, MICHÌ RECUPERO, ANNARITA DE GIORGI, PATRIZIA COVELLA, BRIGIDA DI RENZO, MARIA GRAZIA ARCIDIACONO, MARIA ANGELA BARLETTA, LUIGI VERNAGLIONE  
Non solo sodio e potassio: danno renale acuto richiedente trattamento emodialitico in un caso di iperfosfatemia severa ed ipocalcemia per sindrome da lisi tumorale 82

#### *Contributi pubblicati*

- REMO CARAMIA, GIUSEPPINA CAPUTI, LUDOVICO GALIANO, FRANCESCO MANGINI, PIETRO FEDELE  
An alternative technique in case of PICC Difficult implantation 84

#### *Poster*

- PASQUALE FINA, ELITA MASTROVITO, MARIA ANNA TOMASELLI, MARIA ADELAIDE STURDÀ, ALESSIO OSTUNI, MARIA GRAZIA GIURGOLA, STEFANO TERMITE  
Sistema di sorveglianza “OKkio alla salute”: risultati dell’indagine 2019 sulle abitudini alimentari nella ASL Brindisi 87

## *In questo numero*

*Brindisi Medica* continua nel suo compito – centrale nella sua “rifondazione” di qualche anno fa – di dare testimonianza e fornire una utile cassa di risonanza ai Colleghi del nostro Ordine sempre più impegnati nella produzione scientifica oltre che nel lavoro di ogni giorno “in prima linea”.

Siamo particolarmente felici di ospitare in questo numero – che per questo aumenta la sua foliazione – numerosi contributi di iscritti, sia originali che già apparsi in prestigiose riviste scientifiche o comunicati in congressi e simposi.

Iniziamo con un lavoro di Luca Convertini – coordinatore del gruppo operativo interdipartimentale permanente per il monitoraggio e la prevenzione dei tumori professionali (GOIP), importante recente realtà del territorio – che richiama con forza l’attenzione di tutti su un ambito di patologie gravi e molto diffuse, oltre che intrinsecamente non-etiche (ammalarsi sul lavoro...), che il Covid-19 sembra invece, al pari di altre, aver oscurato (e questo non è il minore dei danni indotto dalla pandemia).

Nella sezione dei contributi degli iscritti ospitiamo poi ben cinque lavori in inglese, a testimonianza di quanto costantemente progredisca nei Colleghi della nostra provincia la capacità e l’interesse alla riflessione scientifica sul proprio lavoro, e la consapevolezza delle esigenze del sistema della scienza contemporanea, delle quali volenti o nolenti fa parte l’uso della lingua inglese. Pubblichiamo quindi due amplissime e documentatissime *review*, già ospitate in importanti riviste specialistiche. La prima, di Andrea Guarneri e coll., tratta del ruolo della PET e dell’aiuto che essa può fornire in delicate e complesse situazioni cliniche quali quelle prodotte dalle patologie autoimmuni del connettivo. La seconda, di Palma Fedele e coll., affronta l’attualissimo tema della medicina di precisione come trattamento terapeutico mirato e personalizzato applicato alle pazienti di cancro della mammella Her-2 positivo. Tale *review* è prodotta peraltro da un gruppo che nella pratica clinica e nella relazione terapeutica non dimentica come la prima medicina di precisione si debba attuare nel riconoscimento oltre che dell’unicità biologica irripetibile di ogni organismo, anche della unicità della *personalità* di ogni paziente. Perché per accettare pienamente la sfida della guarigione completa (non solo ristabilimento dalla patologia, non solo efficacia degli interventi, non solo efficienza dei servizi) occorre praticare anche un ascolto pieno della singolarità del malato, e garantirgli una vicinanza empatica e un orientamento costante.

Seguono due *case report*, l’uno di Remo Caramia e coll. su un caso di insufficienza respiratoria acuta, e l’altro di Carlo Guarino e coll. su un caso di dolore cronico da cancro perineale. Pubblichiamo anche due *case report* in italiano, l’uno di Rinaldo Giaccari e coll., su un impianto di elettrocateretere ventricolare in paziente con assenza della vena cava superiore destra; e l’altro di Giuseppe Leonardi e coll. su un caso di lisi tumorale e conseguente necessario trattamento emodialitico.

Ancora Remo Caramia e coll. sono autori di un lavoro in inglese pubblicato in una rivista del settore su una tecnica alternativa in caso di difficoltà nel posizionamento del catetere centrale ad inserimento periferico PICC; mentre chiude la sezione un lavoro di Pasquale Fina e coll. sulle abitudini alimentari nella ASL di Brindisi condotto col sistema di sorveglianza OKkio alla salute.

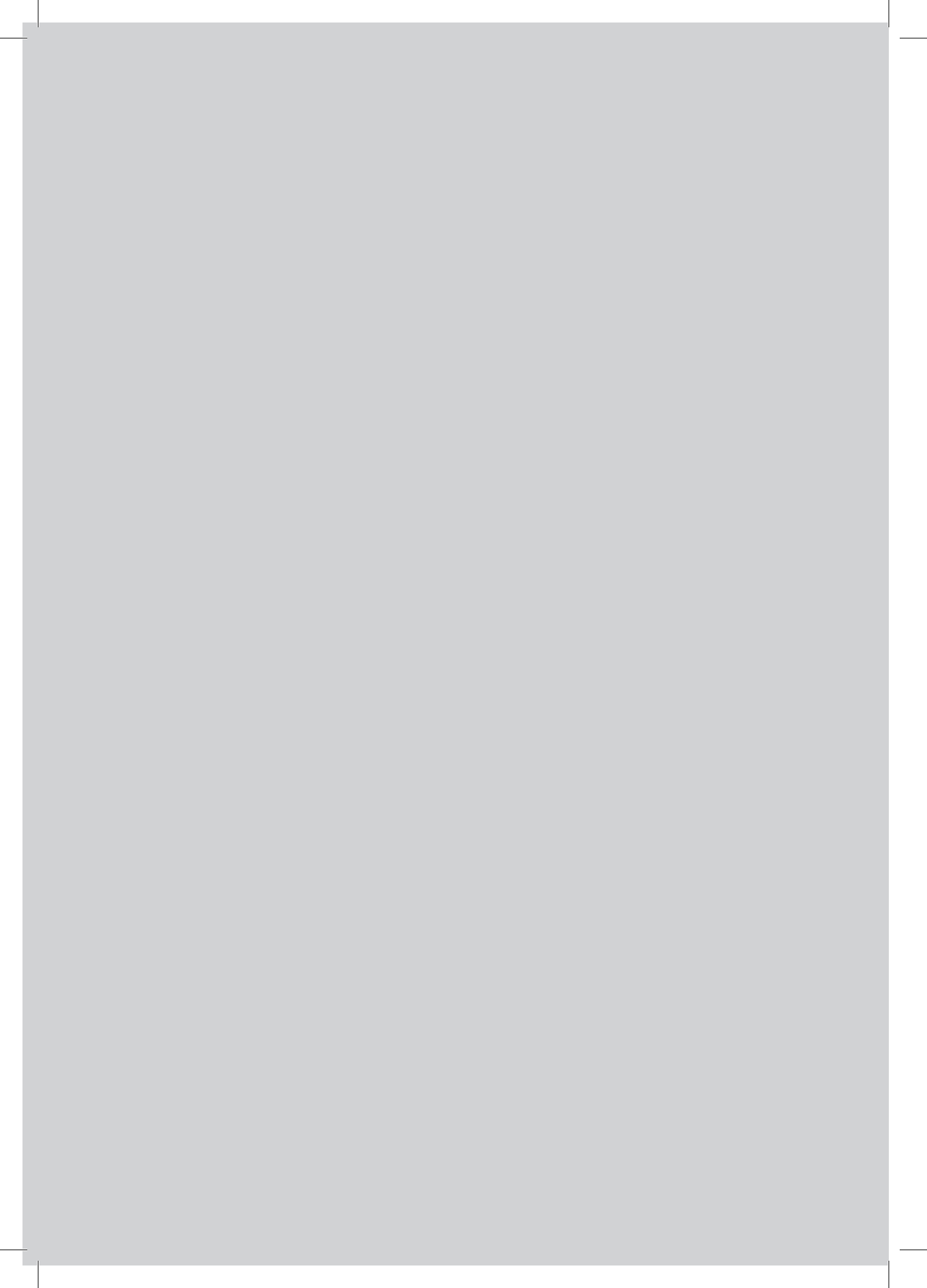
I colleghi del nostro Ordine sono come sempre protagonisti anche nella sezione delle rubriche, con contributi di grande rilevanza: Lorenzo Cirasino conclude la documentatissima rassegna sulla terapia della anemia emolitica autoimmune primaria dell'adulto iniziata nel numero scorso, Marcello Ingrosso conduce un'altrettanto ampia e completa trattazione della sindrome da intestino irritabile, Francesco Colizzi inquadra in maniera molto originale il problema della violenza sulle donne in un quadro di salute globale e Maurizio Portaluri, anche richiamandosi al lavoro di Luca Convertini ospitato in apertura, segnala i rischi sanitari per l'area di Brindisi legati ad un possibile ritorno massiccio al carbone come fonte energetica.

Unici due contributi esterni di questo numero l'abituale rubrica di Simona Giardina, dell'Università Cattolica di Roma, dedicata ai libri che un medico "deve" leggere, che questa volta presenta un delicatissimo volume del premio Nobel 2017 Kazuo Ishiguro che ruota intorno al tema cruciale dell'empatia; e una panoramica sul Rapporto GIMBE, presentato l'11 ottobre scorso a Roma, che fa il punto sullo "stato di salute" del SSN con dati economici e di funzionamento aggiornati e precisi, e propone un piano per il rilancio del servizio sanitario pubblico nel nostro Paese.

**B**  
**M**



*contributi*



*Documenti*

## **Cosa dice il 5° Rapporto GIMBE sul Servizio Sanitario Nazionale**

### **Riassunto**

In 3 anni più di € 11,2 miliardi alla sanità, ma erosi dalla pandemia. Spesa sanitaria pubblica pro-capite: Italia al 16° posto in Europa e ultima tra i paesi del G7. Nuovi LEA: esigibilità ed aggiornamento rimangono solo sulla carta. Il regionalismo differenziato in sanità rischia di amplificare le disuguaglianze e il divario tra nord e sud. Rimettere la sanità al centro dell'agenda politica: da GIMBE il piano per il rilancio del SSN. Il diritto costituzionale alla tutela della salute si sta trasformando in un privilegio per pochi, lasciando indietro le persone più fragili e svantaggiate. Il 5° rapporto GIMBE dimostra che “patologie” e “fattori ambientali” che condizionavano lo stato di salute del SSN in era pre-COVID sono rimasti irrisolti, fatta eccezione per il netto rilancio del finanziamento pubblico, che l'emergenza sanitaria ha imposto ed eroso al tempo stesso. Nel frattempo la pandemia presenta il conto dei suoi effetti a medio-lungo termine: ritardo nell'erogazione di prestazioni, impatto di nuovi bisogni di salute e, soprattutto, ulteriore indebolimento del personale sanitario. La fondazione GIMBE propone un piano per il rilancio definitivo del Servizio Sanitario Nazionale.

### **Lo stato di salute del SSN**

La Fondazione GIMBE ribadisce con fermezza l'urgente necessità di rimettere la sanità al centro dall'agenda politica, perché il diritto costituzionale alla tutela della salute non può essere ostaggio dell'avvicendamento dei governi. In una fase di grave crisi internazionale, che impone alla politica sfide estremamente ardue, occorre tenere i riflettori accesi sul rischio concreto di perdere, lentamente ma inesorabilmente, un modello di servizio sanitario pubblico, equo e universalistico, conquista sociale irrinunciabile per l'eguaglianza e la dignità di tutte le persone; e, senza una chiara visione sul futuro della sanità pubblica, di mancare la straordinaria opportunità offerta dal PNRR per rilanciare il SSN.

Le analisi indipendenti condotte nell'ambito della campagna [#SalviamoSSN](#) da quasi dieci anni documentano costantemente la grave crisi di sostenibilità del SSN. Ben prima dello scoppio della pandemia la Fondazione GIMBE aveva rappresentato il SSN come un paziente cronico affetto da varie patologie che ne compromettevano lo stato di salute: l'imponente definanziamento pubblico di circa € 37 miliardi nel decennio 2010-2019; l'incompiuta del DPCM sui nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che aveva ampliato prestazioni e servizi a carico del SSN senza la necessaria copertura finanziaria; gli sprechi e le inefficienze a livello politico, organizzativo, professionale; l'espansione incontrollata dell'intermediazione assicurativo-finanziaria. Un grave stato di salute ulteriormente compromesso da due “fattori ambientali” che rendevano poco salubre l'*habitat* del SSN: da un lato la non sempre leale collaborazione Stato-Regioni, dall'altro le aspettative spesso irrealistiche di cittadini e pazienti.

In questo contesto la pandemia *COVID-19* ha confermato il cagionevole stato di salute del SSN, facendo emergere soprattutto l'imponente depauperamento del personale sanitario e la fragilità dell'assistenza territoriale, oltre che l'incapacità di attuare un'unica catena di comando. Tuttavia se nel pieno dell'emergenza tutte le forze politiche convergevano sulla necessità di potenziare e rilanciare il SSN progressivamente la sanità è stata nuovamente messa all'angolo.

Il 5° Rapporto GIMBE dimostra che, di fatto, patologie e fattori ambientali che condizionavano lo stato di salute del SSN nell'era pre-*COVID* sono rimasti sostanzialmente irrisolti, fatta eccezione per il netto rilancio del finanziamento pubblico, che l'emergenza sanitaria ha al tempo stesso imposto ed eroso. Peraltro, se oggi la pandemia non ha ancora mollato la presa presenta già il conto dei suoi effetti a medio-lungo termine: dal ritardo nell'erogazione di prestazioni chirurgiche, ambulatoriali e di *screening* che hanno ulteriormente allungato le liste di attesa, all'impatto sul SSN di nuovi bisogni di salute, in particolare *long-COVID* e salute mentale. Ma soprattutto l'ulteriore indebolimento del personale sanitario: pensionamenti anticipati, *burnout* e demotivazione, licenziamenti volontari e fuga verso il privato lasciano sempre più scoperti settori chiave del SSN, in particolare i Pronto Soccorso, e deserti i numerosi concorsi. Per far fronte alla domanda di personale si ricorre così ad insolite modalità: cooperative di servizi, reclutamento di medici in pensione e chiamate di medici dall'estero. Considerato che i consistenti investimenti per nuovi specialisti e medici di famiglia daranno i loro frutti non prima rispettivamente di cinque e tre anni il nodo del personale sanitario è entrato nella sua fase più critica che richiede soluzioni straordinarie in tempi brevi.

### Le priorità politiche per il nuovo esecutivo

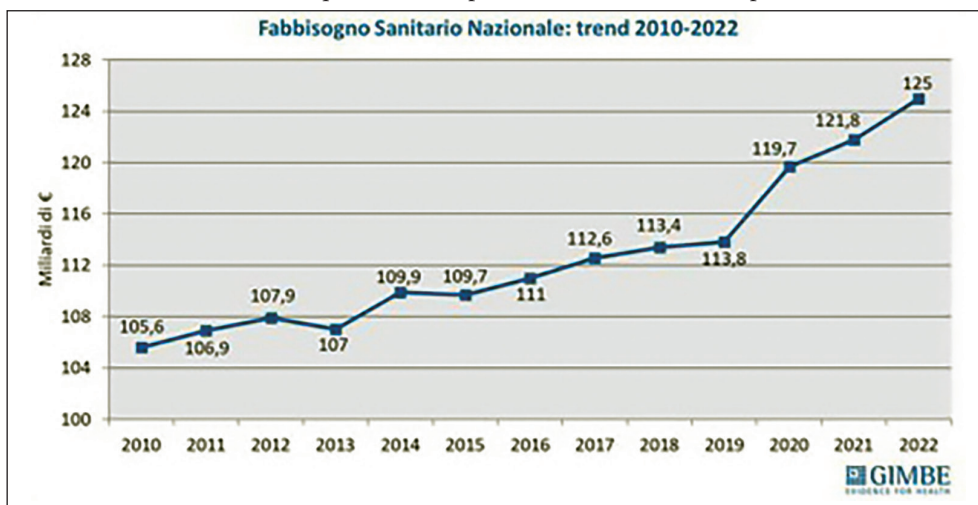
A fronte delle rilevanti criticità del SSN, il Rapporto punta i riflettori sull'irripetibile occasione di svolta: oggi infatti le sfide della transizione digitale e dell'approccio *One Health* incrociano la fine della stagione dei tagli e, soprattutto, le grandi opportunità offerte dal PNRR, un "prezioso organo da trapiantare in un paziente con malattie multiple". Al fine di centrare i due obiettivi chiave della Missione 6 ovvero ridurre le disuguaglianze regionali ed ottenere il massimo ritorno di salute dalle risorse investite, è necessario predisporre le adeguate contromisure per fronteggiare le criticità che ostacolano l'attuazione del PNRR. Criticità di implementazione che riguardano vari ambiti: differenze regionali (modelli organizzativi e performance dell'assistenza territoriale, attuazione del fascicolo sanitario elettronico), carenza di personale, eterogeneità delle modalità contrattuali vigenti sul territorio, scarsa attitudine alla collaborazione inter-professionale, offerta del privato accreditato, analfabetismo digitale di professionisti sanitari e cittadini, tempi di attuazione della legge delega sugli appalti pubblici, carico amministrativo di Regioni e Aziende sanitarie, aumento dei costi delle materie prime e, soprattutto, dell'energia.

Il Rapporto si concentra poi sulle tematiche politiche il cui indirizzo è fondamentale per determinare il destino del SSN.

- **Finanziamento pubblico.** Rispetto agli € 8,2 miliardi del decennio 2010-2019, dal 2020 ad oggi è passato da € 113.810 miliardi a € 124.960 miliardi, un aumento di ben € 11,2 miliardi di cui € 5,3 miliardi assegnati con decreti *COVID-19* (figura 1). Se for-



malmente la stagione dei tagli alla sanità può ritenersi conclusa è evidente che il netto rilancio del finanziamento pubblico è stato imposto dall'emergenza pandemica e non dalla volontà politica di rafforzare in maniera strutturale il SSN. Una mancata intenzione confermata dalle previsioni del DEF 2022 e della NaDEF 2022 che nel triennio 2023-2025 prevedono una riduzione della spesa sanitaria media del 1,13% per anno e un rapporto spesa sanitaria/PIL che nel 2025 precipita al 6,1%, ben al di sotto dei livelli pre-pandemia. Nonostante le maggiori risorse investite, il confronto internazionale restituisce risultati simili a quelli dell'era pre-COVID: nel 2021 la spesa sanitaria totale in



Italia è sostanzialmente pari alla media OCSE in termini di percentuale di PIL (9,5% *vs* 9,6%), ma inferiore come spesa pro-capite (\$ 4.038 *vs* \$ 4.435). Soprattutto, la spesa pubblica pro-capite nel nostro Paese è ben al di sotto della media OCSE (\$ 3.052 *vs* \$ 3.488) e in Europa ci collochiamo al 16° posto: ben 15 Paesi investono di più in sanità, con un *gap* dai \$ 285 della Repubblica Ceca ai \$ 3.299 della Germania (figura 2). Francamente impietoso il confronto con i paesi del G7 sulla spesa pubblica: dal 2008 siamo fanalino di coda con *gap* sempre più ampi e oggi divenuti incalcolabili (figura 3).

- **Livelli Essenziali di Assistenza.** Il Rapporto quindi affronta le criticità relative ad aggiornamento, esigibilità e monitoraggio dei LEA. Innanzitutto non si è mai concretizzato il loro aggiornamento continuo per mantenere allineate le prestazioni all'evoluzione delle conoscenze scientifiche; in secondo luogo, le nuove prestazioni di specialistica ambulatoriale e protesica non sono esigibili su tutto il territorio nazionale perché il cosiddetto "Decreto Tariffe" non è mai stato approvato per carenza di risorse economiche; infine il Nuovo Sistema di Garanzia, la nuova "pagella" con cui lo Stato darà i "voti" alle Regioni, non è affatto uno specchio fedele per valutare la qualità dell'assistenza. A quasi sei anni dal DPCM che ha istituito i "nuovi LEA" le disuguaglianze regionali, in termini di esigibilità di prestazioni e servizi a carico del SSN, non dipendono solo dalle capacità di erogazione delle Regioni, ma affondano nell'impianto istituzionale di aggiornamento e

Figura 2

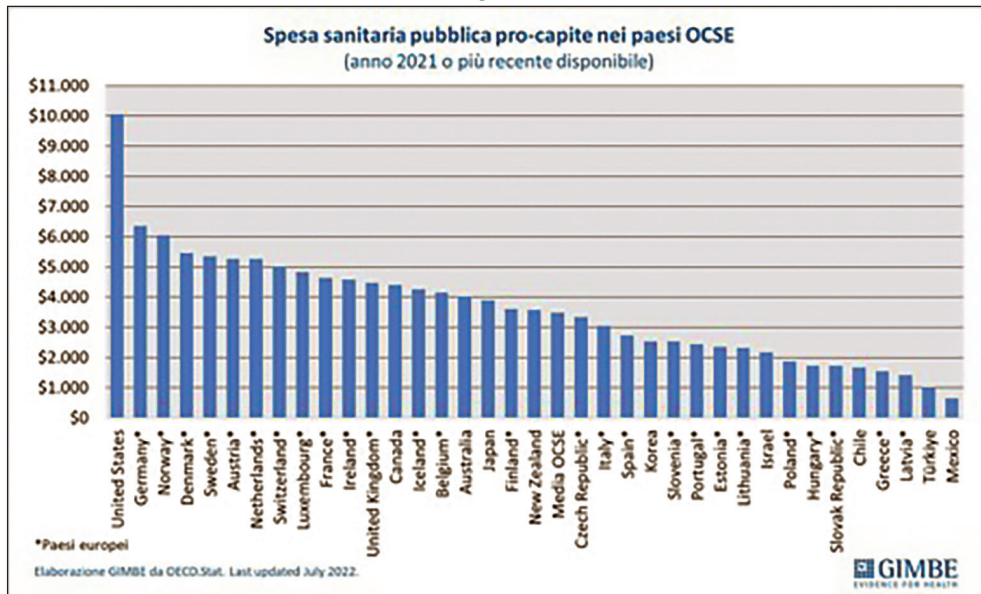
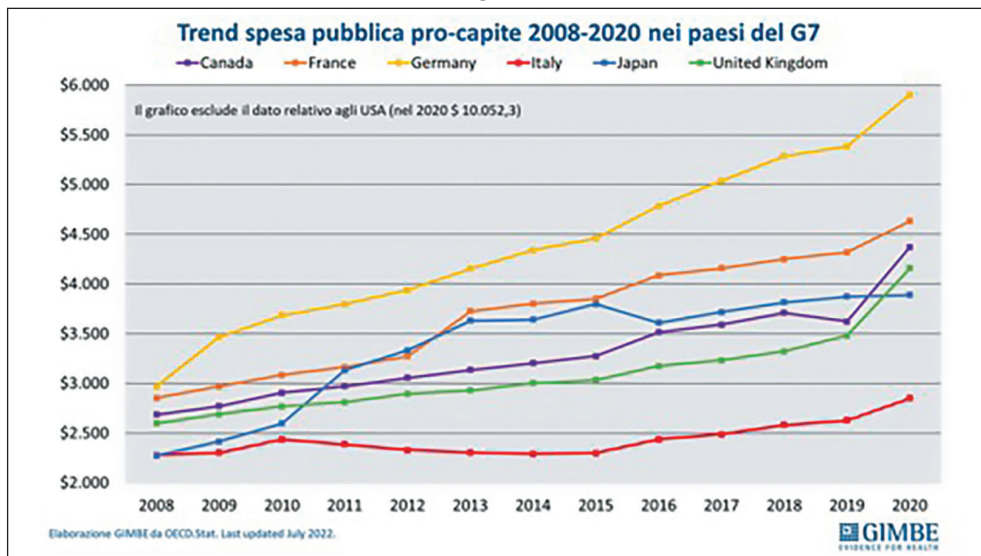


Figura 3



verifica dei LEA. Un impianto che richiede una profonda revisione di responsabilità, metodi e strumenti, perché l'esigibilità di servizi e prestazioni sanitarie in tutto il territorio nazionale non rimanga solo sulla carta.

- **Regionalismo differenziato.** Il Rapporto analizza in dettaglio le maggiori autonomie richieste in sanità da Emilia-Romagna, Lombardia e Veneto. Se alcune oggi rappresenterebbero uno strumento per fronteggiare la grave carenza di personale sanitario da estendere in

tutto il Paese, altre rischiano di sovvertire totalmente gli strumenti di governance nazionale, altre ancora risultano francamente preoccupanti. La Fondazione GIMBE invita quindi il nuovo Esecutivo a maneggiare con cura il regionalismo differenziato in sanità perché l'attuazione *tout court* delle maggiori autonomie richieste non potrà che esasperare le disuguaglianze regionali, ampliando il divario tra Nord e Sud del Paese.

## Il piano di rilancio del Servizio Sanitario Nazionale

La Fondazione GIMBE ha da sempre ribadito che, se da un lato non esiste un piano occulto di smantellamento e privatizzazione del SSN, dall'altro manca un esplicito programma politico per il suo salvataggio. Al fine di orientare le decisioni politiche nella nuova legislatura, il Rapporto contiene un piano finalizzato non a una manutenzione ordinaria per una stentata sopravvivenza del SSN, ma all'attuazione di riforme e innovazioni di rottura per il rilancio definitivo di un pilastro fondante della nostra democrazia.

Tale piano si articola nei seguenti punti principali:

- **La salute in tutte le politiche.** Mettere la salute al centro di tutte le decisioni politiche non solo sanitarie, ma anche ambientali, industriali, sociali, economiche e fiscali (*health in all*).
- **Approccio *one health*.** Attuare un approccio integrato alla gestione della salute, perché la salute dell'uomo, degli animali, delle piante e dell'ambiente, ecosistemi inclusi, sono strettamente interdipendenti.
- **Governance stato-regioni.** Rafforzare le capacità di indirizzo e verifica dello Stato sulle Regioni, nel rispetto delle loro autonomie, per ridurre disuguaglianze, iniquità e sprechi.
- **Finanziamento pubblico.** Rilanciare il finanziamento pubblico per la sanità in maniera consistente e stabile, al fine di allinearla alla media dei paesi europei.
- **Livelli essenziali di assistenza.** Garantire l'uniforme esigibilità dei LEA in tutto il territorio nazionale, il loro aggiornamento continuo e rigoroso monitoraggio, al fine di ridurre le disuguaglianze e rendere rapidamente accessibili le innovazioni.
- **Programmazione, organizzazione e integrazione dei servizi sanitari e socio-sanitari.** Programmare l'offerta di servizi sanitari in relazione ai bisogni di salute della popolazione e renderla disponibile tramite reti integrate che condividono percorsi assistenziali, tecnologie e risorse umane, al fine di superare la dicotomia ospedale-territorio e quella tra assistenza sanitaria e sociale.
- **Personale sanitario.** Rilanciare le politiche sul capitale umano in sanità: investire sul personale sanitario, programmare adeguatamente il fabbisogno di medici, specialisti e altri professionisti sanitari, riformare i processi di formazione e valutazione delle competenze, al fine di valorizzare e motivare la colonna portante del SSN.
- **Sprechi e inefficienze.** Ridurre gli sprechi e le inefficienze che si annidano a livello politico, organizzativo e professionale, al fine di reinvestire le risorse recuperate in servizi essenziali e vere innovazioni, aumentando il *value* della spesa sanitaria.
- **Rapporto pubblico-privato.** Disciplinare l'integrazione pubblico-privato secondo i reali bisogni di salute della popolazione e regolamentare la libera professione per evitare disuguaglianze e iniquità di accesso.

- **Sanità integrativa.** Avviare un riordino legislativo della sanità integrativa al fine di arginare fenomeni di privatizzazione, aumento delle disuguaglianze, derive consumistiche ed erosione di risorse pubbliche.
- **Ticket e detrazioni fiscali.** Rimodulare *ticket* e detrazioni fiscali per le spese sanitarie, secondo principi di equità sociale e prove di efficacia di farmaci e prestazioni, al fine di evitare sprechi di denaro pubblico e ridurre il consumismo sanitario.
- **Transizione digitale.** Diffondere la cultura digitale e promuovere le competenze tecniche tra professionisti sanitari e cittadini, al fine di massimizzare le potenzialità delle tecnologie digitali e di migliorare accessibilità ed efficienza in sanità e minimizzare le disuguaglianze.
- **Informazione ai cittadini.** Potenziare l'informazione istituzionale basata sulle migliori evidenze scientifiche, al fine di promuovere sani stili di vita, ridurre il consumismo sanitario, aumentare l'alfabetizzazione sanitaria della popolazione, contrastare le *fake news* e favorire decisioni informate sulla salute.
- **Ricerca sanitaria.** Destinare alla ricerca clinica indipendente e alla ricerca sui servizi sanitari un importo pari ad almeno il 2% del fabbisogno sanitario nazionale standard, al fine di produrre evidenze scientifiche per informare scelte e investimenti del SSN.

A fronte di criticità globali quali crisi economica ed energetica, cambiamenti climatici e pandemia la politica deve saper cogliere le grandi opportunità per rilanciare il SSN: fine della stagione dei tagli alla sanità, PNRR, transizione digitale, approccio *One Health*. Un rilancio che il nostro Paese merita e che, con la collaborazione di tutti gli *stakeholder*, è in grado di realizzare per garantire il diritto costituzionale alla tutela della salute a tutte le persone. Un diritto fondamentale che, silenziosamente, si sta trasformando in un privilegio per pochi, lasciando indietro le persone più fragili e svantaggiate. Perché se la Costituzione tutela la salute di tutti, la sanità deve essere per tutti.

La versione integrale del 5° Rapporto GIMBE è disponibile in:  
[www.salviamo-ssn.it/5-rapporto](http://www.salviamo-ssn.it/5-rapporto)

# *Realtà sanitarie del territorio*

## **Obiettivi generali del GOIP (Gruppo Operativo Interdipartimentale Permanente) tumori professionali**

Luca Convertini\*

### **L'incipit**

Nel territorio della ASL di Brindisi oltre ad insistere un'area ad alto rischio di crisi ambientale e siti di interesse nazionale per le bonifiche sono presenti attività economiche, industriali, agricole e artigianali dove si sono impiegati e si impiegano ancora attualmente sostanze e agenti cancerogeni. Un aspetto di grande rilievo nell'ambito della tutela della salute e sicurezza del lavoratore è rappresentato dalla prevenzione del rischio cancerogeno professionale. La lunga latenza, la multifattorialità, la difficoltà nel reperire le storie occupazionali, etc., rendono complesso l'accertamento del nesso causale delle neoplasie professionali.

I tumori professionali rappresentano nell'aree industrializzate una quota non indifferente dei tumori con stime che variano secondo l'ILO dal 4 % all'8,5%. Molti sono ignorati sia per la limitata/mancata diagnosi eziologica sia per la limitata/mancata notifica.

### **Lo strumento**

Utilizzando e applicando il regolamento di funzionamento dei Dipartimenti della ASL Brindisi, che prevede la promozione e sviluppo di lavori interdisciplinari tra Dipartimenti, si è costituito il GOIP "Gruppo Operativo Interdipartimentale Permanente" per il monitoraggio e la prevenzione dei tumori professionali tra il Dipartimento di Prevenzione e il Dipartimento OncoEmatologico-Radioterapico e Radiodiagnostico a cui partecipano lo SPESAL "Servizio di Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro", la sezione provinciale del Centro di Osservazione e Monitoraggio degli Infortuni e Malattie Professionali (COMIMP), la UOS Registro Tumori e dall'UOC Controllo di Gestione afferenti alla Direzione Generale.

### **L'obiettivo**

L'obiettivo delle attività di monitoraggio e prevenzione dei tumori professionali che questo gruppo operativo si è prefissato comprende l'identificazione dei fattori di esposizione professionale al rischio cancerogeno, lo studio della correlazione con le neoplasie rilevate sul territorio e la prosecuzione e potenziamento della sorveglianza epidemiologica di tali tumori in particolare per quelli a maggiore frazione eziologica (mesoteliomi maligni da amianto, neoplasie naso-sinusali adenocarcinomi da polveri di legno e cuoio e angiosarcomi epatici da

---

\* *Coordinatore del GOIP e responsabile per la Asl di Brindisi del Centro di Osservazione e Monitoraggio degli Infortuni sul Lavoro e delle Malattie Professionali della Regione Puglia "COMIMP".*

cloruro di vinile monomero), non trascurando quelli a bassa frazione eziologica per specifiche tipologie di tumori (polmonari, vescicali, emolinfopoietico/leucemie, laringe, ed altri).

La legislazione italiana in ottemperanza delle direttive europee ha introdotto nuove prospettive in tema di esposizione a cancerogeni professionali che rispondono al principio di precauzione prima di utilizzare nuove sostanze chimiche (*Reach, Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals*) e impegnano l'industria a valutare con attenzione il profilo tossicologico di ogni nuova sostanza.

### Azioni

I livelli ammissibili di alcuni cancerogeni sono regolamentati (ad es. benzene, cloruro di vinile, polveri di legno) e altri sono in procinto di esserlo. Vi è una specifica legislazione sui cancerogeni che prevedendo la registrazione degli esposti e degli agenti cancerogeni e mutageni presenti nelle attività lavorative può diventare utile per un sistema di sorveglianza dei rischi occupazionali e costituire un monitoraggio permanente, coordinato e integrato tra più banche dati e figure professionali che operano nel settore della sanità pubblica.

Tutto questo dovrebbe consentire di poter definire attività di prevenzione e strategie di politica sanitaria in ambito lavorativo. Le attività del GOIP Tumori da Lavoro si articolano su due distinti interventi:

**Azione 1:** *l'individuazione delle patologie neoplastiche attraverso i registri di esposizione, le SDO, le segnalazioni da parte dei Medici; favorire l'emersione del fenomeno della sotto-notifica da parte dei medici Competenti, di Medicina Generale, delle Commissioni per l'Invalidità e dei reparti ospedalieri. Favorire la ricerca attiva dei tumori professionali.*

Assistiamo ad un aumento di alcune neoplasie nella nostra provincia gravata da una sotto-notifica della patologia tumorale di eziologia professionale per cui va "perduto" il 90% dei tumori attribuibili alle esposizioni sul luogo di lavoro.

Le motivazioni sono racchiuse nel fatto che i tumori professionali sono clinicamente indistinguibili rispetto alle altre neoplasie e soprattutto per il lungo periodo di induzione-latenza (l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio dell'esposizione a cancerogeni e la manifestazione clinica del tumore) che generalmente può superare 10 anni ed arrivare anche a 40-50 anni (amianto).

Accanto a queste due criticità la non agevole raccolta dell'anamnesi lavorativa (per individuare le esposizioni a cancerogeni) e la non sempre dovuta attenzione agli aspetti medico-legali connessi al riconoscimento delle malattie professionali da parte dei medici.

In questo il GOIP si pone l'obiettivo di fornire, attraverso la collaborazione con l'Ordine

Per tutti i tumori	Doll e Peto (1981)	4
	Merler e altri (1999)	6
	Rushon e altri (2010)	5,3
Polmone	Driscoll e altri (2005)	9
	De Matteis e altri (2012)	20
	Marant Ficaleff e altri (2019)	20
Mesotelioma	Rushton e altri (2010)	94,9
Naso	Järholm et al (2012)	20 -46
Vescica	Kogevinas M e altri (2003)	7,4
	Barone-Adesi e altri (2005)	4-24
	Javholm et altri (2012)	1,9-7,1
Leucemie e linfomi	Marant Ficaleff e altri (2019)	3-7
	Järholm et al (2012)	0,5 - 0,9



dei Medici, corsi di formazione per tutti i medici sugli obblighi certificativi derivanti dalla diagnosi o sospetta diagnosi di malattia professionale invitando ciascuno dei destinatari agli adempimenti previsti dalla normativa.

Sono considerati “professionali” i tumori nella cui genesi l’attività lavorativa ha agito come causa o concausa. Tra gli agenti chimici, fisici e i processi industriali classificati come cancerogeni certi per l’uomo individuati dall’Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC), più della metà sono presenti negli ambienti di lavoro, o lo sono stati in passato e questa esposizione a uno o più di questi agenti durante l’attività lavorativa può determinare l’insorgenza di un tumore di origine professionale.

Della gran parte delle patologie tumorali, la frazione attribuibile proprio all’esposizioni professionale è stata più volte oggetto di discussione ed riportata nella tabella precedente.

***Azione 2:*** *la mappatura e il successivo contenimento del rischio cancerogeno negli ambienti di lavoro.*

Per raggiungere questo obiettivo è necessario conoscere le attività produttive con sede operativa, e non solo sociale, che insistono sul territorio della Provincia di Brindisi con i relativi codici “Ateco” e il numero degli addetti che materialmente sono occupati nell’area, strutturati per sesso, tipo di assunzione e tipo di contratto, comparto produttivo. Il Decreto Legislativo n. 81/08 individua nell’INAIL e nelle ASL i soggetti istituzionali deputati alla gestione dei flussi informativi (tenuta e aggiornamento dei registri con indicazione dei livelli di esposizione dei soggetti) degli elenchi dei lavoratori esposti e delle cartelle sanitarie e di rischio.

Le modalità di tenuta del registro e di trasmissione dei dati all’INAIL già definiti dal DM 155/2007 oggi si avvalgono della trasmissione telematica all’INAIL che dovrebbe permettere di effettuare un’efficace azione di monitoraggio nazionale sui temi dell’esposizione a cancerogeni negli ambienti di lavoro.

Con il Registro di esposizione informatizzato si semplificano gli adempimenti previsti dalla normativa vigente nei confronti di INAIL e dell’organo di vigilanza. Attualmente per la nostra ASL, nel portale sono censite 55 aziende con dati lacunosi e se a queste si aggiungono quelle censite negli anni con l’invio cartaceo si arriva a 73 aziende. Di queste una decina hanno cessato l’attività espositiva o l’attività stessa per cui si ritiene di poter affermare che siano relativamente poche rispetto alla reale presenza di attività con cicli produttivi con presenza di cancerogeni (ad es. la presenza di aziende del legno di cui se ne contano oltre un centinaio).

Delle aziende censite 18 sono punti vendita carburanti (esposizione benzene), 13 del settore del legno (esposizione a polveri di legno duro), 12 nel settore costruzione e manutenzione aeronautica (esposizione ai composti del cromo), 5 aziende che si occupano della bonifica amianto, 4 nel settore della Sanità e ricerca (esposizione a formaldeide), 3 aziende nel settore della farmaceutica e della fabbricazione di zuccheri (esposizione a cloruro di cobalto e fenolfaleina), 2 aziende di raffinazione petroli e produzione di polimeri nel polo industriale di Brindisi (esposizione benzene-1, 3 butadiene). 15 aziende non precisano di cosa si occupano nella loro iscrizione al registro quasi tutte nel comune di Brindisi e verificando la denominazione di alcuni di queste e soprattutto di quella con il maggior numero di dipendenti ed esposti si tratterebbe di aziende dismesse come ex Versalis.

Riguardo agli esposti si rilevano 459 dipendenti delle 15 aziende che non precisano di cosa si occupano nella loro iscrizione al registro; 409 esposti a benzene quasi tutti maschi, 159 a composti del cromo, 88 a tricloroetilene-formalina, 57 a polveri di legno, 23 amianto e così via.

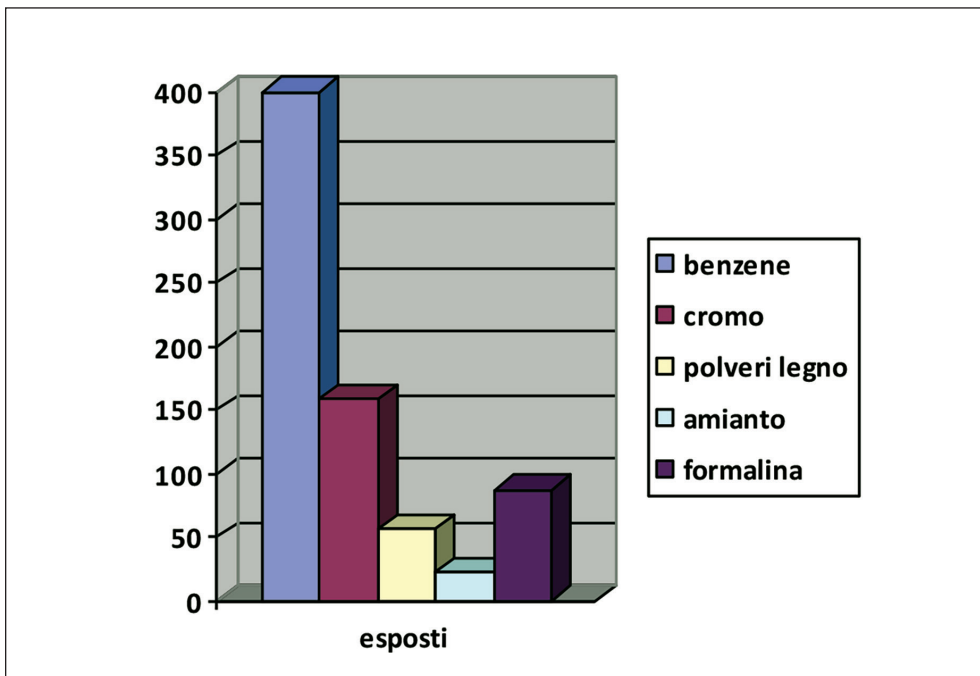
Riguardo agli esposti non è dato sapere quanti sono diventati ex esposti e vi è tutto il capitolo degli ex esposti ad amianto gestiti da INAIL.

Conoscere, aggiornare e soprattutto invitare ad implementare questi importanti dati consentirà di creare mappe di rischio oncologico occupazionale e una valutazione retrospettiva del ruolo dell'esposizione professionale nell'insorgenza della patologia neoplastica andando a verifica sul campo la presenza di un'effettiva esposizione ad agenti cancerogeni.

L'epidemiologia occupazionale contribuirà anche allo sviluppo della epidemiologia ambientale che vive ora una stagione di grande rilevanza.

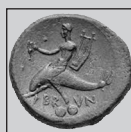
La conoscenza del territorio sotto questo aspetto epidemiologico consentirà di promuovere misure di prevenzione atte a evitare e/o contenere il più possibile l'esposizione dei lavoratori ad agenti cancerogeni e/o mutageni.

Il GOIP quindi si propone di affiancare tutte le iniziative e le attività di controllo portate avanti da altri Enti attraverso la promozione della conoscenza nelle aziende degli obblighi di prevenzione, della necessità di istituire il registro degli esposti a cancerogeni in funzione del tipo di attività produttiva, della specifica valutazione del rischio nel DVR aziendale, delle misure di prevenzione collettiva e individuali, delle procedure di lavoro, della formazione dei lavoratori, e della lettura dei risultati della sorveglianza sanitaria e del monitoraggio biologico.

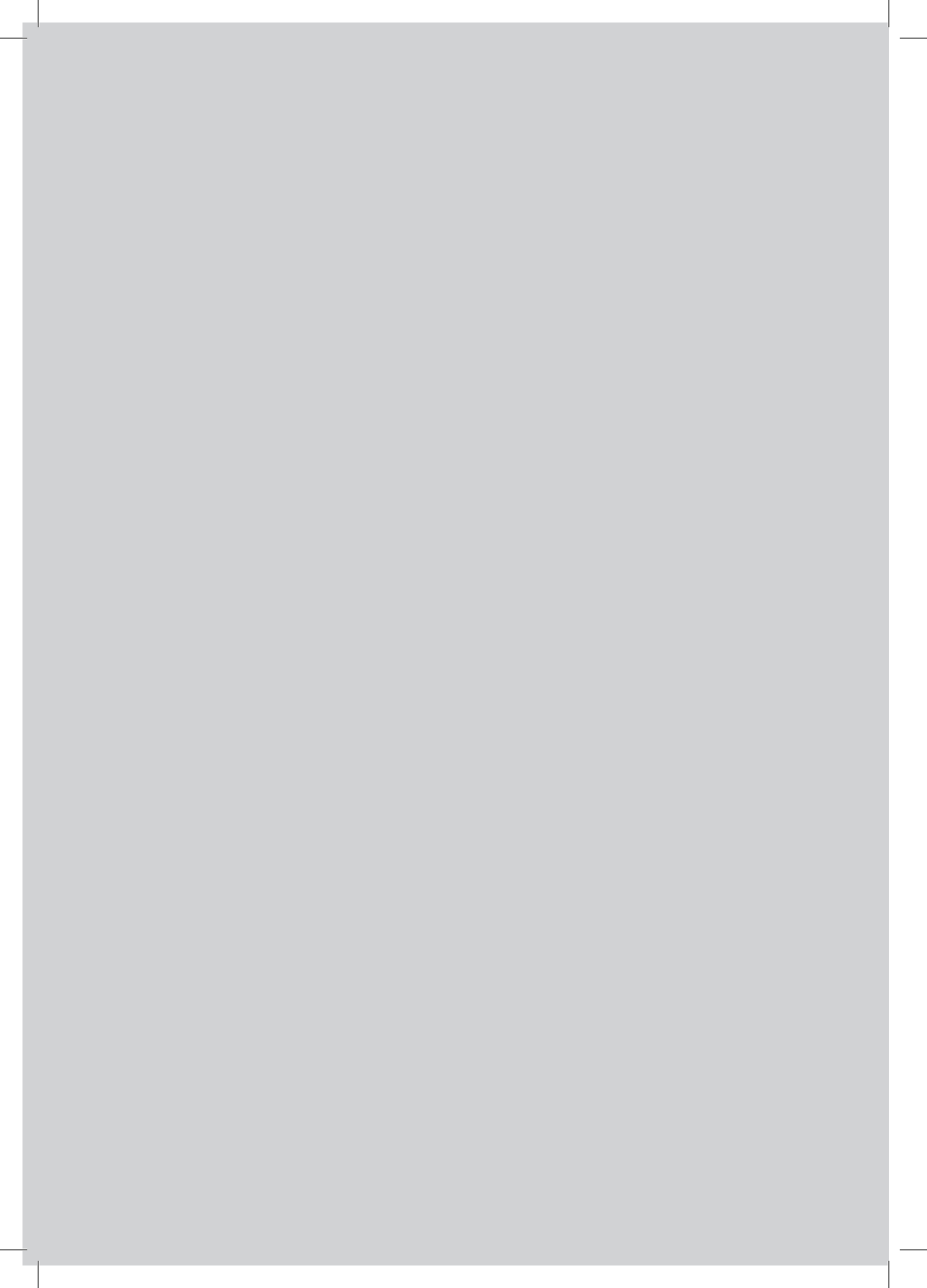




B  
M



*rubriche*



*Dalla letteratura scientifica*  
a cura di Lorenzo Cirasino\*

## **Terapia dell'anemia emolitica autoimmune primaria nell'adulto** **Parte seconda: terapie specifiche per le forme da anticorpi caldi e da crioagglutinine**

di Maria Celeste Fatone\*\*

### **Terapia specifica dell'anemia emolitica autoimmune primaria da anticorpi caldi**

La terapia di prima linea dell'anemia emolitica autoimmune primaria da anticorpi caldi (*primary wAIHA, primary warm autoimmune hemolytic anemia*) si basa sull'induzione di una immunosoppressione aspecifica attraverso ricorso, con strategia *tapering down*, ai corticosteroidi per via orale. Lo steroide cui solitamente si ricorre è rappresentato dal prednisone o dal prednisolone (predniso[lo]ne), l'uno o l'altro da assumere alla dose iniziale di 1-1,5 mg/kg/die (Tabelle 1 e 2) (1-10). In caso di risposta, si prosegue con questo dosaggio per 2-3 settimane e quindi lo si riduce gradualmente fino a una dose pari a 7,5-10 mg/die. Raggiunta questa dose e sempre avendo come obiettivo il mantenimento, in assenza di trasfusioni, di livelli di emoglobina circolante  $\geq 10$  g/dL, il farmaco può quindi essere ulteriormente ridotto fino a sospensione, da effettuare in non meno di 3 mesi (3-6 mesi generalmente)<sup>1-4</sup>.

La mancata risposta alla dose di 1 mg/kg/die di predniso(lo)ne a 3 settimane dal suo inizio, ne fa ritenere molto probabile il fallimento. Si deve pertanto dare inizio a un trattamento di seconda linea con contemporanea riduzione scalare e sospensione dello steroide<sup>1-4</sup>. In caso di emolisi particolarmente rapida, anemia molto grave o casi complessi, come la sindrome di Evans, è da preferire al predniso[lo]ne per *os* il metilprednisolone per via endovenosa (e.v.) alla dose di 100-200 mg/die per 10-14 giorni<sup>7</sup>. La terapia di prima linea con corticosteroidi permette di ottenere una risposta nell'80% dei casi, ma è risolutiva in solo il 30% dei pazienti così trattati<sup>1</sup>.

\* Già Dirigente Medico presso U.O. di Medicina, Ospedale di Ostuni, ASL BR, Ostuni (BR).

\*\* Dirigente Medico Medicina Interna, PTA Trani, ASL BT.

Il rituximab, un anticorpo monoclonale chimerico (umano/murino) anti-CD20, non risulta a tutt'oggi autorizzato per la terapia dell'anemia emolitica autoimmune da enti regolatori come l'*FDA* (*Food and Drug Administration*) o l'*EMA* (*European Medicines Agency*) e l'*AIFA* (Agenzia Italiana del Farmaco). Tuttavia, il suo uso *off label* è da tempo raccomandato nella terapia di seconda linea della *wAIHA* primaria (Tabella 1)<sup>1-4</sup>. In base ai risultati di due *trial* prospettici randomizzati, che hanno evidenziato un raddoppiamento delle risposte nel lungo termine nei pazienti trattati con rituximab e steroide rispetto a quelli trattati con solo steroide<sup>5,6</sup>, una recente *consensus* suggerisce l'utilizzo del rituximab, in associazione con lo steroide, anche nella terapia di prima linea delle forme più severe di malattia, quali quelle con anemia severa (Hb < 8 g/dL), le forme atipiche (le IgA-mediate, le miste o le *DAT*-negative) e la sindrome di Evans (Tabella 1)<sup>3</sup>. Benché non confrontate direttamente, sono risultate efficaci, consentendo tassi di risposta a 3-6 settimane del 70-80% con ricadute entro 3 anni del 30%, sia la dose convenzionale, di 375 mg/m<sup>2</sup>/settimana x 4 cicli, che dosi fisse, di 1.000 mg ogni 2 settimane x 2 cicli o di 100 mg/settimana x 4 cicli e questo tanto nella terapia di prima linea che in quella di seconda linea, circostanza la seconda in cui il farmaco continua a costituire l'opzione di scelta sia quando non sia già stato utilizzato (in prima linea) o quando, già utilizzato, abbia consentito una risposta sostenuta (es.  $\geq 1$  anno)<sup>1-4</sup>.

Per le possibili complicanze infettive legate al suo uso, gravi nel 7% dei pazienti trattati e in questo caso consistenti in particolare nella possibile riattivazione di una epatite da *HBV* (*hepatitis B virus*) o, raramente, del virus di John Cunningham (*JC virus*), quest'ultimo responsabile di leucoencefalopatia multifocale progressiva (*PML, progressive multifocal leukoencephalopathy*), il ricorso al rituximab deve essere preceduto dallo *screening* sierologico per l'*HBsAg* (antigene di superficie dell'*HBV*) e l'anti-*HBc* (anticorpi diretti contro l'antigene *core* dell'*HBV*) e associato alla profilassi anti-*HBV* con lamivudina o un altro analogo nucleosidico nei pazienti venuti in precedenza in contatto col virus<sup>1-4</sup>.

Nella *wAIHA* primaria, i risultati ottenuti con la splenectomia sono peggiori rispetto a quelli conseguiti nella piastrinopenia autoimmune (*ITP, immune thrombocytopenia*) primaria<sup>11,12</sup>. Infatti, nella *wAIHA* il tasso di risposta precoce, ottenuto con la

**Tabella 1 - Opzioni per le singole linee di trattamento dell'anemia emolitica autoimmune primaria da anticorpi caldi (*wAIHA* primaria) e dell'anemia emolitica autoimmune della malattia da crioagglutinine (*AIHA* da *CAD*) proposte nell'adulto dal 'First International Consensus Meeting'<sup>3</sup>**

	Prima linea	Seconda linea	Terza linea	Ulteriori linee	Emergenza
<i>wAIHA</i> primaria	Predniso(lo)ne	Rituximab	Splenectomia	Inclusione in <i>trial</i> clinico presso centro specialistico	Trasfusioni eritrocitarie
	Predniso(lo)ne + Rituximab		Immunosoppressore Azatioprina Micofenolato Ciclosporina	Predniso(lo)ne a basse dosi ± 'steroid sparing agent'	Metilprednisolone e.v.
				Ciclofosfamide	<i>IVIg</i>
				Danazolo	<i>ESA</i>
				Bortezomib	Splenectomia di emergenza o embolizzazione splenica parziale
			<i>HSCT</i>	Plasmaferesi	
					Profilassi tromboembolica
<i>AIHA</i> da <i>CAD</i>	Rituximab	Rituximab	Inclusione in <i>trial</i> clinico implicante il ricorso ad agenti potenzialmente efficaci, come	V. terza linea	Trasfusioni eritrocitarie (preriscaldate)
	Rituximab + Bendamustina (± Filgrastim)	Rituximab + Bendamustina (± Filgrastim)	<i>BTK</i> -inibitori Ibrutinib Acalabrutinib		Pronto controllo di condizioni precipitanti l'emolisi (infezioni, chirurgia maggiore, esposizione al freddo)
		Rituximab + Fludarabina	<i>BCL2</i> -inibitori Venetoclax		Inibitore del complemento (Eculizumab) per il controllo di una severa crisi emolitica intravascolare e come opzione <i>bridging</i> per un trattamento ad azione più lenta (es. Rituximab ± Bendamustina)
		Bortezomib	Inibitori del complemento Eculizumab (anti-C5) Sutimlimab (anti-C1s) ANX005 (anti-C1q) Pegcetacoplan (anti-C3)		Plasmaferesi con dispositivi volti a riscaldare il circuito extracorporeo
		Inclusione in <i>trial</i> clinico			<i>IVIg</i>
					Profilassi tromboembolica
					<i>ESA</i>

*AIHA*, anemia emolitica autoimmune (*autoimmune hemolytic anemia*); *BCL2*, famiglia di geni e di rispettive proteine del *B-cell lymphoma 2* inibenti l'apoptosi; *BTK*, tirosinchinasi di Bruton (*Bruton tyrosinekinase*); *CAD*, malattia da crioagglutinine (*cold agglutinin disease*); *HSCT*, trapianto di cellule staminali emopoietiche (*hematopoietic stem cell transplantation*); *IVIg*, immunoglobuline per via endovenosa (*intravenous immunoglobulin*); *ESA*, agente stimolante l'eritropoiesi (*erythropoiesis-stimulating agent*) come l'eritropietina umana ricombinante (*rHuEPO*); *wAIHA*, anemia emolitica autoimmune da anticorpi caldi (*warm AIHA*).

Da: [4], parzialmente modificato.

splenectomia, è pari a circa il 70%, mentre l'intervento risulta risolutivo in solo il 20% dei pazienti. Inoltre, l'intervento è gravato dal rischio di infezioni e di trombo-embolia venosa. Come già peraltro avviene in caso di *ITP*<sup>11,12</sup>, questi fatti, con l'efficacia e la disponibilità odierna del rituximab, fanno quindi solitamente considerare oggi la splenectomia, anche in caso di *wAIHA*, più una opzione di terza linea o di linee di trattamento ancora più avanzate, che una, come avveniva in passato, delle prime linee di trattamento della malattia. Resta invece essa una opzione di seconda linea solo in caso di precedente fallimento del rituximab, utilizzato in prima linea (Tabella 1)<sup>1-4</sup>. In ogni caso, la splenectomia deve essere sempre preceduta dalle vaccinazioni nei confronti del pneumococco, del meningococco e dell'*Haemophilus influenzae*, tutte da completare 2 settimane prima dell'intervento e quindi da iniziare con adeguato anticipo (6 settimane), somministrando, 45 giorni prima dell'intervento, il vaccino pneumococcico polisaccaridico (*PPV23, pneumococcal polysaccharide vaccine*) e quelli per l'*H. influenzae* tipo b e la *Neisseria meningitidis* tipo B e C e, 30 giorni dopo questi vaccini, quello per la *N. meningitidis ACWY* e la seconda dose di quello per *N. meningitidis B*<sup>3</sup>. Per il rischio di infezioni e di trombo-embolia venosa che l'intervento comporta, sono anche previste la profilassi post-operatoria con antibiotici ad ampio spettro e quella antitrombotica con eparina a basso peso molecolare. Inoltre, dopo l'intervento, il paziente deve essere informato dell'opportunità di iniziare un trattamento antibiotico ad ampio spettro al primo sospetto di infezione e deve quindi essere munito dell'apposito antibiotico<sup>1-4</sup>.

Altre opzioni terapeutiche di terza linea sono rappresentate da immunosoppressori quali l'azatioprina, il micofenolato mofetile e la ciclosporina<sup>3</sup>, mentre tra le ulteriori linee di trattamento sono inclusi: (i) il danazolo<sup>3</sup>, in precedenza elencato tra le opzioni di terza linea<sup>2</sup>, (ii) il ricorso a un *trial* clinico sperimentale, da effettuare presso un centro specialistico<sup>3</sup>, (iii) il prednison(e)lo a basse dosi, associato o meno ad uno '*steroid sparing agent*'<sup>3</sup>, (iv) il bortezumib, in associazione o meno al desametasone, secondo un regime (Btz/Dex)<sup>8,9</sup> derivato da un trattamento del *lupus* eritematoso sistemico (*SLE, systemic lupus erythematosus*)<sup>10</sup>, (v) la ciclofosfamide in terapia continua per *os* o ciclica con infusioni e.v., non più raccomandata invece per il suo potenziale mutageno in precedenti linee di trattamento come

risparmiatore di steroide<sup>2,3</sup>, e (vi) il trapianto di cellule staminali emopoietiche (*HSCT, hematopoietic stem cell transplantation*) allogenico, da riservare a centri con esperienza nell'utilizzo della metodica in corso di malattie autoimmuni e da limitare a pazienti attentamente selezionati con malattia refrattaria e ipotizzabile pericolo di vita (*life-threatening*) (Tabelle 1 e 2)<sup>1-4</sup>.

### Terapia specifica dell'anemia emolitica autoimmune della malattia da crioagglutinine

Nell'anemia emolitica autoimmune della malattia da crioagglutinine (*AIHA from CAD, autoimmune hemolytic anemia from cold agglutinin disease*), i corticosteroidi sono di scarsa efficacia e quindi non indicati al pari della splenectomia e di altri trattamenti, quali quelli con azatioprina o ciclofosfamide, che hanno fallito nel dimostrare un convincente effetto clinico<sup>1-4, 13</sup>. Nei pazienti con anemia lieve sono preferibili piuttosto uno stretto *follow-up* e misure comportamentali, come quella di evitare, in particolare alle estremità del corpo, esposizioni a basse temperature al fine di prevenire l'emolisi e le manifestazioni ischemiche che la malattia comporta<sup>1-4</sup>. Invece, per i pazienti necessitanti di trattamento, il *gold standard* per la terapia di prima linea è il rituximab che, da solo o in associazione con la bendamustina, può essere usato tanto nella terapia di prima linea, che in quella di seconda linea (Tabelle 1 e 3)<sup>1-4, 13-24</sup>. In ciascuna di queste circostanze, il rituximab è utilizzato alle dosi convenzionali di 375 mg/m<sup>2</sup>/settimana x 4 settimane consecutive, non avendo le dosi fisse di 100 mg/settimana x 4 settimane mostrato efficacia analoga rispetto a quella osservata nella *wAIHA*. Quando il rituximab è usato come agente singolo, le risposte complessive (*OR, Overall Response*), parziali (*PR, partial response*) e complete (*CR, complete response*), le seconde peraltro molto rare, mostrano tassi del 45-60% con un tempo (mediana) di risposta di 1,5 mesi e frequenti ricadute entro 12-15 mesi, tuttavia ben controllabili con successivi e anche ripetuti trattamenti col farmaco<sup>1-4, 13, 14</sup>.

L'associazione rituximab-bendamustina viene utilizzata nelle prime linee di trattamento della malattia (Tabelle 1 e 3) per la buona risposta che consente a fronte di effetti collaterali accettabili. Mostra infatti tassi di *OR* del 71% e (*CR* del 40%) che migliorano nel lungo termine (*OR* 78%, *CR* 53%) e si

**Tabella 2 - Farmaci utilizzabili nel trattamento dell'anemia emolitica autoimmune primaria da anticorpi caldi (primary wAIHA, primary warm autoimmune hemolytic anemia)**

Farmaco	Classe di appartenenza	Nome commerciale e formulazioni	Uso ciclico o continuo	Circostanze d'uso	Dosi e modalità di somministrazione
Predniso(lo)ne	Corticosteroide	Deltacortene (Prednison <sup>1</sup> ) cpr 5 e 25 mg; Idelt (Prednisolone <sup>2</sup> ) cpr 2,5, 5, 10 e 20 mg	Uso ciclico  Uso continuo	In prima linea, come farmaco singolo, e in prima o seconda linea associato al rituximab  A dosi minime, dopo la terza linea, come farmaco singolo o associato ad uno <i>steroid-sparing agent</i> (v. oltre)	1-1,5 mg/kg/die per <i>os</i> per 2-3 settimane, seguito da <i>tapering</i> fino a sospensione in 3-6 mesi [3]  ≤10 mg/die per <i>os</i> [1-3]
Metilprednisolone	Corticosteroide	Urbason f. e.v. 20, 40 e 250 mg	Uso ciclico	In alternativa all'uso ciclico del predniso(lo)ne (v. sopra) per condizioni severe e complicate come la sindrome di Evans [7]  Come terapia di emergenza di casi severi e fulminanti [1-3]	100-200 mg/die e.v. per 10-14 giorni consecutivi [7]  500 mg e.v. in bolo singolo [3] o 250-1.000 mg/die e.v. per 1-3 giorni consecutivi [2]
Desametasone	Corticosteroide	Decadron cpr 0,5 e 0,75 mg e f. i.m. o e.v. 4 e 8 mg	Uso ciclico	In forme multi-refrattarie (dopo la terza linea) [3] e severe [8,9], associato al borteomib	20 mg per <i>os</i> , assieme al borteomib [10] o settimanalmente [8]
Rituximab	Anticorpo monoclonale chimerico (umano/murino) anti-CD20	MabThera fl. per infusione e.v. 100 e 500 mg	Uso ciclico	In prima linea e associato allo steroide nelle forme più severe o in seconda o terza linea e associato o meno allo steroide se non già utilizzato o se al suo precedente utilizzo abbia fatto seguito una risposta duratura (es. ≥ 1 anno) [1-3]	Dosi <i>standard</i> di 375 mg/m <sup>2</sup> /settimana per 4 settimane in infusione e.v.  o Dosi fisse di 1.000 mg ogni 2 settimane per due cicli o 100 mg/settimana per 4 settimane [1-3], sempre in infusione e.v.
Azatioprina	Immunosoppressore	Azatioprina cpr 50 mg	Uso continuo	In terza linea, come agente singolo, o nelle linee successive alla terza, associato, come <i>steroid-sparing agent</i> , all'uso continuo di basse dosi di steroide [1-3]	2-2,5 mg/kg/die <sup>3</sup> [3]
Micofenolato mofetile	Immunosoppressore	Mycophenolate mofetil o CellCept cps 250 mg	Uso continuo	In terza linea, come agente singolo, o nelle linee successive alla terza, associato, come <i>steroid-sparing agent</i> , all'uso continuo di basse dosi di steroide [1-3]	500 mg x 2/die, da incrementare in modo graduale fino alla dose di 1 g x 2/die [3]
Ciclosporina	Immunosoppressore	Sandimmun Neoral cps 10, 25, 50 and 100 mg	Uso continuo	In terza linea, come agente singolo, o nelle linee successive alla terza, associato, come <i>steroid-sparing agent</i> , all'uso continuo di basse dosi di steroide [1-3]	2,5 mg/kg x 2/die [3]
Danazolo	Androgeno	Danatrol cps 50, 100 and 200 mg	Uso continuo	Nelle linee successive alla terza, come farmaco singolo o associato, come <i>steroid-sparing agent</i> , all'uso continuo di basse dosi di steroide [3]	200 mg x 3/die [3]

Tabella 2 (continua)

Farmaco	Classe di appartenenza	Nome commerciale e formulazioni	Uso ciclico o continuo	Circostanze d'uso	Dosi e modalità di somministrazione
Bortezomib	Antineoplastico, favorente l'apoptosi delle cellule neoplastiche attraverso inibizione proteasomica	Velcade fl. 3,5 mg per uso s.c. (2,5 mg/mL) o e.v. (1 mg/mL)	Uso ciclico	Nelle linee successive alla terza [3] e/o in caso di malattia severa [1,2], associato allo steroide (prednisolone [9] o desametasone [8,9]) e in alcune circostanze anche alla ciclofosfamide [9]	1,3 mg/m <sup>2</sup> , all'inizio e.v., quindi anche s.c., nei giorni 1, 4, 8 e 11 di un ciclo di 21 giorni per 1-6 cicli [8,9], seguiti da altri analoghi cicli di mantenimento [8]
Ciclofosfamide	Immunosoppressore	Endoxan cpr 50-100 mg e fl. 200, 500 e 1.000 mg per infusione e.v.	Uso continuo o ciclico	Nelle linee successive alla terza, come farmaco singolo o associato, come <i>steroid-sparing agent</i> , all'uso continuo di basse dosi di steroide [3]	Assunzione continua di 50-100 mg o di 1-2 mg/kg al giorno per <i>os</i> o infusione e.v. di 50 mg/kg/die per 4 giorni o di 1 g/mese per 4 mesi [3]

<sup>1</sup> Il prednisone è stato utilizzato, alla dose iniziale di 1 mg/kg/die per almeno 2 settimane, in associazione a due dosi fisse di rituximab di 1.000 mg, la seconda somministrata 2 settimane dopo la prima. Una volta ottenuta risposta, il prednisone veniva ridotto di 10 mg ogni 10 giorni fino alla dose di 20 mg, quindi di 5 mg ogni 10 giorni fino alla dose di 10 mg, quindi di 2,5 mg ogni 10 giorni fino alla dose di 5 mg e infine sospeso in presenza di una risposta duratura. In assenza di risposta dopo le prime 2 settimane, la dose del prednisone veniva incrementata fino alla dose di 1,5-2 mg/kg/die e, in assenza ancora di risposta entro le 6 settimane dall'inizio della terapia, veniva intrapreso un trattamento alternativo basato sul danazolo, un immunosoppressore e/o la splenectomia [5].

<sup>2</sup> Il prednisolone è stato utilizzato in associazione alle dosi *standard* di rituximab di 375 mg/m<sup>2</sup>/settimana per 4 settimane. La dose iniziale di prednisolone, di 1,5 mg/kg/die per 2 settimane, era seguita da un *tapering* di 0,75 mg/kg/die per settimana (la terza), quindi di 0,5 mg per 1 altra settimana (la quarta) e infine da una riduzione graduale nelle successive 4-8 settimane fino alla dose più bassa utile a mantenere livelli di emoglobina nella norma [6].

<sup>3</sup> Prima dell'uso di questo farmaco deve essere esclusa l'esistenza di un difetto della tiotropin-metiltransferasi (*TPMT*, *thioprine methyltransferase*), causa di accresciuta mielotossicità del farmaco. Se l'esame utile al riconoscimento del difetto non è disponibile, la terapia deve essere iniziata alla dose di 50 mg/die per essere successivamente incrementata progressivamente, in assenza di neutropenia, fino alla dose di 150 mg/die [3].

Da: [4], parzialmente modificato.

protraggono per oltre 88 mesi con effetti collaterali consistenti in temporanea neutropenia di grado 3-4 nel 33% dei casi, infezioni nell'11% e neoplasie ricorrenti a distanza di tempo (*late-occurring malignancy*) nel 9%<sup>15</sup>. Stessa cosa non può dirsi invece per l'associazione rituximab-fludarabina che, pur consentendo tassi di *OR* del 76% (*CR* del 21%), di durata >66 mesi, viene nella terapia di seconda linea riservata ai soli pazienti anziani in condizioni di poter essere ad essa sottoposti (*fit*) (Tabelle 1 e 3) per gli effetti collaterali che, tanto immediati (tossicità ematologica di grado 3-4 nel 44% dei casi) che ritardati (neoplasie a distanza nel 31% dei casi), risultano più frequenti di quelli osservabili tanto col rituximab in monoterapia che col rituximab associato alla bendamustina<sup>1-4,15-17</sup>.

Altre opzioni terapeutiche, utilizzabili nella seconda linea, sono rappresentate dal bortezomib, che in monoterapia ha mostrato risposte complessive del 32% in 6/19 pazienti valutabili (*CR* 16%) che nel 67% dei casi (4/6 pazienti responsivi) veni-

vano mantenute ad un *follow-up* (mediana) di 16 mesi (*range* 10-31)<sup>18</sup> e che si ritiene che possano migliorare con l'uso del farmaco in associazione con altri farmaci attivi nella *CAD*<sup>1</sup>, o l'inclusione del paziente in un *trial* clinico (Tabelle 1 e 3)<sup>3,4</sup>.

La sola opzione per la terza linea e per le linee di trattamento a questa successiva (Tabella 1), sembra essere l'inclusione in un *trial* clinico comportante il ricorso a farmaci potenzialmente efficaci nell'*AIHA* da *CAD*<sup>3,4</sup>. Questi potrebbero essere rappresentati da un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (*BTK*, *Bruton tirosina kinase*), come l'ibrutinib o l'acalabrutinib, un inibitore della *BCL2*, come il venetoclax, o un inibitore del complemento, come l'anti-C5 eculizumab, l'anti-C1s sutimlimab, l'anti-C1q ANX005 e l'anti-C3 pegcetacoplam<sup>3</sup>. Tuttavia, al momento, tra tutti questi farmaci, solo il sutimlimab è stato utilizzato nell'*AIHA* da *CAD* in studi prospettici, tanto di fase 1b<sup>21</sup> che di fase 3<sup>22,23</sup>, mentre l'uso dell'ibrutinib<sup>24</sup> necessita di essere confermato in più ampi studi o in *trial* prospettici visto che è sta-

**Tabella 3 – Farmaci utilizzati nell’anemia emolitica autoimmune della malattia da crioglobulinine (AIHA from CAD, autoimmune hemolytic anemia from cold agglutinin disease)**

Farmaco	Categoria	Nome commerciale e formulazioni	Uso ciclico o continuo	Circostanze per l'uso	Dosi e modalità di somministrazione
Rituximab	Anticorpo monoclonale chimerico (umano/murino) anti-CD20	MabThera fl. per infusione e.v. 100 e 500 mg	Uso ciclico	Come farmaco singolo di prima linea, ripetibile più volte nelle successive linee (seconda e terza) in caso di precedente buona risposta (es. di durata $\geq 1$ anno) [3,14]	Dosi <i>standard</i> (infusione e.v. di 375 mg/m <sup>2</sup> /settimana [ogni 7 giorni] per 4 settimane) [3,13,14]
			Uso ciclico	Associato alla Bendamustina ( $\pm$ Filgrastim) nella prima linea di pazienti specificamente selezionati o in seconda (e terza) linea di pazienti non sottoposti in precedenza al trattamento o dopo almeno 2 anni da un precedente trattamento con constatata buona risposta (es. di durata $\geq 1$ anno) [3,15]	Infusione e.v. di 375 mg/m <sup>2</sup> (giorno 1) ogni 4 settimane (ogni 28 giorni) per un totale di quattro cicli [15]
			Uso ciclico	Associato alla Fludarabina, come terapia di seconda linea di soli pazienti anziani in grado ( <i>fit</i> ) di sostenere il trattamento, visto il rischio associato di neoplasie ematologiche [3,17]	Infusione e.v. di 375 mg/m <sup>2</sup> (giorno 1) ogni 4 settimane (ogni 28 giorni) per un totale di quattro cicli [16]
Bendamustina	Chemioterapico anti-neoplastico	Levact fl. per infusione e.v. 25 e 100 mg	Uso ciclico	Associato al Rituximab ( $\pm$ Filgrastim) nella prima linea di pazienti specificamente selezionati o in seconda (e terza) linea di pazienti non sottoposti in precedenza al trattamento o dopo almeno 2 anni da un precedente trattamento con constatata buona risposta (es. di durata $\geq 1$ anno) [3,15]	Infusione e.v. di 90 mg/m <sup>2</sup> nei primi 2 giorni (giorni 1 e 2) di ogni ciclo di 4 settimane per un totale di quattro cicli [15]
Fludarabina	Chemioterapico anti-neoplastico	Fludara cpr 10 mg e fl. 50 mg per iniezione o infusione e.v.	Uso ciclico	Associato al Rituximab, nella terapia di seconda linea di soli pazienti anziani <i>fit</i> , visto il rischio di neoplasie ematologiche che comporta [3,17]	40 mg/m <sup>2</sup> per <i>os</i> nei primi 5 giorni (giorni 1-5) di ogni ciclo di 4 settimane per un totale di quattro cicli consecutivi [16]
Bortezomib	Farmaco antineoplastico favorente l'apoptosi della cellula neoplastica attraverso inibizione del proteasoma	Velcade fl. 3,5 mg per uso s.c. (2,5 mg/mL) o e.v. (1 mg/mL)	Uso ciclico	In seconda linea come farmaco singolo [3,18]	1,3 mg/m <sup>2</sup> nei giorni 1, 4, 8 e 11 per una sola volta [18]
Eculizumab	Anticorpo monoclonale diretto contro la frazione C5 del complemento	Soliris fl. 300 mg per infusione e.v.	Uso ciclico	Come trattamento di emergenza per il controllo di emolisi severa (intravascolare) e, per la ridotta necessità di trasfusioni che induce, come terapia-ponte ( <i>bridging option</i> ) per un trattamento ad azione più lenta (es. Rituximab $\pm$ Bendamustina) [3,19,20]	Infusione e.v. di 600 mg/settimana per 4 settimane <sup>1</sup> [19]
Sutimlimab	Anticorpo monoclonale diretto contro la frazione C1s del complemento	Enjaymo f. 1.100 mg per infusione e.v.	Uso ciclico	Come trattamento di emergenza per controllare l'emolisi e ridurre il ricorso alle trasfusioni o come terza (o ulteriore) linea di trattamento, in quest'ultimo caso utilizzato preferibilmente attraverso un <i>trial</i> clinico [3]	Infusione e.v. (riscaldata) (in 1 ora) di 6,5 o 7,5 g, in relazione al peso corporeo, rispettivamente $< 0 \geq 75$ kg, ogni settimana per le prime due somministrazioni (giorni 1 e 7), quindi ogni 2 settimane per le successive settimane <sup>2</sup> [21-23]



Tabella 3 (continua)

Farmaco	Classe di appartenenza	Nome commerciale e formulazioni	Uso ciclico o continuo	Circostanze d'uso	Dosi e modalità di somministrazione
Ibrutinib	Farmaco anti-neoplastico inibente, attraverso la tirosinchinasi di Bruton ( <i>BTK</i> , <i>Bruton tyrosine kinase</i> ), la proliferazione dei linfociti B e la produzione di IgM monoclonali	Imbruvica cps 140 mg	Uso continuo	Nella terza linea (o nelle linee di trattamento a questa successive) come farmaco singolo, da utilizzare preferibilmente in un <i>trial</i> clinico [3]	Non specificato <sup>3</sup> [24]

<sup>1</sup> L'infusione e.v. di eculizumab alla dose di 600 mg/settimana per 4 settimane è stata usata in un singolo caso [19]. In un *trial* prospettico di fase 2 (DECADE), l'eculizumab è stato usato alla dose di 600 mg/settimana e.v. per 4 settimane, seguita da quella di 900 mg/settimana nella quinta settimana e quindi da quella di 900 mg ogni 2 settimane per un totale di 26 settimane [20]. La vaccinazione anti-meningococcica deve essere effettuata almeno 2 settimane prima dell'inizio di questa terapia.

<sup>2</sup> In due studi prospettici, di fase 3, il primo aperto e limitato a 24 pazienti con *CAD* e storia di recente trasfusioni sottoposti a solo trattamento col farmaco (CARDINAL) [22], il secondo randomizzato, condotto su 42 pazienti con *CAD* senza storia di recenti trasfusioni, 22 trattati col farmaco e 20 con placebo (CADENZA) [23], il sutimlimab è stato usato a queste dosi, in monoterapia, per un totale di 26 settimane. L'azione limitata al C1s, col mantenimento inalterato del C1q [22,23], ridurrebbe il rischio di infezioni da batteri patogeni incapsulati quali quella da meningococco [22,23], osservata invece con l'inibizione della frazione C5 del complemento indotta dall'eculizumab [22].

<sup>3</sup> Il farmaco viene usato nella leucemia linfatica cronica (*CLL*, *chronic lymphocytic leukemia*) e nel linfoma mantellare (*MCL*, *mantle cell lymphoma*) rispettivamente alle dosi di 420 e 560 mg per una volta al giorno. Da: [4], parzialmente modificato.

to studiato solo in uno studio retrospettivo di 10 pazienti affetti sia da *CAD* che da sindrome da crioagglutinine secondaria<sup>1</sup>.

Il sutimlimab, invece, un anticorpo monoclonale umano derivato dal murino TNT003, è già approvato tanto dalla *Food and Drug Administration* che dall'*European Medicines Agency* per il buon profilo di sicurezza e tollerabilità che lo caratterizza e la dimostrata capacità, attraverso l'inibizione della via classica del complemento che in tempi brevi (sin dal primo giorno) induce a livello di C1s, di arrestare l'emolisi extravascolare e così precludere, grazie al rapido incremento (entro la prima settimana) e alla precoce normalizzazione (alla terza settimana) dei livelli di emoglobina circolante che così determina, alla necessità di trasfusioni<sup>21-23</sup>.

Inoltre, i suoi effetti vantaggiosi, che si estendono anche al miglioramento della qualità della vita espresso dal punteggio indotto nella scala *FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale)*<sup>22,23</sup>, permangono fino a 3-4 settimane dopo l'ultima somministrazione del farmaco e si ripresentano ad ogni sua successiva somministrazione<sup>21</sup>.

## Conclusioni

Con questo numero della rubrica viene completata la trattazione della terapia dell'*AIHA* primaria nell'adulto. In realtà, e come premesso, ci si è soffermati, in considerazione delle numerose differenze che contraddistinguono il trattamento delle principali forme primarie di *AIHA*, rappresentate dalla *wAIHA* primaria e della *AIHA* da *CAD*, sul solo trattamento di queste due patologie, le cui differenze (Tabelle 1-3) rendono indispensabile la loro precisa individuazione<sup>1-4</sup>. Quest'ultima, come già detto, può essere ottenuta solo con il riconoscimento del tipo di antiglobulina in gioco attraverso il *test* di Coombs diretto con sieri monospetfici e l'esclusione di una forma secondaria di *AIHA* mediante indagini di laboratorio che prescindano dalla presenza o meno delle manifestazioni cliniche della malattia di base, che non sempre risultano evidenti<sup>4</sup>. Accanto alle numerose differenze esistenti, tanto nella diagnosi che nel trattamento delle due principali forme di *AIHA*, emerge tuttavia anche una caratteristica che le accomuna nel trattamento e che è rappresentata dal ruolo centrale che il rituximab riveste nella terapia tanto della *wAIHA* primaria che della *AIHA* da *CAD* (Tabelle 1-3)<sup>4</sup>.

## Bibliografia

- Berentsen S, Barcellini W, *Autoimmune hemolytic anemias*. N Engl J Med. 2021;385(15):1407-1419.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. *The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia*. Br J Haematol. 2017;176(0):395-411.
- Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al., *Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting*. Blood Rev. 2020;41: 100648.
- Fatone MC, Cirasino L, *Practical therapy for primary autoimmune hemolytic anemia in adults*. Clin Exp Med. 2022 Aug 18. doi: 10.1007/s10238-022-00869-2. Epub ahead of print. PMID: 35980482.
- Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al., *A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm autoimmune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study)*. Am J Hematol. 2017;92:23-27.
- Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al., *A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia*. Br J Haematol. 2013;163:393-399.
- Barcellini W., *Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders*. Expert Rev Hematol. 2015;8(5):681-691.
- Fadlallah J, Michel M, Etienne Crickx E, et al., *Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia*. Br J Haematol 2019;187:124-128.
- Ratnasingam S, Walker PA, Tran H, et al., *Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases*. Blood Adv. 2016;1(1):31-35.
- Alexander T, Sarfert T, Klotsche J, et al. *The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis. 2015;74:1474-1478.
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al., *Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al., *American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia*. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.
- Berentsen S, Tjønnfjord GE, Brudevold R, et al., *Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease*. Br J Haematol 2001;115:79-83.
- Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al., *Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients*. Blood. 2004;103(8):2925-8.
- Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al., *Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial*. Blood. 2017;130:537-41.
- Berentsen S, Randen U, Vågan AM, et al., *High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease*. Blood. 2010;116:3180-4.
- Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al., *Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients*. Blood. 2020;136:480-8.
- Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al., *Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study*. Blood. 2018;132:547-50.
- Röth A, Hüttmann A, Rother RP, Dührsen U, Philipp T, *Longterm efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease*. Blood. 2009;113(16):3885.
- Röth A, Bommer M, Hüttmann A, et al., *Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial*. Blood Adv. 2018;2(19):2543-9.
- Jäger U, D'Sa S, Schörghenhofer C, et al., *Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial*. Blood 2019;133:893-901.
- Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al., *Sutimlimab in cold agglutinin disease*. N Eng J Med. 2021;384:1323-34.
- Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al., *Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial*. Blood 2022;140:980-991.
- Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, et al., *Effective treatment of cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome with ibrutinib: an international case series*. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 29-30.

**Note di gastroenterologia**  
a cura di Marcello Lucio A. Ingrosso\*

## La sindrome da intestino irritabile

### Definizione ed epidemiologia

Sebbene i disturbi gastrointestinali funzionali (FGID) siano stati presenti per secoli, la nostra comprensione concettuale delle loro origini e caratteristiche cliniche è emersa e si è evoluta solo negli ultimi

\* Consulente gastroenterologo della Casa di Cura "Salus" di Brindisi; già Docente della Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli" di Roma e Direttore UOC di Endoscopia Digestiva Chirurgica di Campobasso - Università Cattolica del Sacro Cuore.

decenni e l'interpretazione scientifica del sintomo è cambiata: dall'essere disturbi della motilità a disturbi riguardanti la neuro-gastroenterologia e le interazioni intestinali<sup>1</sup>.

La *Rome Foundation*, che ha le sue origini alla fine degli anni '80, raccogliendo esperti da tutto il mondo, ha svolto un ruolo fondamentale nella ricerca e nella diffusione delle conoscenze su questi disturbi, implementando linee guida sia per la diagnosi che per il trattamento. Secondo gli ultimi criteri *Roma IV*, pubblicati dalla Fondazione nel 2016, la sindrome dell'intestino irritabile – in inglese *Irritable Bowel Syndrome* (IBS) – è definita come un disordine dell'asse cervello-intestino, caratterizzato da dolore addominale ricorrente (almeno una volta a settimana negli ultimi 3 mesi) e con turbe dell'alvo, senza riconoscibili cause organiche, con almeno due delle seguenti caratteristiche: correlato alla defecazione, associato a un cambio della frequenza, associato a un cambio della forma delle feci. In particolare, i pazienti che presentano feci dure e caprine in almeno ¼ delle evacuazioni sono classificati come “variante stipsi” (IBS-C), mentre i pazienti con feci molli o liquide in almeno ¼ delle evacuazioni sono classificati come “variante diarrea” (IBS-D). Un terzo gruppo di pazienti può presentare un alvo alterno, talvolta con feci dure e caprine e altre volte con feci molli o liquide. In quest'ultimo caso vengono classificati come “variante mista” (IBS-M)<sup>2</sup>.

I suddetti sintomi compatibili con l'IBS sono estremamente comuni nella popolazione generale e possono presentarsi come sporadici o come un vero e proprio processo patologico che richiede un contributo medico. Tale condizione ha un impatto sulla funzione sociale, sulla qualità della vita e sulla capacità di lavorare, causando assenteismo dal lavoro per malattia di un paziente su quattro e presenteismo sul posto di lavoro fino all'80% dei casi<sup>3</sup>. Questo comporta costi annuali diretti e indiretti stimati in Europa fino a 8 miliardi di euro<sup>4</sup>. Utilizzando i criteri di *Roma IV*, la prevalenza mondiale di IBS riscontrata è del 4,1%, più alta negli adulti di età compresa tra 18 e 39 anni e modestamente, ma significativamente, più alta nelle donne rispetto agli uomini<sup>5</sup>. Degno di nota è il calo di prevalenza dell'IBS che deriva dalle modifiche apportate al passaggio dai precedenti criteri *Roma III* a *Roma IV*, riflettendo il carattere più restrittivo di questi ultimi. Ciò ha importanti implicazioni cliniche perché circa la metà dei pazienti prima diagnosticati come IBS non soddisferebbero più i criteri per questa con-

dizione ma, invece, verrà loro diagnosticato un altro tipo di disturbo intestinale come diarrea funzionale, costipazione funzionale, gonfiore o distensione addominale funzionale<sup>6</sup>.

### Storia dei FGID e ruolo dei fattori psicosociali

Nel corso della storia documentata, l'attività intestinale ha avuto significati che vanno oltre la sua effettiva funzione. Ancora oggi, infatti, la disfunzione intestinale è spesso legata a emozione, imbarazzo o addirittura vergogna (dottore, con rispetto parlando...). Si ritiene che il corretto funzionamento dell'intestino sia necessario per il benessere generale ma, nel contempo, le feci sono sgradevoli per i sensi e, perciò, la vista, l'olfatto e il tatto di queste possono portare a risposte emotive evitanti, a nausea e vomito. Tutto questo perché cervello e intestino sono organi collegati, essi hanno un sistema nervoso derivato dalla stessa cresta neurale embrionale. Ed è proprio questa connessione cervello-intestino che spiega perché lo stress e i fattori psicologici sono così strettamente legati alla funzione e alla disfunzione intestinale, ai sintomi e alle malattie gastrointestinali<sup>7</sup>. La comprensione del modo in cui questi fattori si relazionano tra loro si è evoluta dai sistemi di credenze e dai modelli esplicativi popolari del passato, in base ai quali la percezione dei sintomi considerata un problema in una popolazione può essere ignorata in un'altra. Ad esempio, tra i messicani in stato di difficoltà socio-economica del sud-ovest degli Stati Uniti d'America, la diarrea è comune e di solito non è percepita come una malattia che richiede assistenza sanitaria mentre, in altri settori della società dello stesso territorio, la diarrea è considerata una malattia da indagare e curare. Questa percezione si verifica semplicemente in base alla prevalenza, in quanto i sintomi più comuni sono considerati normali<sup>8</sup>. Pertanto, dato che i valori sociali e culturali possono influenzare la percezione dei sintomi, i nuovi modelli esplicativi, i quali sorgono e cambiano in base alle nuove tecnologie, richiedono l'accettazione da parte della società. D'altra parte, la possibilità che la percezione del sintomo e le emozioni possano portare allo sviluppo di malattie non sorprende perché si è osservato che gli effetti di un'emozione possono provocare dolore addominale e diarrea, dolore toracico o addirittura morte improvvisa e, ancora oggi, quando non si rileva una precisa eziologia, è comune attribuire la malattia a una causa psicogena<sup>9</sup>. Ciò trova le sue radici nella tensione storica tra olistico e dualismo:

il primo (dal greco *holos*, intero), proposto per la prima volta da Platone, Aristotele e Ippocrate, postula che la mente e il corpo siano integrati e inseparabili e comporta che lo studio delle malattie debba tener conto dell'intera persona e non solo della parte malata.

Nel XVII secolo, però, il filosofo René Descartes propose la separazione della mente pensante dal corpo, simile a una macchina. Si affermò così il dualismo "cartesiano" che, sollevando la mente e l'anima dal regno del corpo, ha permesso che fosse consentita la dissezione umana. Quest'ultima sicuramente ha portato a una migliore conoscenza delle malattie organiche ma non ha più permesso la comprensione di sintomi in assenza di patologia. Pertanto, nel XVII secolo, si credeva che i pazienti che mostravano queste caratteristiche fossero sotto la possessione demoniaca e, nei secoli successivi, furono considerati pazzi e relegati in manicomio. Di conseguenza, risultato del dualismo cartesiano mente-corpo è stata per molto tempo l'esclusione dagli studi scientifici delle manifestazioni somatiche delle anomalie comportamentali e delle malattie mentali. Per ottenere finalmente dati e prove scientifiche che l'intestino è fisiologicamente sensibile alle emozioni e agli stimoli ambientali stressanti ci sono voluti molti decenni e diversi studi, prima sviluppati soltanto da osservazioni naturali a causa della tecnologia limitata e poi, grazie alla impressionante crescita della tecnologia medica dopo il 1960, spostando l'attenzione dalla semplice osservazione del paziente alla ricerca dell'eziologia e della fisiopatologia della malattia. Nel 1977, George Engel, internista e psicoanalista, con le sue pubblicazioni che hanno influenzato molti ricercatori e medici, offrì una moderna esposizione di olistica, un modello biopsicosociale che proponeva di interpretare la malattia come il prodotto di sottosistemi biologici, psicologici e sociali interagenti tra loro<sup>10,11</sup>. Alla fine degli anni '90, nuove tecniche cliniche e traslazionali relative all'intestino, come la stimolazione e registrazione neurale, la valutazione della percezione del dolore, la valutazione dell'associazione tra funzionamento immunitario e cervello, l'evoluzione dell'*imaging*, hanno ulteriormente migliorato la nostra comprensione delle interazioni tra il cervello e l'intestino e, tutto ciò, ha portato al concetto di "asse cervello-intestino" e all'utilizzo, nel 1999, del termine "neuro-gastroenterologia" che fornisce un livello di legittimità alla ricerca del legame cervello-intestino mai vista prima<sup>12,13</sup>.

## Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'intestino irritabile è complessa e rimane in gran parte ancora poco conosciuta ma, come suddetto, la letteratura recente concorda nel ritenere che i sintomi intestinali dell'IBS siano correlati a disturbi dell'interazione cervello-intestino e che si tratti di una complessa sindrome multifattoriale conseguente a una qualsiasi combinazione dei seguenti potenziali meccanismi: genetica, fattori psicologici, alterazioni della motilità, ipersensibilità viscerale, alterata permeabilità della barriera intestinale e attivazione immunitaria, alterato microbioma intestinale, alterata elaborazione del sistema nervoso centrale. All'inizio della vita, la genetica, le influenze socioculturali e i fattori ambientali possono influenzare lo sviluppo psicosociale e predisporre l'individuo all'IBS. Numerosi studi hanno dimostrato la presenza di disturbi di natura psicologica quali ansia, ostilità, fobia, paranoia, somatizzazione, abuso di alcool e farmaci<sup>14,15,16,17</sup>. Al contrario, per alcuni pazienti con IBS, la comorbidità psicologica o il disagio possono essere una conseguenza, piuttosto che una causa, della gravità e della frequenza dei sintomi intestinali (dolore, stipsi, diarrea, gonfiore), a conferma del fatto che l'IBS è un disturbo della comunicazione bidirezionale alterata tra intestino e cervello e ha un'eziologia biopsicosociale<sup>18,19</sup>. Ma, come già detto sopra, altri fattori influenzano la suscettibilità alle disfunzioni intestinali e, tra questi, le alterazioni del transito e della motilità intestinale, inizialmente considerati l'unica causa dell'IBS. I pazienti con IBS-C mostrano una motilità ridotta, meno contrazioni del colon e transito ritardato, mentre quelli con IBS-D hanno una motilità aumentata, transito accelerato e contrazioni di propagazione di ampiezza più elevata associate a dolore addominale. Alcune alterazioni motorie sono state documentate anche a livello del tenue ed è proprio questo che giustifica la sostituzione della precedente definizione di "colon irritabile" con l'attuale "intestino irritabile"<sup>20,21</sup>. I cambiamenti nella motilità gastrointestinale possono essere influenzati da alterazioni nel metabolismo della serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT), con livelli elevati riportati in pazienti con IBS-D e bassi livelli in IBS-C<sup>22,23</sup>. Un'altra causa di IBS potrebbe essere l'ipersensibilità viscerale alla distensione meccanica dell'intestino che viene segnalata da più pazienti con IBS-D rispetto ai pazienti IBS-C, i quali, in circa il 20% dei casi, sono invece visceralmente iposensibili o insensibili alla distensione meccanica. Uno studio

suggerisce che il grado di insensibilità è correlato alla distensione addominale (cioè un vero aumento fisico della circonferenza)<sup>24</sup>. Un altro studio, invece, ha riportato che la sensibilità viscerale è correlata con la gravità dei sintomi<sup>25</sup>.

La barriera intestinale svolge un ruolo di notevole importanza tra ospite e ambiente esterno. L'alterata permeabilità epiteliale, quindi, può rappresentare un altro fattore di notevole interesse nella fisiopatologia dell'IBS. Diversi studi hanno dimostrato che da una barriera epiteliale compromessa può derivare una infiammazione della mucosa e che ciò può essere collegato a un precedente episodio di gastroenterite infettiva denominata IBS post-infezione (PI-IBS). Una forte evidenza supporta un ruolo delle infezioni batteriche, virali o parassitarie che innescano l'IBS e dimostra che l'uso di antibiotici può essere associato allo sviluppo o al miglioramento dei sintomi dell'IBS<sup>26,27,28</sup>. Il reperto istologico di più frequente riscontro nel PI-IBS è rappresentato dall'aumento del numero di mastociti, in particolare nel colon discendente e nella regione rettosigmoidea<sup>29-30</sup> ma anche nell'intestino tenue<sup>31</sup> e, in alcuni studi, la gravità e la frequenza del dolore addominale sono correlate alla presenza di mastociti attivati in prossimità delle terminazioni nervose nella mucosa intestinale<sup>32</sup>.

Da ciò si è dedotto che l'aumento della permeabilità nei pazienti con PI-IBS è correlato alla sensibilità viscerale e alla gravità dei sintomi<sup>33</sup>. Anche i cambiamenti del microbioma intestinale sembra che possano modificare la motilità gastrointestinale, la sensibilità viscerale, la consistenza delle feci e la permeabilità intestinale<sup>34,35</sup>.

Infatti, pur non essendoci prove conclusive per un profilo specifico del microbioma intestinale nella fisiopatologia dell'IBS, in un modello murino *germ free*, la colonizzazione batterica con microbioma di pazienti con IBS ha portato a un aumento della permeabilità intestinale, che sembra aver consentito agli antigeni alimentari precedentemente tollerati di attivare una risposta immunitaria dell'ospite localizzata nel tratto gastrointestinale, portando al rilascio di istamina, alterata motilità e ipersensibilità viscerale<sup>36,37,38</sup>. Un ultimo fattore che contribuisce alla fisiopatologia dell'IBS è rappresentato dall'alterata elaborazione del sistema nervoso centrale e dall'alterata modulazione del sistema nervoso autonomo. I sintomi sono generati da segnali enterocettivi dell'intestino e dai ricordi di tali segnali e sono modulati da fattori emotivi e cognitivi<sup>39</sup>. Si osserva,

infatti, un'attivazione alterata delle regioni cerebrali responsabili dell'elaborazione cognitiva e delle risposte emotive agli stimoli viscerali e somatici e, in alcuni pazienti, è compromessa la regolazione inibitoria centrale degli stimoli viscerali e somatici<sup>40</sup>. Anche il sistema nervoso autonomo media la comunicazione tra il cervello e l'intestino ma nell'IBS si osserva frequentemente una riduzione dell'attività parasimpatica e un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico<sup>41</sup>. Il tono vagale ridotto comporta un impatto sulla motilità e sensibilità intestinale, sulla permeabilità intestinale, sull'infiammazione periferica, sulla indiretta percezione del microambiente intestinale e sul mancato trasferimento al cervello di queste informazioni<sup>42</sup>.

### Diagnosi e terapia

Da quanto su riportato si evince chiaramente che molto è cambiato nella interpretazione della fisiopatologia dell'IBS. Di conseguenza, avendo soprattutto presente che la sindrome dell'IBS riguarda la neuro-gastroenterologia, in quanto correlata a disturbi dell'interazione cervello-intestino e alla combinazione di fattori psicologici, biologici e sociali che interagiscono tra loro, sia l'approccio diagnostico che terapeutico dovranno necessariamente adeguarsi alle moderne vedute. Un gruppo di autori, su commissione della British Society of Gastroenterology (BSG), ha analizzato i numerosi studi prodotti sull'argomento negli ultimi anni e ha pubblicato sulla autorevole rivista *Gut* delle recentissime linee guida alle quali si farà riferimento in quest'ultimo fondamentale capitolo della presente trattazione sull'IBS<sup>43</sup>.

Si riporta di seguito la sintesi esecutiva delle raccomandazioni più forti:

#### Comunicazione medico-paziente

- Stabilire una relazione efficace medico-paziente e una comprensione condivisa è la chiave per la gestione dell'IBS. Tale relazione può portare a una migliore qualità della vita e dei sintomi, ridurre le visite mediche e migliorare l'aderenza al trattamento.
- La fisiopatologia e la storia naturale dell'IBS, compresi i fattori scatenanti i sintomi più comuni, dovrebbero essere ben spiegati al paziente, il quale desidera una maggiore empatia, supporto e informazioni da parte dei medici sulla natura della condizione, sulla diagnosi e sulle opzioni di gestione dei sintomi.
- Il medico dovrebbe introdurre il concetto di IBS

come disturbo dell'interazione cervello-intestino e di come questo sia influenzato dalla dieta, dallo stress, dalle risposte cognitive, comportamentali ed emotive e dai cambiamenti post-infettivi.

#### Diagnosi

- Il medico dovrebbe fare diagnosi di IBS sulla base dei sintomi riferiti dal paziente e della presenza di eventuali segni di allarme o di possibili anomalie di semplici esami del sangue e delle feci. Per tutti i pazienti che riferiscono per la prima volta sintomi di IBS deve richiedere l'emocromo completo, la proteina C reattiva (PCR), la velocità di eritrosedimentazione (VES), la sierologia celiaca e, nei pazienti con diarrea, la calprotectina fecale per escludere una malattia infiammatoria intestinale. Deve, inoltre, rispettare le linee guida locali e nazionali per lo screening del cancro del colon-retto e dell'ovaio.
- In pazienti con sintomi indicativi di IBS con diarrea e una precedente colecistectomia, dovrebbe essere esclusa la diarrea da acidi biliari.
- Nei pazienti con sintomi indicativi di un disturbo defecatorio o di incontinenza fecale, possono essere presi in considerazione test di fisiologia anorettale per selezionare coloro che potrebbero trarre beneficio dal *biofeedback*.
- Non c'è alcun ruolo per la colonscopia nell'IBS, se non nei pazienti con sintomi o segni di allarme o in quelli con diarrea che hanno caratteristiche che indicano la probabilità di colite microscopica.
- Non c'è alcun ruolo per il test per l'insufficienza pancreatica esocrina o per il *breath test* dell'idrogeno per escludere la crescita eccessiva di batteri nell'intestino tenue o l'intolleranza ai carboidrati. Secondo le linee guida della BSG i trattamenti dell'IBS devono essere distinti in trattamenti di prima e seconda linea.

#### Trattamenti di prima linea

- Tutti i pazienti con IBS devono essere invitati a fare esercizio fisico e a tutti loro dovrebbero essere dati consigli dietetici.
- Le fibre solubili, come l'ispaghula, sono un trattamento efficace, ma le fibre insolubili (p. es. crusca di frumento) dovrebbero essere evitate poiché possono esacerbare i sintomi. La fibra solubile deve essere iniziata a una dose bassa (3-4 g/die) e accumulata gradualmente per evitare il gonfiore.

- Una dieta priva di glutine non è raccomandata nell'IBS.
- I probiotici possono essere un trattamento efficace. È ragionevole consigliare ai pazienti che desiderano provare i probiotici di assumerli per un massimo di 12 settimane e poi di interromperli se non vi è alcun miglioramento dei sintomi.
- La loperamide può essere efficace per la diarrea. Tuttavia, dolore addominale, gonfiore, nausea e costipazione sono effetti collaterali comuni e possono limitarne la tollerabilità. Una posologia accurata può evitarlo.
- Alcuni antispastici possono essere efficaci ma possono dare secchezza delle fauci, disturbi visivi e vertigini.
- L'olio di menta piperita può essere un trattamento utile ma può provocare reflusso gastroesofageo.
- Il polietilenglicole può essere prescritto per l'IBS con stipsi ma potrebbe aumentare il dolore addominale.

#### Trattamenti di seconda linea

- Una dieta povera di oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli fermentabili (FODMAP) come terapia dietetica di seconda linea è un trattamento efficace ma la sua attuazione dovrebbe essere supervisionata da un dietista qualificato.
- Gli antidepressivi triciclici o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, usati come neuromodulatori cervello-intestino, sono un efficace farmaco di seconda linea ma è necessaria un'attenta spiegazione del motivo del loro utilizzo e i pazienti devono essere informati sul profilo degli effetti collaterali.
- La Eluxadolina, un farmaco agonista misto del recettore oppioide, è efficace per l'IBS con diarrea nelle cure secondarie ma è controindicato nei pazienti con precedenti problemi allo sfintere di Oddi o colecistectomia, dipendenza da alcool, pancreatite o grave insufficienza epatica e la mancanza di disponibilità può limitarne l'uso.
- Gli antagonisti del recettore 5-idrossitriptamina-3 sono farmaci efficaci di seconda linea per l'IBS con diarrea ma alosetron e ramosetron non sono disponibili in molti paesi; l'ondansetron (zofran), da una dose di 4 mg una volta al giorno a un massimo di 8 mg tre volte al giorno, è un'alternativa ragionevole anche se può dare costipazione.



- L'antibiotico non assorbibile rifaximina è efficace per l'IBS con diarrea, sebbene il suo effetto sul dolore addominale sia limitato.
- La linaclotide, un agonista della guanilato ciclasico, è probabile che sia il secretagogo più efficace disponibile per l'IBS con costipazione, sebbene la diarrea sia un effetto collaterale comune.
- Il lubiprostone, attivatore del canale del cloro, è un secretagogo che ha meno probabilità di causare diarrea rispetto ad altri. Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti che la nausea è un effetto collaterale frequente.

Altri farmaci vengono presi in considerazione in caso di mancata risposta alle terapie di secondo livello ma gli studi per la ricerca di evidenze scientifiche sulla loro efficacia sono ancora in corso. Per esempio, in una minoranza di pazienti con IBS variante diarrea può essere empiricamente utilizzata la colestiramina per la sua proprietà di sequestrare gli acidi biliari mentre, tra i farmaci antinfiammatori, è stato proposto il cromoglicato di sodio in quanto stabilizzante la membrana dei mastociti o, più recentemente, l'utilizzo della mesalazina.

#### Terapie psicologiche

- La terapia cognitivo-comportamentale specifica o l'ipnoterapia possono essere un trattamento efficace per i sintomi dell'IBS. Queste terapie psicologiche dovrebbero essere prese in considerazione quando i sintomi non sono migliorati dopo 12 mesi di trattamento farmacologico ma possono anche essere anticipate in base alle preferenze del paziente e se facilmente accessibili a livello locale.

#### Gestione dell'IBS grave o refrattaria

- L'IBS grave o refrattaria dovrebbe essere gestita con un approccio multidisciplinare integrato e dovrebbe indurre a una revisione della diagnosi prendendo in considerazione ulteriori indagini mirate.
- Dovrebbero essere evitati i danni iatrogeni dovuti alla prescrizione di oppioidi, interventi chirurgici non necessari e approcci diagnostici o terapeutici non provati e non regolamentati ma incentivati soltanto da guadagni finanziari.
- L'uso di neuromodulatori combinati cervello-intestino può essere preso in considerazione per i sintomi più gravi ma facendo attenzione al rischio di sindrome serotoninergica.

Questo è quanto le conoscenze finora acquisite ci consentono di fare. Come si può evincere da quanto su esposto, molte cose sono cambiate nella interpretazione dell'IBS, non solo per la comprensione della sua complessa fisiopatologia, ma anche dal punto di vista diagnostico-terapeutico. Tuttavia, ancora molto c'è da fare dal punto di vista della ricerca per confermare diversi concetti già acquisiti e per risolvere tanti quesiti ancora aperti. Il completamento con successo di ampi studi clinici richiederà criteri di inclusione pragmatici e strategie di reclutamento efficaci che raggiungano tutte le strutture della comunità e, grazie agli approcci sperimentali virtuali, riducano l'esclusione geografica. I temi di ricerca futuri includono:

- Studi epidemiologici su larga scala e con una estesa osservazione per una miglior caratterizzazione della malattia.
- Prove di efficacia di nuovi trattamenti farmacologici e dietetici, nonché sperimentazioni di trattamenti basati sul trapianto di microbioma fecale.
- Modulazione del dolore e delle risposte psicologiche mediante terapia cognitivo-comportamentale e ipnoterapia.
- Migliore valutazione del valore degli approcci multidisciplinari.

Attendiamo fiduciosi.

#### Riferimenti bibliografici

1. Pasricha PJ, *Neurogastroenterology: a great career choice for aspiring gastroenterologists thinking about the future*. Gastroenterology 2011; 140:1126-1128.
2. Guarino MP, Iovino P, *Sindrome dell'intestino irritabile*. Malattie dell'Apparato Digerente Unigastro 2022-2025: 117-122.
3. Frändemark Åsa et al., *Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): a multifaceted problem*. Am J Gastroenterol 2018; 113:1540-9.
4. Flacco ME et al., *Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2019; 23:2986-3000.
5. Sperber AD et al., *Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study*. Gastroenterology 2021; 160:99-114.
6. Black CJ et al., *Epidemiological, clinical, and psychological characteristics of individuals with self-reported irritable bowel syndrome based on the Rome IV vs Rome III criteria*. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18:392-8.
7. Douglas A. Drossman, *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV*. Gastroenterology 2016; 150:1262-1279.

8. Zuckerman MJ, Guerra LG, Drossman DA et al., *Health care seeking behaviors related to bowel complaints: Hispanics versus non-Hispanic whites*. Dig Dis Sci 1996; 41:77-82.
9. Engel GL, *Psychologic stress, vasodepressor (vaso-vagal) syncope, and sudden death*. Ann Intern Med 1978; 89:403-412.
10. Engel GL, *The need for a new medical model: a challenge for biomedicine*. Science 1977; 196:129-136.
11. Engel GL, *The clinical application of the Biopsychosocial model*. Am J Psychiatry 1980; 137:535-544.
12. Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F, et al., *Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation*. Gut 1999; 45: II17-II24.
13. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR, *Fundamentals of neurogastroenterology*. Gut 1999; 45: II6-II16.
14. Chitkara DK et al., *Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review*. Am J Gastroenterol 2008; 103:765-74.
15. Meaney MJ et al., *Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome*. Dialogues Clin Neurosci 2005; 7:103-23.
16. Van Oudenhove L et al., *Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders*. Gastroenterology 2016; 150:1355-67.
17. Windgassen S et al., *The journey between brain and gut: a systematic review of psychological mechanisms of treatment effect in irritable bowel syndrome*. Br J Health Psychol 2017; 22:701-36.
18. Koloski NA et al., *Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study*. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44:592-600.
19. Drossman DA et al., *Rome IV-functional GI-disorders: disorders of gut-brain interaction*. Gastroenterology 2016; 150:1257-61.
20. Camilleri M et al., *Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:772-81.
21. Törnblom H et al., *Colonic Transit Time and IBS Symptoms: What's the Link?* Am J Gastroenterol 2012;107:754-60.
22. Houghton LA et al., *Signoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: a role for 5-hydroxytryptamine*. Neurogastroenterology & Motility 2007; 19:724-31.
23. Atkinson W et al., *Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation and diarrhea predominant irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2006; 130:34-43.
24. Agrawal A et al., *Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation*. Gastroenterology 2008; 134:1882-9.
25. Simrén M et al., *Visceral hypersensitivity is associated with GI-symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts*. Gut 2018; 67:255-62.
26. Klem F et al., *Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology 2017; 152:1042-54.
27. Villarreal AA et al., *Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome*. WMJ 2012; 111: 17-20.
28. Pimentel M et al., *Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation*. N Engl J Med Overseas Ed 2011; 364:22-32.
29. Martín-Viñas JJ et al., *Immune response in irritable bowel syndrome: a systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators*. J Dig Dis 2016; 17:572-81.
30. Burns G et al., *Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: a systematic review*. Am J Gastroenterol 2019; 114:429-36.
31. Robles A et al., *Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Neurogastroenterology & Motility 2019; 31.
32. Barbara Get al., *Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2004; 126:693-702.
33. Piche T, *Tight junctions and IBS - the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation?* Neurogastroenterology & Motility 2014; 26:296-302.
34. Bhattarai Y et al., *Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder?* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2017; 312.
35. Grover M et al., *Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress*. Neurogastroenterology & Motility 2008; 20:998-1008.
36. Aguilera-Lizarraga J et al., *Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain*. Nature 2021; 590:151-6.
37. Hugerth LW et al., *No distinct microbiome signature of irritable bowel syndrome found in a Swedish random population*. Gut 2020; 69:1076-84.
38. Tap J et al., *Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2017; 152:111-23.
39. Mayer EA et al., *Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome working team report*. Gut 2019; 68:1701-15.
40. Heymen S et al., *Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls*. Clin J Pain 2010; 26:104-9.
41. Salvioli B et al., *Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome*. Neurogastroenterology & Motility 2015; 27:423-30.



42. Bonaz B et al., *The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis*. Front Neurosci 2018; 12:49.
43. Dipesh H Vasant, Peter A Paine, Christopher J Black, Lesley A Houghton, Hazel A Everitt, Maura Corsetti, Anurag Agrawal, Imran Aziz, Adam D Farmer, Yan Yiannakou, Maria P Eugenicos, Rona Moss-Morris, Alexander C Ford, Yan Yiannakou - Vasant DH, et al., *British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome*. Gut 2021; 70:1214-1240.

## Salute e ambiente

a cura di Maurizio Portaluri\*

### Il ritorno del carbone e i dati del Registro Tumori: necessarie dotazioni sanitarie all'altezza dei problemi, screening e controllo epidemiologico

Il riapparire della guerra in Europa ha presentato il suo conto anche all'Italia in termini di carenza energetica. Mentre si sarebbe dovuto dare slancio alle fonti rinnovabili hanno invece trovato nuovo impulso le fonti fossili. In particolare il nostro territorio ha visto la ripresa della produzione di energia da carbone che è giunta in breve a livelli di 4 milioni di tonnellate. Una quantità paragonabile a quella del 2016, annata sulle cui emissioni fu condotto lo studio del CNR<sup>1</sup> con la prima quantificazione del danno sanitario attribuibile alla centrale sulla base della dispersione modellistica degli inquinanti e dei dati di mortalità disponibili. Il guadagno di salute che si era ottenuto in questi anni per la riduzione delle emissioni sembra destinato ad essere perso.

#### Aggiornare lo studio «Forastiere»

Un malato cronico ha bisogno di essere monitorato con esami e controlli periodici, analogamente una popolazione «malata» deve essere «visitata» con regolarità e il suo medico è l'epidemiologo. Così come non accetteremmo che un paziente cardiopatico o diabetico venga visitato *à demande*, così non possiamo accettare che la salute della popolazione di Brindisi sia monitorata sporadicamente. Seguiamo i buoni esempi: nel 1982, in Inghilterra, un documentario in prima serata fece molto scalpore e destò

allarme nella popolazione, in quanto denunciava il possibile legame tra l'insorgenza di tumori in età infantile e le emissioni dei reattori nucleari di Windscale, sito già noto alle cronache per essere stato luogo, nel 1953, di uno dei peggiori incidenti nucleari della storia inglese ed europea. A seguito della trasmissione televisiva il governo inglese affidò ad una commissione scientifica il compito di approfondire il tema e di condurre uno studio epidemiologico nei dintorni di Windscale, attività che la commissione non ha mai smesso di tenere aggiornata: l'ultimo rapporto è del 2016. L'ultimo *check up* della popolazione di Brindisi risale al 2013 (pubblicato nel 2017), si tratta il cosiddetto studio Forastiere<sup>2</sup> che si sarebbe dovuto e potuto aggiornare almeno ogni due-tre anni. Ci auguriamo che ciò avvenga presto.

#### Potenziare le risorse sanitarie per diagnostica e terapia dei tumori

Qualche settimana fa è stato pubblicato dalla ASL di Brindisi un'aggiornatissima edizione del Registro Tumori con dati fino al 2019, un *lag time* breve nel panorama dei registri tumori del quale va dato merito dal responsabile, dott. Antonino Ardizzone ed alla sua équipe. Si rinvia al Rapporto integrale<sup>3</sup> richiamando qui alcuni aspetti emergenti utili per la prevenzione e la cura.

Dal 2015 al 2019 il Registro ha censito circa 100 pazienti in più all'anno più rispetto all'atteso in base all'incidenza regionale. Il dato mostra quindi un maggior rischio oncogeno nella provincia, sia esso ambientale, comportamentale, occupazionale o di tutte e tre le origini. Di fronte a questo eccesso di nuovi casi annui è richiesto un surplus di risorse diagnostiche, terapeutiche e preventive. Come è stato fatto a Taranto dove il governo centrale ha stanziato 70 milioni per la sanità e la Regione sta costruendo un nuovo ospedale.

Quando il Rapporto poi mette a fuoco l'area SIN (Sito di Interesse Nazionale per le bonifiche), cioè sostanzialmente il capoluogo, si rinvengono eccessi significativi nei maschi per tumori della vescica, tumori dell'encefalo, del polmone, della pelle (non melanomi) e nelle donne per tumori alla mammella, polmone e leucemie.

È necessario che le risorse diagnostiche (TAC e RMN, endoscopia, senologia diagnostica) e terapeutiche (oncologia, ematologia, moderne apparecchiature di radioterapia) siano all'altezza del maggior impegno richiesto.

\* Direttore UOC Radioterapia, Ospedale "Perrino" Brindisi.

### Tumori al polmone e screening

Si tratta di siti tumorali per i quali sarebbe necessario un approfondimento per comprendere quale sia la loro componente lavorativa e ambientale. In questo potrà aiutare il Gruppo Operativo Interdipartimentale che è stato istituito dalla ASL Brindisi per il «Monitoraggio e prevenzione dei tumori professionali» (se ne parla in questo numero di Brindisi Medica). Per il tumore al polmone è stato dimostrato che la TAC a basso dosaggio nei soggetti più a rischio, per abitudini tabagica o per esposizioni lavorative, è in grado di ridurre i decessi per questa causa. Sarebbe quindi urgente chiederne l'applicazione a Brindisi. Nonostante, poi, l'eccesso di tumori polmonari in entrambi i sessi, è noto che per la ASL non è stato mai previsto un reparto di Chirurgia Toracica.

### Leucemie e rete di monitoraggio

Infine, per l'eccesso di leucemie è giusto chiedersi quanto incidano le emissioni di benzene che sono caratteristiche del locale polo industriale. Nella sua relazione del 21.3.2022 ARPA Puglia afferma che a Micosrosa (zona immediatamente a Sud del petrolchimico e sede di una discarica abusiva di rifiuti industriali tossico-nocivi, lasciato impunito di decenni di industrializzazione senza regole) si è registrato «un netto aumento delle concentrazioni di benzene con picchi in alcuni casi anche molto significativi». La proposta del Comune di Brindisi di installare un sistema di monitoraggio della qualità dell'aria in fase di concessione dell'AIA fu rinviata dal Ministero dell'Ambiente ad accordi successivi ancora non concretizzatisi, ma ISPRA (Istituto Superiore Protezione Ricerca Ambiente) recentemente «con una nota che ha inviato a Versalis ed ARPA, ha pienamente accolto questa richiesta – comunicava il Sindaco Rossi il 2.11 scorso – chiedendo all'azienda di realizzare, nel più breve tempo possibile, la rete di centraline per il controllo e monitoraggio della qualità dell'aria all'interno dello stabilimento».

### Riferimenti bibliografici

1. Mangia C, Gianicolo EAL, Cervino M, *Secondary Particulate Matter Originating from an Industrial Source and Its Impact on Population Health*. Int J Environ Res Public Health. 2015 Jul; 12(7): 7667-7681.
2. <https://bal.lazio.it/wp-content/uploads/2017/08/Rapporto-Studio-Coorte-Brindisi-040717.pdf>
3. [https://www.sanita.puglia.it/documenti/36031/139885/Rapporto+sui+tumori+ASL+di+Brindisi/2c031069-9175-42a1-bd6c-3a856066c2df?fbclid=IwAR3jnsvUAP-TNMIv-JwNkIoDiZmu-MzPwiSywXaOanDV4IEgO2SGz\\_9eP-4](https://www.sanita.puglia.it/documenti/36031/139885/Rapporto+sui+tumori+ASL+di+Brindisi/2c031069-9175-42a1-bd6c-3a856066c2df?fbclid=IwAR3jnsvUAP-TNMIv-JwNkIoDiZmu-MzPwiSywXaOanDV4IEgO2SGz_9eP-4)

## Dalla psichiatria alla salute mentale

a cura di Francesco Colizzi\*  
e Ivana Colizzi\*\*

### Violenza sulle donne: un problema di salute globale

#### Prima parte: aspetti generali

#### 1. Un passato che passa lentamente

Nel Codice Penale “Rocco”, governato da logiche di controllo sociale, l'atteggiamento verso le donne era fortemente patriarcale e maschilista e di fatto il corpo delle donne era ritenuto proprietà degli uomini. Lo si legge chiaramente nelle enormi attenuanti previste per i reati commessi nei confronti delle donne.

L'articolo 544, ad esempio, prevedeva che il cosiddetto “matrimonio riparatore” potesse estinguere vari reati a partire dalla violenza carnale, e c'è voluto il gesto forte di una ragazza di Alcamo, rapita e stuprata a 17 anni dal figlio di un boss mafioso, a far discutere l'Italia. La diciassettenne Franca Viola (figura 1) nel 1965 rifiuta il matrimonio riparatore, vale a dire la doppia violenza legalizzata, i suoi rapitori vengono condannati e lei oggi conduce una vita di donna sposata liberamente con figli.



Figura 1. Franca Viola

\* *Psichiatra-psicoterapeuta, già direttore del CSM di Brindisi.*

\*\* *Psicologa-psicoterapeuta, Cooperativa “Città solidale” Lariano.*

Un altro drammatico esempio consisteva nell'articolo 587, il quale forniva attenuanti all'omicidio della donna "a causa d'onore" (in verità era previsto anche l'infanticidio "per causa d'onore"). Per abolire tali abomini è stato necessario attendere il 1981. Ma c'era di più. Il reato di violenza carnale rimaneva ancora sotto il titolo immorale di "Delitti contro la morale pubblica e il buon costume" e soltanto nel 1996, dopo la riforma del Codice Penale, esso è stato traslato, con la legge n. 66, sotto il titolo "Delitti contro la persona". Un percorso accidentato e troppo lungo, ma finalmente è stata sancita la libertà sessuale e il diritto di disporre del proprio corpo da parte delle donne, finalmente si è pervenuti ad una prospettiva irriducibile a tutte le formulazioni precedenti.

## 2. Stragi di donne, simboli universali

Nel frattempo nel mondo si perpetuavano violenze sulle donne gravissime ed estesissime, alcune delle quali riuscivano a raggiungere risonanza globale. Nella Repubblica Dominicana, preda della feroce dittatura di Trujillo, il 25 novembre 1960 venivano assassinate le tre sorelle Mirabal che sostenevano i mariti in carcere per atti di resistenza. Patria, Minerva e Maria Teresa (foto 2) erano note come le "mariposas", le farfalle che col semplice battito delle loro ali disturbavano il dittatore. Lo scrittore Mario Vargas Llosa ha raccontato questa storia nel romanzo "La festa del caprone", che si conclude con il racconto dello stupro di Uranita appena pubere, compiuto dalle dita oscure dell'anziano e forse ormai impotente dittatore. L'assemblea delle Nazioni Unite, riunita nel dicembre 1999, allo scadere del secolo e del millennio, in memoria attiva della strage di quaranta anni prima, delibera l'istituzione della Giornata Internazionale per l'eliminazione della violenza sulle donne da celebrarsi ogni 25 novembre.



Figura 2 - Le tre sorelle Mirabal



Figura 3. Le zapatos rojas

Questa giornata è anche conosciuta come *Orange day*, dal colore arancio scelto da UN Women come simbolo di un futuro senza violenza sulle donne. Ma la conosciamo pure come *Zapatos Rojas*, scarpe rosse femminili installate come arte pubblica (figura 3) da Elina Chauvet in memoria della strage prolungata di Ciudad Juarez agli inizi degli anni Novanta del secolo scorso. È proprio a seguito degli stupri e delle uccisioni di centinaia di donne lavoratrici nelle *maquiladoras* al confine tra Messico e USA che una antropologa messicana, Marcela Lagarde, ha dato consistenza al termine femminicidio (parlando anche di violenza istituzionale). Nello stesso periodo, Diana Russel, sociologa e criminologa statunitense, aveva parlato di femicidio sessista, auspicando l'emergere di un nuovo linguaggio antagonista a quello dominante, patriarcale, maschilista e machista. Dunque la parola femminicidio, che può anche disturbare per l'accento sulla parola femmina, in realtà esprime una scelta lessicale e concettuale criminologica, giuridica e politica, segnalando che l'uccisione della donna è l'ultimo atto di un continuum di violenza di genere. Va notato che anche il richiamo al genere è complesso, perché non fa riferimento solo a due sessualità biologiche bensì a molte sessualità, determinate da scelte individuali indipendenti dal corpo biologicamente dato (il mondo LGBTQ+ spesso fatto oggetto di violenza, come gli stupri cosiddetti "correttivi").

## 3. Una epidemica violazione dei diritti umani

Nel 1996, la quarantanovesima Assemblea Mondiale della Salute adottò una Risoluzione che dichiarava la violenza "un grande e crescente problema di salute pubblica nel mondo". In risposta all'impegno richiesto da tale Risoluzione, l'OMS pubblicò nel 2002 un corposo "Rapporto mondiale su violenza

e salute” che, attraverso nove capitoli, spaziava dalla violenza giovanile all’abuso e trascuratezza dei bambini, dall’abuso degli anziani alla violenza autodiretta e a quella collettiva, includendo due essenziali capitoli sulla violenza sessuale e sulla violenza da partner intimo. Un punto essenziale del Rapporto era costituito dal riconoscimento che, nonostante la violenza abbia sempre fatto parte dell’esperienza umana, essa non può essere accettata come inevitabile ma va considerata in gran parte come prevenibile o limitabile. A tale opera hanno poi fatto seguito guide applicative, manuali operativi, linee di indirizzo per vari ambiti di azione, sottolineando sempre più che la violenza sulle donne è un “problema di salute pubblica globale di proporzioni epidemiche” e una “grave violazione dei diritti umani”. Le proiezioni statistico-epidemiologiche delle stime della violenza contro le donne, a livello mondiale e di regioni OMS, rese note nel 2013 e aggiornate nel 2018 sono davvero inquietanti per una umanità che vuol definirsi civile: una donna su tre nel mondo (una su quattro in Europa) è vittima, almeno una volta nel corso della sua vita, di qualche forma di violenza fisica, psicologica o sessuale esercitata principalmente da una figura in relazione intima con lei (marito, compagno, familiare stretto) e meno frequentemente da un estraneo. Pochi dati bastano a dare la dimensione del problema. Nel mondo, la violenza domestica è la prima causa di morte o lesioni nelle donne di età compresa tra i 16 e i 44 anni, in Italia le donne tra i 16 e i 50 anni muoiono più per violenza domestica e sessuale che per incidenti stradali (dal 2000 ad oggi oltre 3500 donne sono state uccise, il 30% del totale degli omicidi, con un andamento in crescita percentuale poiché diminuiscono gli omicidi di maschi; in oltre il 70% dei casi si tratta di omicidi di donne in famiglia e poco meno sono quelli di coppia).

La violenza domestica è sempre stata un tabù socio-culturale, avvolto da luoghi comuni e pregiudizi che ne ostacolano il contrasto, come viene ben espresso artisticamente dalla cantante nera Tracy Chapman in una canzone per sola voce degli anni Ottanta, “Behind the wall”, in cui una donna si tormenta perché ascolta sempre grida di dolore femminili che provengono dall’altra parte della parete del suo appartamento e si lamenta del fatto che nemmeno la polizia, quando e se arriva a seguito di una segnalazione, interviene. Il rapporto tra la parola vio-

lenza e la parola domestica è quasi ossimorico, perché la violenza perverte l’attesa di sicurezza implicita nella domus, in quella casa in cui si dovrebbe essere ben protetti dal male e che invece spesso è un luogo rischioso o pericoloso per le donne, ma anche per i bambini, per gli anziani, per persone con disabilità o di vario orientamento sessuale.

È solo da poco più di quaranta anni che la comunità internazionale manifesta attenzione ai diritti delle donne con iniziative a carattere globale, ma il cammino percorso è illuminante.

Alla fine del 1979 l’assemblea generale delle Nazioni Unite approva la “Convenzione sull’eliminazione di ogni discriminazione contro le donne” (CEDAW), ratificata dall’Italia nel 1985 e ritenuta una prima vera Carta internazionale dei diritti delle donne. Hanno fatto seguito la Dichiarazione di Vienna sui diritti umani delle donne nel 1993, l’anno dopo la Convenzione di Belèm do Parà nel 1994 (a seguito delle troppe stragi di donne nelle Americhe) da parte dell’OSA, l’Organizzazione degli Stati Americani, e nel 1995 la importante Quarta Conferenza Mondiale sulle donne a Pechino. Dopo la Guerra del Golfo, il genocidio in Ruanda e la guerra nella ex Jugoslavia, teatri, come era ormai tipico nel Novecento, di violenze ed uccisioni soprattutto di civili, viene istituita la Corte Penale Internazionale e nel suo Statuto (approvato nel 1998 ma entrato in vigore nel 2002) ritroviamo la violenza sessuale nelle sue diverse forme (stupro, schiavitù sessuale, prostituzione forzata, sterilizzazione forzata, gravidanza forzata e altre gravi tipologie) classificata come un crimine contro l’umanità. Infine, nel 2011 il Consiglio d’Europa approva la Convenzione di Istanbul, attuale punto di riferimento, non solo in Europa, per le normative penali e civili e per la prevenzione delle violenze sessuali (incluse le mutilazioni genitali femminili/escissione, delle quali una risoluzione ONU del dicembre 2012 auspica la messa al bando universale) e dei femminicidi.

#### **4. Violenza sessuale e femminicidio in Italia**

Nel giugno 2012, il Comitato per l’implementazione della Convenzione per l’eliminazione di ogni discriminazione sulle donne delle Nazioni Unite (Cedaw), additando il silenzio sui femminicidi in Italia, indicava tra le cause di tale situazione la persistenza di tendenze socio-culturali minimizzatrici o giustificatrici della violenza domestica e le atti-

tudini a rappresentare donne e uomini in maniera stereotipata e sessista nei media e nell'industria pubblicitaria. L'anno successivo, nel 2013, anche grazie alla pressione delle componenti della società civile, tra cui le associazioni femminili e femministe, venne ratificata la convenzione di Istanbul con la legge 77. Essa è il primo strumento internazionale giuridicamente vincolante sulla prevenzione e la lotta alla violenza nei confronti delle donne e alla violenza domestica. La Convenzione definisce la "violenza nei confronti delle donne" come "una violazione dei diritti umani e una forma di discriminazione contro le donne, comprendente tutti gli atti di violenza fondati sul genere che provocano, o sono suscettibili di provocare, danni o sofferenze di natura fisica, sessuale, psicologica o economica, comprese le minacce di compiere tali atti, la coercizione o la privazione arbitraria della libertà, sia nella vita pubblica, che nella vita privata". La Convenzione vincola i Paesi all'adozione di politiche coordinate, istituendo uno specifico meccanismo per la verifica della loro attuazione. In tema di violenza sessuale e femminicidio, con un tipico atto italico, nel 2013 venne approvato dapprima il decreto legge n. 93, quasi ci fosse una "emergenza" e non una questione di natura sistemica e strutturale, poi la legge 119/13, che ha incidenza, con le successive modifiche, sia sul diritto penale che sul diritto civile. Ad esempio, la nuova normativa sancisce che la sussistenza di vincoli affettivi tra agente della violenza e vittima è una aggravante, così come è una aggravante la commissione della violenza in presenza di un minore (violenza assistita). Nell'ambito della violenza di genere rientrano peraltro numerosi reati diversi dal femminicidio, quali i maltrattamenti familiari, lo *stalking*, le percosse e le lesioni, che riguardano milioni di donne e la cui origine è multifattoriale, poiché su di essa incidono fattori culturali, sociali, di vittimologia e altri ancora (e possiamo anticipare che, contrariamente ai luoghi comuni circolanti, non è dimostrato un rapporto diretto od esclusivo tra psicopatologia e violenza sessuale). È interessante richiamare qui i risultati di una ricerca PRIN-MIUR condotta tra il 2015 e il 2017, la quale ha mostrato come in quel periodo vi siano stati circa 400 femminicidi, con però circa 550 persone morte dal momento che a volte vengono uccisi dei bambini e nel 20% dei casi l'omicida si suicida (bastino gli esempi recenti, limitatamente alla Puglia, di Villa Castelli il

primo settembre 2022, e di Cassano delle Murge il 16 novembre 2022). Tali dati ci spingono a focalizzare almeno altre tre gravi questioni ineludibili: a) non vanno lasciati soli i superstiti; dal 2003 al 2018 oltre duemila bambini sono rimasti orfani di madre o di entrambi i genitori e spesso non vi è stato per loro un adeguato sostegno psicologico; b) occorre diffondere la possibilità, per ora molto limitata, di percorsi rieducativi/riabilitativi per gli autori di violenza su donne (sia per prevenire suicidi e recidive, sia per approfondire le conoscenze sulle dinamiche delle violenze sulle donne; c) va rafforzata la corretta formazione degli operatori dell'informazione, dal momento che il racconto dei *mass media* (come riportato dall'indagine) spesso privilegia eccessivamente, se non morbosamente, i casi che si presentano con aspetti di mistero o di "giallo" oppure nei quali c'è scabrosità o pathos tragico; di converso, ad esempio, se la vittima di femminicidio è una persona anziana, e si tratta di oltre il 30% dei casi, le notizie sono scarse e l'etichetta più frequente è quella di dramma della solitudine.

### 5. Un lungo cammino ancora da percorrere

Va notato che purtroppo in Italia, al di là di periodiche fiammate giornalistiche e di altisonanti impegni politici, non si vede all'orizzonte quell'impegno corale, sistematico e continuo che è necessario per perseguire davvero l'eradicazione o almeno la forte riduzione della violenza sulle donne. Ma il quadro è grave ovunque nel mondo.

L'Agenda ONU 2015-2030 ha dedicato, tra i 17 obiettivi di sviluppo sostenibile, l'obiettivo numero 5 al "raggiungimento dell'uguaglianza di genere e ampliamento del potere di tutte le donne e ragazze". All'interno di questo obiettivo generale vi è il *target* 5.2., che consiste nella "eliminazione di tutte le forme di violenza contro le donne e le ragazze negli ambiti pubblici e privati, incluso il traffico e lo sfruttamento sessuale e di altro tipo".

Questo *target* si articola in due indicatori, dati dalla percentuale di donne e ragazze dai 15 anni in su soggette a violenza fisica, sessuale e psicologica da un partner intimo o da un estraneo negli ultimi 12 mesi. Ad oggi il raggiungimento di questo *target* è molto lontano in tutto il mondo ed i governi non sono in linea con l'impegno necessario, come emerge da una recente ricerca pubblicata a febbraio 2022 dalla prestigiosa rivista medica inglese *The Lancet*.



Tale indagine ha utilizzato il *Database* globale dell'OMS sulla prevalenza della violenza contro le donne, che copre ormai il 90% della popolazione femminile mondiale. Queste nuove stime indicano che prima dell'epidemia di COVID 19 il 27% delle donne di età compresa tra 15 e 49 anni ha fatto esperienza nel corso della sua vita di una violenza fisica e/o sessuale ad opera di un partner intimo, dunque più di una donna su quattro. Facendo riferimento al solo ultimo anno (2018), tale esperienza in ambito domestico avrebbe riguardato il 13% delle donne, vale a dire una donna su sette (cfr. grafico della immagine 4). E sono escluse le stime sulla violenza da non partner.

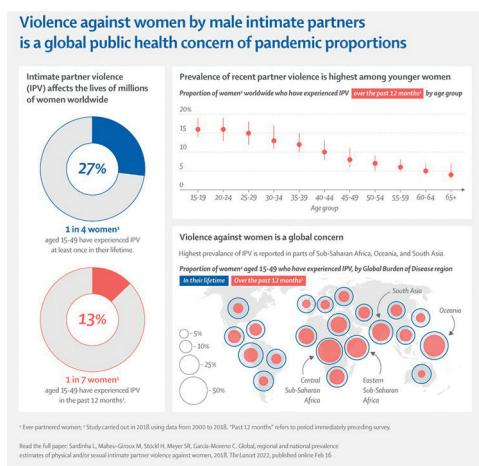


Figura 4 - I dati pubblicati a febbraio 2022 da *The Lancet*

Lo studio ha peraltro stimato solo le violenze fisiche e sessuali, mentre resta molto difficile stimare i danni conseguenti alle violenze psicologiche e comportamentali di cui parleremo nella seconda parte di questo lavoro. Un'ultima annotazione. Quest'anno si è tenuto a Cancùn, in Messico, il Forum della Iniziativa di ricerca sulla violenza contro le donne, un programma quinquennale congiunto WHO-UN Women le cui attività hanno consentito di raccogliere una notevole messe di dati dalla grande maggioranza degli Stati del mondo e di confrontarli tra loro. Il messaggio fondamentale, valido anche per l'Italia, è che le conoscenze ormai disponibili costituiscono uno strumento potente per la prevenzione della violenza sessuale e che pertanto occorre sistematizzare la raccolta dei dati, migliorarne l'analisi, diffonderne capillarmente i risultati (un po' come cerca di fare timidamente questa rubrica) e passare all'azione in vari ambiti di vita.

## Riferimenti bibliografici

1. Consiglio d'Europa, *La Convenzione di Istanbul. Un potente strumento per porre fine alla violenza di genere*, Strasburgo, 2019.
2. Gazzetta Ufficiale del Regno d'Italia, *Approvazione del testo definitivo del Codice Penale*, n. 251, 1930.
3. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Norme contro la violenza sessuale*, Legge n.66/1996, Serie generale n. 42, 1996.
4. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, *Legge 15 ottobre 2013, n. 119 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 14 agosto 2013, n. 93, recante disposizioni urgenti in materia di sicurezza e per il contrasto della violenza di genere, nonché in tema di protezione civile e di commissariamento delle province*, n. 242/2013.
5. Lagarde, M, *Los cautiverios de las mujeres. Madresposas, monjas, putas, presas y locas*. Coordinación General de Estudios de Posgrado, UNAM, México, 1993.
6. Lalli P, Capelli C, Zingone M, *Raccontare il femminicidio: cronaca, tribunali, politiche*, Blue paper a finalità divulgativa della ricerca PRIN-Miur 2015 «Rappresentazioni sociali della violenza sulle donne: il caso del femminicidio in Italia», 2022 (download open access).
7. Merli A, *Violenza di genere e femminicidio*, in *Diritto penale contemporaneo*, 1/2015.
8. Russel, DEH, Radford J, *Femicide: The Politics of Woman Killing*, New York, 1992.
9. The Lancet, *Global, regional, and national prevalence estimates of physical or sexual, or both, intimate partner violence against women in 2018*, 16-Feb-2022.
10. UN 2030 Agenda for Sustainable Development includes 17 goals. Goal 5.2 relates to the eradication of violence against women. <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/indicators-list/>.
11. Vargas Llosa M, *La festa del caprone*, Einaudi, 2000.
12. Who, *World report on violence and health*, Geneva, 2002.
13. Who, *Preventing violence. A guide to implementing the recommendations of the World report on violence and health*, Geneva, 2004.
14. Who, *Preventing intimate partner and sexual violence against women: taking action and generating evidence*, Geneva, 2010.
15. Who, *Global and regional estimates of violence against women: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence*, Geneva, 2013.

## La lista di Osler

a cura di Simona Giardina\*

### Strumentalità del corpo umano e tecnologia: scenari inquietanti della letteratura

Kazuo Ishiguro, *Non lasciarmi*. Torino, Einaudi, 2006.

“In fondo di questo si occupa il mio lavoro. Una persona che scrive in silenzio in una stanza cercando di entrare in contatto con un'altra persona, che in un'altra stanza, più o meno silenziosa, legge. Una storia può divertire, insegnare qualcosa, a volte sostenere un punto di vista. Ma per me è fondamentale che trasmetta sensazioni. Che faccia appello a ciò che, come esseri umani, condividiamo al di là di confini e divergenze. Grandi e splendide industrie si ergono intorno alle storie: editoria, cinema, televisione, teatro. Ma alla fine tutto si risolve in una persona che dice a un'altra: Questo è ciò che sento io. Riesci a capire quello che dico? È lo stesso anche per te?»<sup>1</sup>. Un libro prima di tutto *si sente*. La scrittura non è autoreferenziale ma è condivisione, è connessione con l'altro (il lettore), è emozione, è ricerca di comprensione. Le riflessioni sopra riportate sono dello scrittore britannico, di origine giapponese, Kazuo Ishiguro, premio Nobel per la letteratura nel 2017 per «i suoi romanzi dalla grande forza emotiva in cui ha svelato l'abisso del nostro illusorio senso di connessione con il mondo». Mai come in questo libro il lettore si immergerà nel mondo emotivo dei personaggi, nella forza emotiva della scrittura.

La storia si svolge in Inghilterra in un collegio, Hailsham ed ha per protagonisti tre ragazzi, Kathy, Tommy e Ruth che non hanno genitori, ma non sono neppure orfani e crescono insieme ai compagni, accuditi da un gruppo di tutori che si occupano della loro educazione. Chi sono questi ragazzi? Cosa si cela dietro le loro vite? Cosa nascondono i loro insegnanti? L'autore ci introduce lentamente in questo tema elaborando una sorta di *climax* narrativo che contribuisce ad una progressiva intensificazione di

senso e di forza persuasiva. L'intento è molto efficace. È, questo, un libro che si “sente” e che graffia l'anima. Ciò che rimane nel non detto è ciò che fa più paura. Molto abilmente l'autore comunica il sogno biotecnologico dell'uomo di liberare la vita dai propri limiti ma non solo. Il romanzo è molto di più: è una meditazione sulla morte, sulla fragilità della vita, sull'amore, sull'adolescenza. Il tema emerge attraverso i sentimenti, i vissuti, le speranze, le aspettative e le paure dei protagonisti nati per uno scopo ben preciso: essere cloni e finire il proprio ciclo vitale donando gli organi fino ad esaurimento vitale. La loro vita è stata etero-determinata e dunque privata della possibilità di autodeterminarsi. All'inizio i tre ragazzi non sanno esattamente chi sono e da dove provengono; non sanno quale sarà il loro destino, lo scopriranno molto tempo dopo, quando saranno pronti a donare una parte di sé per un altro. I tre ragazzi sono proiettati in un'anti-utopia dove la quotidianità della vita non è scontata e dove ogni minuto in più è un dono insperato. La prospettiva da cui Ishiguro ci svela la realtà della clonazione è quella della prima persona e, dunque, della sofferenza dei donatori. Il suo interesse è quello di vedere le conseguenze emotive dello sviluppo tecnologico. La voce narrante è quella di Kathy che, dopo gli anni trascorsi ad Hailsham, è divenuta una delle migliori assistenti di donatori, ossia colei che da vicino segue il destino di questi cloni<sup>2</sup>. Ishiguro ci fa entrare nei pensieri, nei sogni, nelle attese di questi sventurati esseri, nella loro angosciosa, abissale, sofferta interiorità. I cloni conosceranno il loro destino solo nell'età adulta anche se si sono sempre sentiti diversi dagli altri. Una diversità che incute terrore nelle persone normali, in particolare in Madame, responsabile del collegio, che li tiene a distanza come se fossero repellenti, come se potessero contaminarla: “Madame aveva paura di noi... aveva paura di noi nello stesso modo in cui qualcuno potrebbe aver paura dei ragni. A questo non eravamo preparate. Non ci aveva mai sfiorate l'idea di domandarci come ci saremmo sentite noi, a essere viste in quel modo, come dei ragni...”<sup>3</sup>. I cloni rappresentano ciò che il potere della scienza è in grado di perseguire ma allo stesso tempo ansia e inquietudine, senso di vertigine verso ciò che sfida le leggi della natura. Negli occhi di Madame i cloni

\* Ricercatrice e docente in Storia della Medicina, Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Università Cattolica del S.C., Roma.

<sup>1</sup> Ishiguro K., *La mia sera del ventesimo secolo e altre storie*. Torino, Einaudi.

<sup>2</sup> Esaurito il compito di assistente, anche lei diventerà un donatore.

<sup>3</sup> Ishiguro K., *Non lasciarmi*. Torino: Einaudi; 2006: 41.

scorgono ciò che essi rappresentano: “è come passare davanti a uno specchio davanti al quale sei passata ogni giorno della tua vita e che all'improvviso riflette qualcosa d'altro, qualcosa di strano e inquietante”<sup>4</sup>. Il corpo, minato nella sua integrità, reca con sé i segni, quasi stimate, di questa nascita diversa.

Il diritto all'autodeterminazione viene negato ai cloni perché la loro vita è stata etero-determinata, come spiega Miss Lucy, una delle insegnanti del collegio: “Le vostre vite sono state già programmate. Diventerete adulti, poi, prima di invecchiare, ancor prima di diventare persone di mezza età, comincerete a donare i vostri organi vitali. Ecco per che cosa siete stati creati... Siete stati portati in questo mondo con uno scopo preciso, e il vostro futuro, il futuro di ognuno di voi, è già stato deciso”<sup>5</sup>. L'autodeterminazione viene negata anche sulla base di una presunta inferiorità dei cloni rispetto agli esseri umani: “... nel momento in cui la gente ha preso a interessarsi degli... studenti... cercavano di convincersi che non eravate veramente come noi. Che eravate inferiori agli esseri umani e che quindi non contavate nulla”<sup>6</sup>, spiega una delle insegnanti a Kathy. I loro corpi sono solo contenitori di organi, cosa tra le cose, “oggetti indistinti in una provetta per i test”<sup>7</sup>. Il corpo si assolutizza, diviene unico principio di identità. Per ottenere questo, però, deve negarsi come leib (corpo vissuto) poiché deve oggettivarsi e diventare mero *körper* (corpo-oggetto)<sup>8</sup>. In questo senso i donatori non hanno diritto ai sogni: non hanno un futuro perché la loro vita è stata concepita nella sola modalità della funzionalità: essere per qualcuno. Non solo il corpo ma anche la mente viene manipolata. È Kathy a spiegare in che modo le informazioni (parziali) che i tutori davano loro agivano subdolamente sui loro pensieri: “... esse agivano su di noi a un certo livello, tanto da penetrare ben presto nelle nostre menti, senza che noi ci preoccupassimo di esaminarle con cura”<sup>9</sup>. Il fine delle loro vite sarà pienamente realizzato quanto più a lungo i loro corpi

resisteranno alle donazioni: “Un donatore ‘alla sua quarta’... veniva trattato con particolare rispetto”<sup>10</sup>. La quarta donazione è anche la più rischiosa perché potrebbe essere l'ultima. A questo punto in genere il donatore, come una macchina in cui gli ingranaggi non funzionano più, “viene spento”<sup>11</sup>, il ciclo completato. L'uomo diviene dunque un'entità accidentale, scomponibile. Nel testo compare l'idea del corpo dei cloni che “si apre come una cerniera”<sup>12</sup> da cui escono gli organi da donare: “Il concetto era che quando fosse arrivato il momento, non avremmo dovuto far altro che staccarci quel pezzo facendolo semplicemente scivolare fuori, fosse un rene o altro, e offrirlo a qualcuno”<sup>13</sup>. Il corpo viene separato dalla coscienza, dall'anima e viene smembrato anche in se stesso: un ingranaggio i cui pezzi sono scomponibili. Nell'orizzonte tecnologico descritto da Ishiguro la corporeità è smembrata, scomposta. In questo senso una delle parti più commoventi del libro è il momento in cui uno di loro avrà il desiderio di cercare il suo doppio che rappresenta la ricerca di se stessi: “dal momento che ognuno di noi, a un certo punto, era stato copiato da una persona comune, per ciascuno di noi doveva esserci, da qualche parte là fuori, un modello che continuava a condurre la sua vita. Questo significava... che esisteva la possibilità di imbattersi nella persona su cui si era stati modellati. Ecco perché, quando ci trovavamo nel mondo fuori... si era sempre alla ricerca di “possibili” – persone che erano servite come modelli per noi e i nostri amici”<sup>14</sup>. L'incontro con i “possibili” rappresenta la possibilità di recuperare l'identità, “di percepire qualcosa di ciò che si era veramente e, forse, intravedere qualcosa di ciò che la vita teneva in serbo per noi”<sup>15</sup>, afferma Kathy. Il volto dei possibili è radice di senso, sorgente di significazione, specchio di ciò che i cloni sono veramente. Il clone si sente uno straniero, volto ad incontrare se stesso nello sguardo dell'altro. L'altro rappresenta il perduto mondo della vita. La domanda sottesa a tutta la narrazione è se i cloni siano persone come tutte le altre, se provino dei sentimenti, se abbiano un'anima, se è giustificata la disponibilità dei loro corpi.

<sup>4</sup> *Ibid.*, p. 42.

<sup>5</sup> *Ibid.*, p. 87.

<sup>6</sup> *Ibid.*, pp. 266-267.

<sup>7</sup> *Ibid.*, p. 265.

<sup>8</sup> Filipponio A., *Il corpo: principio di identità. Un'introduzione*, in D'Agostino F. (a cura di), *Il corpo de-formato. Nuovi percorsi dell'identità personale*, Giuffrè editore, Milano, 2002: 99.

<sup>9</sup> Ishiguro, *Non lasciarmi*, p. 88.

<sup>10</sup> *Ibid.*, p. 282.

<sup>11</sup> *Ibid.*, p. 283.

<sup>12</sup> *Ibid.*, p. 93.

<sup>13</sup> *Ibid.*, p. 93.

<sup>14</sup> *Ibid.*, p. 144.

<sup>15</sup> *Ibid.*, p. 145.



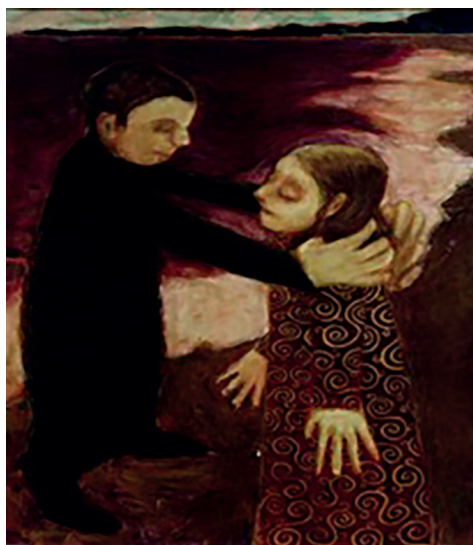
In un colloquio chiarificatore con Madame, Kathy e Tommy, innamoratisi l'uno dell'altra, vengono a conoscenza che Hailsham era stato un esperimento per verificare proprio la loro umanità. La risposta è nei versi di una canzone che dà il titolo al romanzo: "Never let me go" di Judy Bridgewater<sup>16</sup> che capita per caso nelle mani di Kathy ancora bambina e che nel racconto ritorna come immagine metaforica del desiderio impossibile di essere amati e di amare. I due ragazzi sperano che il loro amore convinca Madame ad un rinvio delle donazioni ma rimangono fortemente delusi: il loro destino è segnato. Questa drammatica condizione viene percepita da Madame: "Ho visto un nuovo mondo che si avvicinava a grandi passi. Più scientifico, più efficiente, certo. Più cure per le vecchie malattie. Splendido. E tuttavia un mondo duro, crudele"<sup>17</sup>, perché in nome di una disponibilità assoluta del corpo è disposto a sacrificare la vita umana, la sua dignità: "Ho visto una ragazzina, con gli occhi chiusi, stringere al petto il vecchio mondo gentile, quello che nel suo cuore sapeva che non sarebbe durato per sempre, e lei lo teneva tra le braccia e implorava, che non la abbandonasse. Ecco ciò che ho visto..."<sup>18</sup>, confessa Madame a Kathy, dicendole di averla osservata mentre ballava sulle note di "Never let me go", quando era ancora una bambina. Madame ora è consapevole che i cloni sono "povere creature"<sup>18</sup>, sole. In quest'immagine è racchiuso il senso ed il significato più veri del corpo: esso non può essere solo strumento, ma un profilo fondante il nostro essere: il corpo è relazione, mediazione, accoglienza dell'altro, il corpo soffre, ama, spera. La canzone, che dà il titolo al romanzo, racchiude il desiderio innato in ogni creatura umana di essere con l'altro, di condividere emozioni e sentimenti. È nella relazione che si attua un esistere autentico. Si delinea un nuovo paradigma antropologico, tipico della post-modernità, che guarda alla qualità della vita come valore assoluto, da perseguire anche a danno di altri. La tensione drammatica scaturisce dai sentimenti contraddittori che la tecnica, quando è svincolata dal senso del limite, può suscitare: forte attrazione per ciò che possiamo fare, ansia e turbamento per le sue conseguenze<sup>19</sup>. Una storia, dunque, che focalizza prima

<sup>16</sup> La cantante è immaginaria.

<sup>17</sup> *Ibid.*, p. 276.

<sup>18</sup> *Ibid.*, p. 276.

<sup>19</sup> Szé L., *Il sogno biotecnologico*. Milano: Mondadori; 2002.



L. Shelley, *Empathy*

di tutto una ricerca dell'essere nell'attualità di uno straziato umanesimo, che trasmette l'inquietudine per le scelte estreme sulla vita e la volontà forte di un auspicato rinnovamento morale. In questo senso possiamo parlare della letteratura come coscienza critica della civiltà tecnologica, che ci fa intravedere, mediante la finzione, scenari e mondi dai quali ci vuole mettere in guardia. Primo Levi le chiamava le "catastrofi condizionali" che, in quanto tali, si possono ancora evitare. La letteratura è un modo di resistere alle avversità, di protestare, di ribellarsi, di scappare dall'intollerabile. "La letteratura è una rappresentazione fallace della vita che, tuttavia, ci aiuta a capirla meglio, a orientarci in quel labirinto in cui nasciamo, viviamo e moriamo. ... Grazie ad essa riusciamo a decifrare, per lo meno parzialmente, qual geroglifico che è l'esistenza per la maggior parte degli esseri umani, soprattutto per noi che coltiviamo più dubbi che certezze ..."<sup>20</sup>.

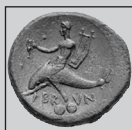
"Ci sono cose che solo la letteratura può dare con i suoi mezzi specifici", scriveva Italo Calvino nelle sue *Lezioni Americane*. Sicuramente, una di quelle cose è l'empatia, ovvero "ciò che rende umano un essere umano: la capacità di uscire da se stessi e trasformarsi in un altro"<sup>21</sup>.

<sup>20</sup> Vargas Llosa M., *Elogio della lettura e della finzione*. Torino, Einaudi; 2011.

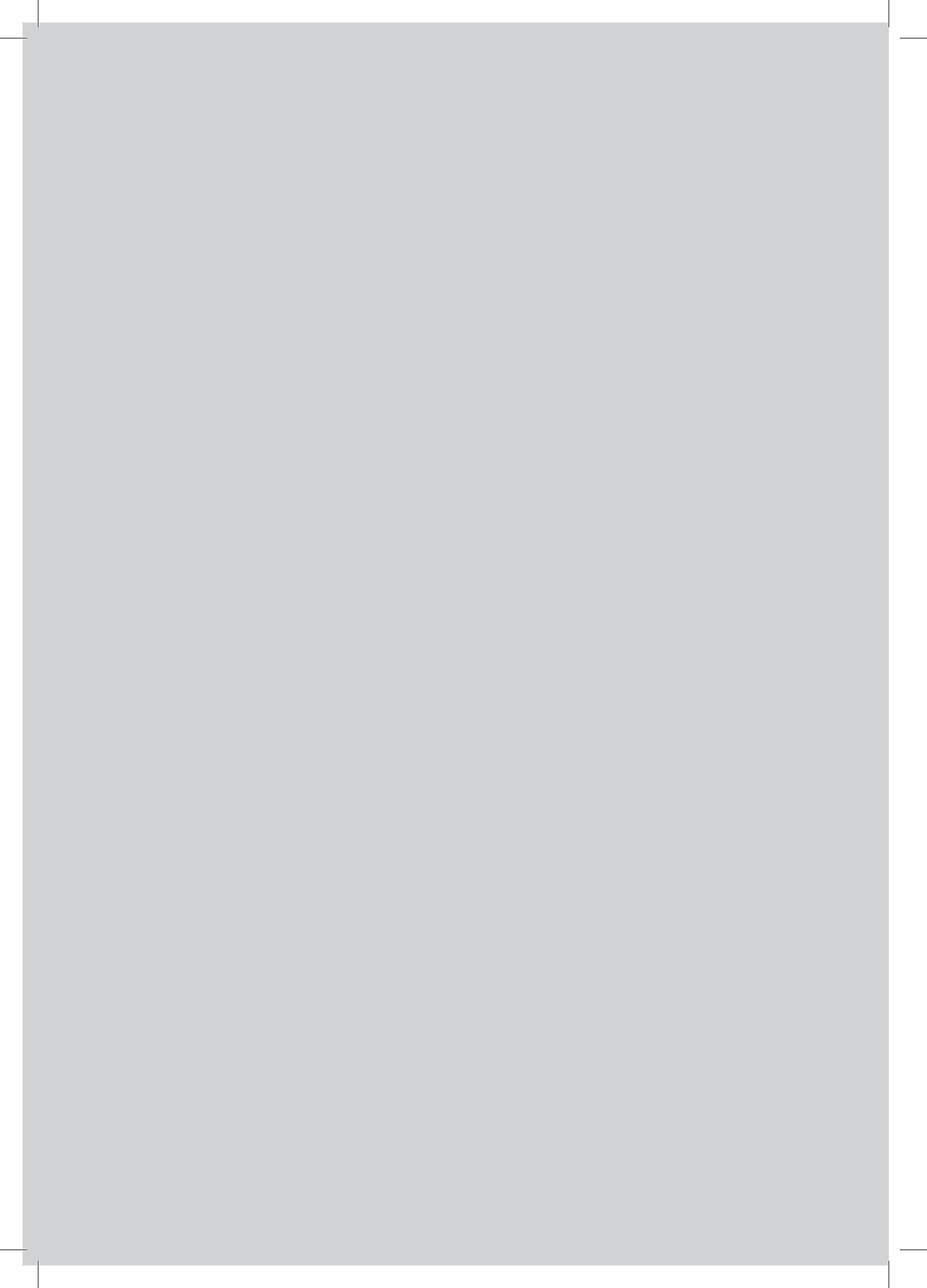
<sup>21</sup> *Ibid.*



B  
M



*note  
scientifiche  
degli iscritti*



## Review

### The role of PET/CT in connective tissue disorders: systemic sclerosis, Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus

Andrea Guarneri<sup>1</sup>, Elisabetta Perrone<sup>2</sup>, Silvia L. Bosello<sup>3</sup>, Maria A. D'Agostino<sup>3</sup>, Lucia Leccisotti<sup>1,2</sup>

*Q J Nucl Med Mol Imaging* 2022;66:194-205  
DOI: 10.23736/S1824-4785.22.03463-X

#### Il ruolo della PET/CT nelle patologie del connettivo di sclerosi sistemica sindrome di Sjögren e lupus eritematoso sistemico

##### Riassunto

Le malattie autoimmuni del tessuto connettivo rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie a carattere sistemico e andamento cronico, sostenute da una produzione aberrante di autoanticorpi e mediate da cellule B e T. Diversi organi e tessuti possono essere coinvolti, in particolare la cute, i muscoli, i tendini e i legamenti, la cartilagine, i vasi, i polmoni, i reni e il cuore. Al fine di prevenire danni tissutali irreversibili, i clinici sono alla ricerca di tecniche di *imaging* in grado di porre una diagnosi precoce, impostare rapidamente un trattamento, monitorare l'andamento della malattia ed essere in grado di modificare le terapie nei pazienti non-responders. Tecniche di *imaging* ormai consolidate in ambito reumatologico includono l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (MR). Le linee guida in ambito reumatologico non prevedono ad oggi l'utilizzo della

tomografia ad emissione di positroni (PET/TC) nella gestione routinaria di tali patologie. In questo studio sono state valutate le possibilità diagnostiche offerte da tale metodica, che sfrutta il fluoro-desossi-glucosio marcato con fluoro radioattivo (18F-FDG) somministrato per via endovenosa, ossia un analogo del glucosio in grado di identificare siti di infiammazione sulla base dell'attività glicolitica delle cellule coinvolte, la vasodilatazione, l'aumentata permeabilità vascolare e la presenza di fibroblasti che caratterizza i siti di flogosi. In particolare, la PET/TC con 18F-FDG può essere impiegata in tale contesto con diversi scopi: diagnosi; valutazione dell'attività, estensione e gravità della malattia; guida alla biopsia di reperti focali maggiormente attivi; diagnosi di complicanze (ad esempio insorgenza di tumori, come i linfomi); monitoraggio della risposta al trattamento. La *review* ha l'obiettivo di fornire una visione generale del valore che la PET/TC con 18F-FDG può avere sul piano clinico nella gestione dei pazienti con sclerosi sistemica, sindrome di Sjögren e lupus eritematoso sistemico.

Nell'ambito della sclerosi sistemica (M:F = 1:3, incidenza 0.4-2/100.000), risulta importante valutare il coinvolgimento polmonare che si manifesta nel 70-80% dei pazienti sotto forma di interstiziopatia con un tasso di mortalità pari al 40% a 10 anni dalla diagnosi. Benché la diagnosi di patologia interstiziale polmonare sia fondata sui caratteristici reperti della TC del torace ad alta risoluzione, si è visto che l'*uptake* polmonare di 18F-FDG nei pazienti con interstiziopatia risulta maggiore rispetto ai soggetti con sclerosi sistemica senza coinvolgimento polmonare, sostenendo l'ipotesi che sia l'infiammazione che la fibrosi siano processi metabolicamente attivi. Inoltre, il 15-35% dei pazienti mostra un coinvolgimento cardiaco (miocardite, fibrosi miocardica, anomalie del sistema di conduzione, patologia delle arterie coronarie o del pericardio), con un tasso di mortalità pari a circa il 27%. Anche in questo caso, l'*uptake* di 18F-FDG nei pazienti con interessamento cardiaco risulta maggiore rispetto ai pazienti con sclerosi sistemica senza coinvolgimento cardiovascolare; per di più, la PET/MR cardiaca offre il vantaggio di unire insieme l'alta risoluzione spaziale della risonanza magnetica con gli aspetti funzionali della PET. Infine, la PET/TC con 18F-FDG può essere impiegata per valutare i pazienti con autoanticorpi per la RNA-polimerasi-III, a cui sembra associato un maggior rischio di cance-

<sup>1</sup> Unit of Nuclear Medicine, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Oncology and Hematology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy.

<sup>2</sup> Section of Nuclear Medicine, Department of Radiological Sciences and Hematology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

<sup>3</sup> Unit of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

rogenesi (3-11% dei pazienti; più frequentemente tumore mammario, polmonare, esofageo e disordini linfoproliferativi).

La sindrome di Sjögren si manifesta prevalentemente nelle donne adulte e può essere idiopatica o associata ad altre malattie autoimmuni (come l'artrite reumatoide o il lupus eritematoso sistemico). La PET/TC con 18F-FDG aiuta a diagnosticare l'infiammazione delle ghiandole salivari, le sinoviti, le interstiziopatie polmonari e le linfadenopatie loco-regionali e sistemiche, guidando la biopsia di linfonodi metabolicamente attivi e dunque sospetti. Infatti, la prevalenza di tumori ematologici nei pazienti con sindrome di Sjögren è pari a circa il 5% (vs il 2% della popolazione generale) e tale complicità influenza la prognosi, con un aumento del tasso di mortalità da due a otto volte.

Il lupus eritematoso sistemico mostra un'incidenza maggiore nelle donne e nei paesi del Nord America. I linfociti T del sangue periferico dei pazienti che ne sono affetti spesso mostrano segni di attivazione e clinicamente ciò si manifesta con linfadenopatie sistemiche. La PET/TC con 18F-FDG è in grado di mostrare un aumentato *uptake* del tracciante metabolico in sede linfonodale, soprattutto del distretto cervicale. Inoltre, poiché anche il lupus eritematoso sistemico è associato ad un aumentato rischio di sviluppare disordini linfoproliferativi, la PET/CT con 18F-FDG aiuta a guidare la scelta del linfonodo metabolicamente più attivo da sottoporre a biopsia, lo *staging* della neoplasia e la valutazione della risposta al trattamento. Il lupus eritematoso sistemico può manifestarsi con sintomi neuropsichiatrici (cefalea, ictus, psicosi, meningite asettica, sindrome demielinizzante, cerebrita, neuropatia, epilessia) probabilmente a seguito di fenomeni vasculitici dei vasi di medio e piccolo calibro e per la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi. La PET/TC con 18F-FDG può essere utile in pazienti con sintomi neuropsichiatrici in cui la risonanza magnetica cerebrale non mostra alterazioni strutturali, identificando aree di ipometabolismo cerebrale. Tale metodica si è dimostrata utile anche per studiare i pazienti con ipertensione polmonare e con disturbi cardiovascolari, fra cui la miocardite lupica che mostra un tasso di mortalità pari a circa il 10%, in cui il *gold standard* diagnostico rappresentato dalla biopsia miocardica non sempre può essere eseguito per via dell'invasività della procedura e della limitatezza del campione tissutale.

Sono sicuramente necessari ulteriori studi con protocolli d'acquisizione di immagini standardizzati al fine di includere la PET/TC con 18F-FDG nel work-up diagnostico dei pazienti affetti da malattie autoimmuni del tessuto connettivo. I ricercatori, inoltre, puntano ad identificare nuovi radiofarmaci PET che siano in grado di predire, già ad una valutazione basale, i pazienti che risponderanno meglio alle terapie (ad esempio, l'amminoacido metionina marcato con carbonio radioattivo).

### Key words

Positron emission tomography computed tomography; Fluorodeoxyglucose F18; Scleroderma, systemic; Sjögren's syndrome; Lupus erythematosus, systemic.

### Introduction

Autoimmune connective tissue diseases (AC TDs) represent a heterogeneous group of immunologically mediated inflammatory disorders that can affect skin, fat, muscles, joints, tendons, ligaments, bone, cartilage, blood vessels and internal organs, especially lung, kidney, and heart. They most often have a chronic course and debilitating features. AC TDs include systemic sclerosis (SSc), Sjögren's syndrome (SS) and systemic lupus erythematosus (SLE). They are characterized by autoantibody production and other immune-mediated dysfunctions, mainly disorders of T-cell and B-cell functions<sup>1,2</sup>. The clinical outcome generally consists of tissue damage after an asymptomatic prodromal period, depending on different degrees of organ destruction mediated by activated lymphocytes, plasma cells, macrophages, cytokines and auto-antibodies<sup>2</sup>. Clinicians are particularly interested in obtaining an accurate and objective evaluation of the conditions of patients with ACTDs using medical imaging. To prevent irreversible tissue damage, ACTDs need to be promptly diagnosed and treated, thus requiring highly sensitive detection imaging techniques. Many imaging techniques can be used in patients with ACTDs, primarily including anatomical imaging modalities such as ultrasonography (US), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Among nuclear medicine techniques, Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) with 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose ([<sup>18</sup>F]FDG) is a non-invasive functional imaging technique with

an established role in oncology but also in the field of inflammatory diseases, such as large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica. Current rheumatology guidelines and recommendations do not include [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in the diagnostic work-up of ACTDs. However, the study of ACTDs needs a multidisciplinary approach where different diagnostic tools, including nuclear medicine techniques, could be used at different stages of the disease. [<sup>18</sup>F]FDG is an analogue of glucose, it is transported across cell membranes by via glucose transporters (GLU Ts) and is enzymatically phosphorylated to FDG-6-phosphate which cannot further undergo glycolysis and becomes metabolically trapped intracellularly, in contrast to glucose-6-phosphate<sup>3</sup>. According to literature, it seems that the ability of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT to identify sites of inflammation is related to the glycolytic activity of the cells involved in the inflammatory process<sup>4-10</sup>. Myeloid cells (granulocytes and monocytes/macrophages) express high levels of GLU Ts (especially GLUT1 and GLUT3) and hexokinase type II activity, stimulated by cytokines and hypoxia. Hyperaemia and increased vascular permeability also increase the delivery of [<sup>18</sup>F]FDG to inflamed tissues, while cytokines mediate the upregulation of glycolytic processes within these inflammatory cells<sup>4</sup>. Enhanced glucose consumption and subsequent [<sup>18</sup>F]FDG uptake can also be the result of proliferating fibroblasts and/or stress reaction of the affected cells in response to cell damage, the latter known as metabolic flare<sup>11</sup>. PET/CT could potentially be useful in the management of ACTDs for several purposes such as to guide for biopsy and diagnosis, the assessment of disease activity, extent and severity, the detection of complications and the monitoring of response to treatment. In particular, the whole body assessment by PET/CT may be useful for the simultaneous detection of increased [<sup>18</sup>F]FDG uptake in several tissues/organs such as salivary glands, lungs, lymph nodes, bone marrow, spleen, and joints. However, it should be acknowledged that differentiation of these benign rheumatologic conditions from lymphoproliferative diseases is sometimes difficult. In such cases, [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT may provide useful information for determining the appropriate biopsy sites. In general, [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT images need to be analysed taking into consideration the non-specific nature of [<sup>18</sup>F]FDG uptake and the limited spatial resolution of PET/CT scanner which does not allow a com-

prehensive assessment of the systemic involvement typical of many AC TDs. Neuropathies, cutaneous vasculitis, skin abnormalities, small peripheral joints and renal involvement cannot be accurately assessed by [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT. In addition, the lack of standardized criteria and guidelines for [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT imaging (*e.g.* scanner settings, image analysis, scoring methods, ...) in the field of rheumatology diseases causes heterogeneities among nuclear medicine physician interpretations and difficulties in comparing literature data. In the future, the concomitant development of PET/CT scanners with better spatial resolution, of more specific radiopharmaceuticals for inflammation as well as a larger use of PET/MRI, which provides higher soft tissue contrast and less radiation burden, will probably lead to improvements in disease activity assessment and monitoring of response to treatment in patients with ACTDs. This review aims to provide an overview of the current clinical value of PET/CT in patients with ACTDs such as SSc, SS and SLE. In particular, we describe the role of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in assessing disease activity, extent and severity at diagnosis, the usefulness in guiding biopsy when there is a suspicion of malignancy and the potential applications in monitoring the response to treatment.

### Systemic sclerosis

Systemic sclerosis (SSc) is a rare immune-mediated disease characterized by diffuse fibrosis of the skin and internal organs, small vessels vasculopathy and immune deregulation<sup>12</sup>. It prevalently affects women with a ratio of 3/1 and an incidence varying from 0.4 to 2/100000<sup>13</sup>. It is characterized by high mortality, especially in patients affected by the diffuse cutaneous form<sup>14</sup>. The etiopathogenesis of SSc is complex and still not fully understood. To date, it is described as a progressive self-amplifying process, starting with a microvascular and endothelial damage promoting autoimmune response and inflammation, which finally results in diffuse fibrosis<sup>15</sup>. The clinical presentation of SSc can be heterogeneous, although Raynaud's phenomenon and gastro-esophageal reflux are the principal manifestations of the disease<sup>16, 17</sup>. Other clinical features of SSc are represented by inflammatory skin disease, puffy and swollen fingers, musculoskeletal inflammation, or constitutional symptoms such as fatigue<sup>12</sup>. The diagnosis is based on clinical background referring to the 2013 American College of

Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR /EULAR) guidelines and on autoantibody profile<sup>18,19</sup>. The classification of SSc is based upon cutaneous involvement and comprehends the diffuse cutaneous SSc and the limited cutaneous SSc<sup>20</sup>. The diffuse form of SSc is characterized by proximal skin thickening and itching as early features. Musculoskeletal pain, trigeminal or glossopharyngeal neuralgia, lower limb swelling, or fatigue associated with loss of weight and reduced appetite can be present. In the limited cutaneous form, the skin thickening is limited to the distal limbs, to the elbows or knees, with or without face and neck involvement<sup>17</sup>. Differential diagnosis can be challenging and needs considerations about other infiltrative-skin conditions such as scleroderma-like diseases and other causes of Raynaud's phenomenon including the primary form. It is important to keep in mind that immune-mediated rheumatic diseases tend to overlap and about 20% of SSc patients show clinical features in common with other connective tissue diseases<sup>17</sup>. As a systemic disease, SSc patients can develop multi-organ involvement. The principal complications of SSc are digital vasculopathy, gastrointestinal complications, lung fibrosis, pulmonary arterial hypertension, cardiac involvement, scleroderma renal crisis, digital contractures, calcinosis, and acro-osteolysis. SSc can also affect musculoskeletal system together with internal organs. The principal manifestations are arthralgia, inflammatory polyarthritis, tendon friction ribs, subcutaneous calcinosis, and small and large joint contractures<sup>21</sup>. Considering the wide spectrum of SSc manifestations, PET/CT could provide whole body metabolic information (Figure 1), potentially helping clinicians in the diagnostic work up of SSc patients as well as in treatment monitoring.

### Interstitial lung disease in SSc

Pulmonary involvement in the subset of interstitial lung disease (ILD) is quite common in SSc affecting 70-80% of patients with a mortality of 40% at 10 years from diagnosis<sup>22</sup>. The detection of early ILD relies on high resolution CT (HRCT) since spirometry is not sensitive and specific enough to identify the early onset of ILD. To date, the treatment of ILD consists of immunosuppressants recently implemented by biological and antifibrotic therapies<sup>23</sup>. To date, there is paucity of data regarding the diagnostic role of PET/CT in the assessment of lung

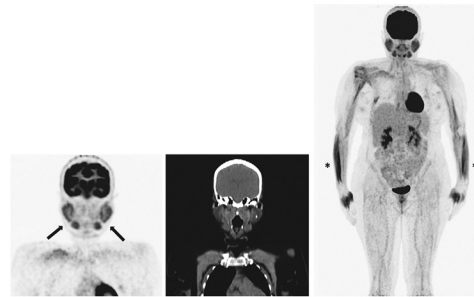


Figure 1. [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in a patient with systemic sclerosis. A 54 years old female patient with systemic sclerosis underwent [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT for the evaluation of the extent of the disease. Coronal PET and MIP PET show increased [<sup>18</sup>F]FDG uptake in both parotid and submandibular glands (arrow) and abnormal [<sup>18</sup>F]FDG uptake of the soft tissues in the distal upper limbs (\*)

disease in SSc patients. Peelen *et al.* retrospectively investigated the clinical value of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT for assessing ILD in 8 SSc patients compared with a reference group of 8 patients affected by SLE and 4 patients affected by SS without ILD<sup>24</sup>. This study proposed a semiquantitative method for the assessment of ILD in SSc patients with correction for regional variation of disease activity, inter-individual variabilities, and physiological cranio-caudal gradient. This method allowed to discriminate SSc-ILD patients from controls since [<sup>18</sup>F]FDG uptake was significantly higher in the dorso-basal lung regions of SSc-ILD patients, especially in correspondence of ground glass and reticular lesions at HRCT. Consequently, both inflammation and fibrosis need to be considered metabolically active processes. However, considered that in this study the mean disease duration was equal to 5 years, these results could be unrepresentative of the early stage of ILD. In addition, the lack of follow up data did not allow to assess the predictive value of this technique or the role in monitoring the response to treatment. Ledoult *et al.* addressed these issues in a retrospective study that assessed lung [<sup>18</sup>F]FDG uptake in 36 SSc patients in comparison with a control group of 89 oncological patients<sup>25</sup>. Lung involvement in SSc patients was evaluated on HRCT and ILD was considered as progressing according to the decline of the forced vital capacity, the worsening of respiratory symptoms and/or an increased extent of fibrosis on HRCT within the 2 years from PET/CT. The study showed significantly higher values of SUVmax in



the lungs of SSc patients with ILD than in those without ILD on HRCT and in patients with progressive ILD compared to stable ILD. In addition, abnormal lung [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake corresponded to HRCT abnormalities such as ground-glass opacities and reticulations. Consequently, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT detects metabolically active processes such as inflammation and fibrotic cell activation and therefore can be a useful diagnostic tool for differentiating active from inactive disease as well as in the prediction of pulmonary function outcome. This is crucial for treatment monitoring since only active disease has the best chance to respond to treatment.

### Cardiac involvement in SSc

SSc can affect the cardiac system with different pathological patterns. The heterogeneity of cardiac involvement in SSc can cause a delay in diagnosis leading to the occurrence of sudden cardiac death. Cardiac involvement includes myocardial inflammation and fibrosis, conduction system abnormalities, coronary artery disease, pericardial disease, and heart failure<sup>26</sup>. Cardiac manifestations are common in SSc patients with a prevalence of 15-35%, with 27% of mortality rate when there is cardiac involvement<sup>27</sup>. Regarding the assessment of myocardial involvement by [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT, a prospective study conducted by Besenyi *et al.* investigated the value of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT in the detection of myocardial inflammation in 16 SSc patients in comparison with a control group of 9 patients who underwent [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT for other diagnostic purposes without evidence of inflammatory or cardiac disease<sup>28</sup>. Patients were instructed to follow a specific preparation before the study to minimize physiologic myocardial [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake. The authors demonstrated that normalized SUV ratio was significantly higher in SSc patients compared to controls. Furthermore, they described the presence of myocardial inflammation, with either focal or diffuse uptake pattern, in SSc patients without clinical signs of cardiac involvement. Given the poor prognosis of clinically evident myocardial involvement in SSc patients, the early detection of myocardial inflammation is of great importance. However, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT is highly sensitive but nonspecific for detecting myocardial inflammation. Endomyocardial biopsy is still considered the gold standard for the diagnosis of myocarditis, although, given the intrinsic risks of a biopsy and the low

sensitivity it is not frequently performed<sup>29</sup>. Nevertheless, cardiac MRI is usually performed in clinical practice because of its high accuracy in identifying both left and right ventricular dysfunction and myocardial fibrosis<sup>30</sup>. Functional imaging with [ $^{18}\text{F}$ ]FDG can be a useful tool to diagnose and assess the efficacy of the treatment in patients with myocardial involvement. Furthermore, PET/MRI could be of great relevance in SSc patients for assessing cardiac inflammation and fibrosis through the high spatial resolution of MRI in soft tissues and the functional information provided by PET.

### Malignancy in SSc

An increased incidence of cancer in patients with SSc is well-established (1.5-5 times) and emerging data have demonstrated that patients with SSc and RNA polymerase III autoantibody have a significantly increased risk of cancer within a few years of disease onset<sup>31</sup>. Most common cancers are breast, lung, esophagus and lymphoproliferative disorders<sup>32,33</sup>. These malignancies have been observed in 3-11% of SSc patients, especially in those with diffuse cutaneous form and older age. In this scenario, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT could represent a very useful tool to assess disease activity and extent, for malignancy staging (Figure 2) and during follow-up. In particular, in patients with SSc-ILD, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT could be useful to evaluate the functional characteristics

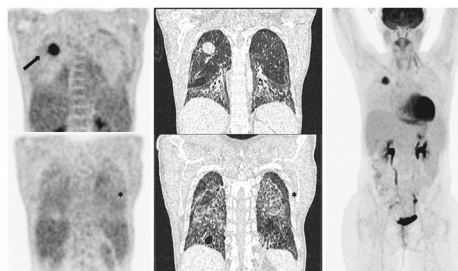


Figure 2. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT in a patient with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and concomitant lung cancer. A 45 years old female patient with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease underwent [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT for staging purposes after diagnosis of small cell lung cancer of the apical segment of the right upper lobe. Coronal PET and MIP PET show intense [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in the apical pulmonary nodule (arrow) and concomitant mild and diffuse [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in areas of pulmonary fibrosis at CT images (\*). No nodal or distant lesions with abnormal [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake

of lung nodules that are increasing their dimensions and to decide further invasive procedures, especially in patients with reduced lung function.

### Novel PET radiopharmaceuticals in SSc

The use of small molecules targeting fibroblast activation protein (FAP) as PET radiotracer is of growing interest in the field of non-malignant diseases<sup>34</sup>. FAFAP is a transmembrane type 2 serine protease that cleaves peptides after proline residues overexpressed in fibroblasts in tumour stroma cell as well as in inflammatory conditions associated with fibrosis<sup>35,36</sup>. Few clinical studies using [<sup>68</sup>Ga]FAFAP-04 PET/CT have been conducted in the spectrum of benign conditions including immunoglobulin G type 4-related disease and SSc<sup>37,38</sup>. Bergmann *et al.* evaluated the correlation of fibroblast activation by [<sup>68</sup>Ga]FAFAP-04 PET/CT with ILD activity and disease progression. The authors compared 21 patients with SSc and associated ILD to 21 controls without ILD<sup>38</sup>. [<sup>68</sup>Ga]FAP-04 uptake was significantly higher in fibrotic lung areas of SSc patients with ILD compared to controls ( $P < 0.0001$ ). In addition, [<sup>68</sup>Ga]FAP-04 uptake was higher in patients with extensive disease, previous ILD progression, or high European Scleroderma Trials and Research group (EU STAR) activity scores than in those with limited disease, previously stable ILD, or low EUSTAR activity scores. Increased [<sup>68</sup>Ga]FAP-04 uptake at baseline was associated with progression of ILD independently of the extent of lung involvement on HRC T and the forced vital capacity at baseline. Finally, in a subset of patients who underwent [<sup>68</sup>Ga]FAP-04 PET/CT after treatment with the fibroblast-targeting antifibrotic drug nintedanib, changes in [<sup>68</sup>Ga]FAP-04 uptake were concordant with the observed clinical response to the anti-fibrotic therapy. A major strength of this molecular imaging tool consists in the possibility to discriminate between active fibrotic remodelling areas and areas without fibrosis, in order to select patients with evidence of active lesions with good chances to benefit from ILD-targeted therapies compared to patients without active fibrotic remodelling.

### Sjogren's syndrome

Sjogren's syndrome (SS) is a chronic systemic autoimmune disorder with unknown etiopathogenesis<sup>39</sup>. It mainly affects middle-aged women (40–60 years) in 90% of cases, probably due to the immunoregulatory

mechanism of female sex hormones, although genetic and environmental factors may also play a role in the etiopathogenesis. SS is characterized by lymphocytic infiltration, cytokine production and progressive destruction of the exocrine glands, especially salivary and lacrimal glands, resulting in dryness of the mouth and eyes (the so called "sicca syndrome"), presence of anti-SSA/SSB antibodies and possible multiorgan involvement<sup>39</sup>. It can be primary (idiopathic) or secondary (when associated with other autoimmune diseases). It may be present in up to 20% of patients with rheumatoid arthritis and in up to 30% of patients with SLE<sup>40</sup>. Because of immunological hyperstimulation, patients with SS have an increased risk of developing haematological malignancies. The prevalence of haematological malignancies is estimated to be approximately 5% (vs. about 2% in general population) and this complication influences the prognosis, with a two-to-eight times increased risk of death compared to controls<sup>41,42</sup>. The main haematological malignancy associated with SS is non-Hodgkin's lymphoma such as B-cell marginal zone lymphoma, especially the mucosa associated lymphoid tissue (MAL T) type within the parotid glands<sup>43</sup> (Figure 3). Diffuse large B-cell lymphoma and extranodal sites of non-Hodgkin lymphoma (*e.g.*, in the lungs) are also re-

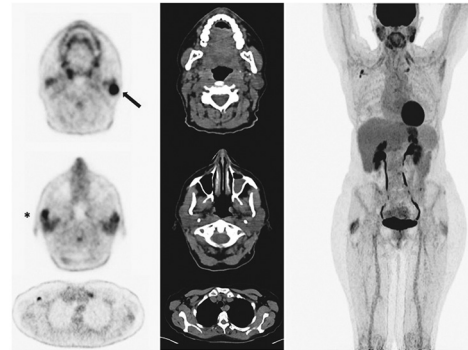


Figure 3. [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in a patient with Sjogren syndrome and diagnosis of MAL T of the left parotid gland. A 57 years old female patient with Sjogren's syndrome underwent [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT for staging purposes after diagnosis of MAL T of left parotid. Axial PET and MIP PET show a focal area of intense [<sup>18</sup>F]FDG uptake in the left parotid (arrow) and a moderate and patchy increased [<sup>18</sup>F]FDG uptake in the right parotid (\*). Increased [<sup>18</sup>F]FDG uptake in right axillary lymph node with preserved fatty hilum was observed, consistent with reactive lymph node

TABLE I.—Classification criteria for primary Sjogren's syndrome modified by 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) consensus.<sup>47</sup>

Item	Weight/score
Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus Score of $\geq 1$ foci/4 mm <sup>2</sup>	3
Anti-SSA/Ro positive	3
Ocular Staining Score $\geq 5$ (or van Bijsterveld score $\geq 4$ ) in at least 1 eye	1
Schirmer's test $\leq 5$ mm/5 minutes in at least 1 eye	1
Unstimulated whole saliva flow rate $\leq 0.1$ mL/minutes	1

ported<sup>42,44</sup>. Currently, there is not a gold standard test or diagnostic criteria set to support the diagnosis of SS<sup>45,46</sup>. In clinical practice, the diagnosis of primary SS can be achieved according to the ACR/EULAR classification criteria<sup>47</sup> (Table I) in a patient who: -meets the inclusion criteria (at least one symptom of ocular or oral dryness requiring the use of tear substitutes or liquids to aid in swallowing); -does not have any of the conditions listed as exclusion criteria (e.g. history of head and neck radiation treatment, active hepatitis C infection, sarcoidosis, amyloidosis, graft-versus-host disease, IgG4-related disease); -has a score of  $\geq 4$  when the weights of the five items listed in Table I are summed. In these classification criteria, the first two items present with the major weighted score (score = 3 for typical histologic findings and positivity of anti-SSA/Ro antibodies). Therefore, salivary gland biopsy, despite being an invasive procedure, is considered part of the standard diagnostic work-up, in order to calculate the focus score (cluster of  $>50$  lymphocytes per 4 mm<sup>2</sup>) and other characteristic features (e.g. CD 20+ B cells)<sup>48</sup>. Among other imaging modalities (sialography, MRI, ultrasonography, sialendoscopy, [<sup>99m</sup>Tc]pertechnetate scintigraphy), [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT can visualize many manifestations of SS such as salivary gland inflammation, systemic lymphadenopathy, synovitis and interstitial lung involvement<sup>49</sup>. Whole body assessment by [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT may detect and quantify disease activity, extension and severity, and assess the response to treatment<sup>49</sup>. In addition, it may help in guiding biopsy for histological diagnosis when a lymphoproliferative disease is suspected. However, peripheral neuropathy, cutaneous vasculitis and renal involvement cannot be evaluated. From literature data, several case reports showed abnormal [<sup>18</sup>F]FDG uptake in salivary glands of patients with primary SS<sup>50-52</sup>. However, [<sup>18</sup>F]FDG uptake is highly variable, even in subjects without SS, probably due to differences in glucose metabolism<sup>53</sup>. Besides visualizing salivary gland inflammation, several authors reported the ability of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT to detect systemic

disease activity in primary SS patients (75-85%), mainly within salivary glands, lymph nodes, and lungs<sup>52,54,55</sup>. The largest study assessing the clinical value of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in SS patients is reported by Coehen *et al.*<sup>54</sup>. The authors retrospectively measured the disease activity on whole body [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT using a 6-point scale (0/1 presence or absence) including: 1) lymph nodes with short axis  $>1$  cm on CT; 2) high resolution CT evidence of interstitial lung disease (ILD); 3) parotid glands maximum standardized uptake value ( $SUV_{max}$ )  $>3$ ; 4) submandibular glands  $SUV_{max} >3$ ; 5) lymph node uptake higher than background; 6) ILD [<sup>18</sup>F]FDG uptake higher than liver uptake. The authors found a significant correlation between this 6-point score and the EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI score)<sup>56</sup> ( $r=0.49$ ,  $P=0.005$ ) and gammaglobulin levels ( $r=0.43$ ,  $P=0.02$ ). In addition, [<sup>18</sup>F]FDG uptake in patients with lymphoma was higher than in patients without lymphoma which was of borderline statistical significance ( $SUV_{max}$  5.4 *vs.* 3.2,  $P=0.05$ ). However, the absence of clinical and PET/CT data during follow-up and the immunosuppressive therapy at the time of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT scan may have limited the conclusions of this study. Pulmonary involvement in SS is quite frequent (16%) and may range from non-specific ILD to multiple lung cysts or bulla and lymphoma<sup>57</sup>. Coehen *et al.* noted increased pulmonary [<sup>18</sup>F]FDG uptake in 70% of SS patients with ILD, although patients with and without lung [<sup>18</sup>F]FDG uptake had a similar clinical presentation, pulmonary function tests or CT findings<sup>54</sup>. Therefore, further investigations are necessary to determine the predictive role of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in assessing disease activity in SS-related ILD. Some patients with SS may have neurological and neuropsychiatric manifestations, first described in 1935 by Henrik Sjögren (e.g., bilateral facial nerve palsy and transient sensory changes). They are probably caused by vasculopathy resulting in focal inflammation or oedema<sup>58</sup>. Kao *et al.* demonstrated that in patients with absence of structural lesions at MRI, brain [<sup>18</sup>F]

FDG PET/CT was abnormal in temporal lobes in 19% of patients. However,  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl propyleneamine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ ]HMPAO) SPECT was more sensitive, showing abnormalities in regional blood flow of parietal and temporal lobes in 81% of patients<sup>59</sup>. These results may be primarily due to the supposed vascular etiopathogenesis of neurological and neuropsychiatric symptoms in these patients. Since [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake is not disease-specific, the detection of lymphoma by [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT in patients with primary SS can be challenging. Primary SS patients with systemic complications may show abnormal [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in the same organs that can be affected by lymphoma, especially lymph nodes and salivary glands. In these patients, increased [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in lymphadenopathies is very common (60%), even in the absence of lymphoma, and this is linked to benign B-cell activation<sup>54,60</sup>. Keraen *et al.* retrospectively demonstrated in 45 patients with primary SS that, although [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in lymph nodes and parotid glands can be observed with a similar frequency in patients with and those without lymphoma, the mean size and SUV<sub>max</sub> of the parotid glands was higher in SS patients with lymphoma compared with those without lymphoma ( $P=0.048$  and  $P=0.001$ , respectively). The authors also showed that parotid gland SUV<sub>max</sub>  $\geq 4.7$  and/or the presence of pulmonary nodules with increased [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake was associated with the diagnosis of lymphoma (sensitivity 80%, specificity 83%), as well as a SUV<sub>max</sub> at any site (excluding the parotid glands)  $\geq 5.7$ . Conversely, ILD disease was not associated with the diagnosis of lymphoma. In addition, when extranodal lymphoma is diagnosed, it is important to determine if nodal disease coexists. In this clinical scenario, whole body assessment by [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT may be useful in the initial work up. From these data, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT seems to be very useful in a subset of primary SS patients with diagnosis or suspicion of lymphoproliferative disease for guiding biopsy and initial staging. However, the retrospective nature of most published studies, the small sample sizes, the lack of standardization in [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT imaging and interpretation, does not allow to use the mentioned thresholds in clinical practice. Finally, after lymphoma diagnosis, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT should be performed according to current guidelines to evaluate the response to treatment and to detect recurrences<sup>61,62</sup>.

### Beyond [ $^{18}\text{F}$ ]FDG in SS

More specific PET radiopharmaceuticals, targeting specific cells and molecules involved in a specific disease, are being developed and investigated. They can be used for characterization of inflammatory lesions, for selection of patients for targeted therapy and therapy response. Among PET radiopharmaceuticals that can potentially be used in SS, a recent study by Jimenez-Royo *et al.* compared the salivary and lacrimal glands uptake of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, a marker of inflammation, with those of [ $^{11}\text{C}$ ]-methionine, a protein synthesis marker<sup>63</sup>. Lower [ $^{11}\text{C}$ ]-Methionine uptake was observed in the submandibular and parotid glands and, to a lesser degree, in the lacrimal glands of SS patients compared to age- and sex-matched healthy volunteers, consistent with loss of glandular function. [ $^{11}\text{C}$ ]-Methionine uptake showed strong negative correlation with disease duration, consistent with impaired function, and a positive correlation with lacrimal tear flow, but no correlation with salivary flow rates. On the other side, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake was higher in the parotid glands of SS patients and positively correlated with CD20+ B-cell infiltration in the minor salivary glands, indicating higher glycolytic activity due to the inflammation. Prostate specific-membrane antigen ligand 11 labelled with Gallium-68 [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 is currently used for staging, evaluation of response to treatment and recurrence assessment of prostate cancer patients<sup>64</sup>. It is also known that [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 has a physiological distribution in salivary and lacrimal glands with a homogeneous, symmetrical and increased uptake considered as a normal finding<sup>65</sup>. Therefore, [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 PET/CT may potentially be used in evaluating function, morphology and degree of atrophy of lacrimal and salivary glands. Zhao *et al.* compared [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 PET/CT to [ $^{99m}\text{Tc}$ ]pertechnetate salivary gland scintigraphy (SGS) in 15 patients with xerostomia and salivary gland dysfunction, including 4 patients with SS.<sup>66</sup> The results of both modalities were consistent in 80% of patients, in 33.3% of cases [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 PET/CT provided more information than SGS and in one patient [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 PET/CT corrected a SGS misdiagnosis. [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 PET/CT has several advantages over [ $^{99m}\text{Tc}$ ]pertechnetate SGS in the evaluation of lacrimal and salivary gland function. First, it is significantly less affected by surgery than SGS. Second, it has higher sensitivity and image contrast than SGS. Third, it

is not affected by extent of thyroid imaging agent uptake and finally, it can provide accurate localization and quantitative analysis for small glands such as the lacrimal and sublingual glands compared to SGS. Nevertheless, [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 PET/CT has also some limitations, including the impossibility to evaluate the excretion function of salivary glands and the limited visual evaluation of [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 distribution in patients with mild reduction of salivary gland uptake on SGS. Finally, the exact uptake mechanism of [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 is still unclear and, above all, there is no standardized classification for [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-11 uptake in lacrimal glands or major salivary glands. Since inflammation and migration of leukocytes is thought to be predominant in SS patients, especially in early stages, some PET radiopharmaceuticals could be used to visualize this process<sup>67</sup>. One of these is represented by [ $^{68}\text{Ga}$ ]pentixafor, a radioligand of the chemokine receptor CXCR4, a receptor involved in migration of leukocytes toward sites of inflammation. A 55-year-old woman with a history of primary SS underwent [ $^{68}\text{Ga}$ ]pentixafor PET/CT for staging of MAL T lymphoma, primarily diagnosed in minor salivary glands of the lower lip<sup>68</sup>. Whereas imaging did not detect any further lymphoma localization, PET/CT revealed bilateral intense [ $^{68}\text{Ga}$ ]pentixafor uptake in both parotid and submandibular salivary glands, consistent with inflammatory cell infiltration. Besides, since interleukin-2 (IL-2) receptors are overexpressed on activated T-lymphocytes, radiolabelled IL -2 can detect activated T-lymphocytes within affected organs in SS, especially in early stages of disease<sup>69</sup>. Peptides labelled with [ $^{68}\text{Ga}$ ] could be employed to further investigate the overexpression of somatostatin receptors on T-lymphocytes infiltrating salivary glands, already demonstrated by using [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]HYNIC -TOC scintigraphy<sup>70</sup>. Finally [ $^{89}\text{Zr}$ ] rituximab, as reported in rheumatoid arthritis and orbital inflammatory diseases,<sup>71,72</sup> could be used to detect the increased number of B-cells in salivary glands, in order to select primary SS patients who are likely to respond to rituximab treatment.

### Systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disorder characterized by the attack of the immune system to healthy cells and tissues throughout the body<sup>73</sup>. Etiopathogenesis of SLE consists of a dysregulation of B and T cell response

and loss of immune tolerance against self-antigens leading to activation of cytokines, complement and deposition of immune complexes which can affect different organs with different clinical scenarios. It affects women more frequently than men, with a five times higher incidence in females with respect to males. Despite worldwide variation, it has the highest incidence and prevalence in North America and the lowest incidence and prevalence respectively in Africa and Australia<sup>74</sup>. In addition, patients affected by SLE have increased risk of developing non-Hodgkin lymphoma<sup>75</sup>. From a clinical point of view, SLE can affect any organ, showing a large variety of clinical manifestations and resulting in alternating periods of remission and exacerbation<sup>76</sup>. According to ACR<sup>77</sup> and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) group<sup>78</sup> diagnosis of SLE is mainly based on clinical and immunological criteria. In case of specific organ involvement, immunohistopathologic examination is necessary<sup>76</sup>. Different imaging tools such as CT and MRI can contribute to the evaluation of structural abnormalities associated with the inflammatory conditions. Scintigraphic imaging is based on functional tissue changes leading to an early detection of inflammatory foci when anatomical changes are not yet evident<sup>79</sup>. In patients with SLE peripheral blood lymphocytes often contain T cells with signs of activation and lymphadenopathies are common in patients with active SLE<sup>80</sup>. The correlation between disease activity and lymphocyte activation is described by studies showing the decrease of activated lymphocytes in case of effective treatment<sup>81</sup>. Since activated lymphocytes have increased glucose metabolism, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT has been successfully used to detect large concentrations of these activated cells in lymphoid organs. Compared to healthy controls, patients with SLE typically show increased lymph node [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake, especially in cervical lymph nodes<sup>80</sup> (Figure 4). SLE, like other autoimmune disorders, is associated with a higher risk of developing lymphoproliferative disorders. In particular, SLE patients have a 4-7 fold higher risk of developing lymphoma<sup>82</sup>. In this clinical setting [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT can be a valuable diagnostic tool both for identifying hypermetabolic lesions and for imaging guided biopsies. In addition, lymphoid hyperplasia of the spleen represents one of the numerous inflammatory changes caused by SLE and the abnormal and diffuse increase of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG in



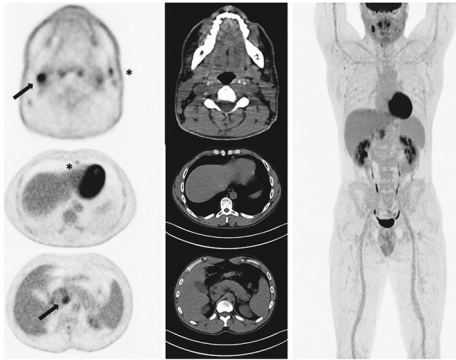


Figure 4. [ $^{18}\text{F}$ ] FDG PET/CT in a patient with systemic lupus erythematosus. A 36 years old male patient with SLE underwent [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT for the evaluation of the extent of the disease. Axial PET and MIP PET show intense [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in right lateral cervical and peri-pancreatic lymph nodes with increased dimensions (up to 15 mm short axis) (arrow) as well as moderate [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in subcentimeter left lateral cervical and left cardio phrenic nodes (\*). At 1 year follow-up the patient was considered on remission

the spleen is also a potential mimic of lymphoma<sup>83</sup>. Another possible diagnostic pitfall is represented by the Kikuchi Fujimoto disease (KFD), a histiocytic necrotizing lymphadenitis typically presenting with enlarged cervical lymph nodes and fever. It is a benign disease that affects mainly young women and may be considered a self-limiting form of SLE. In literature few cases of KFD associated with SLE are reported.

### Neuropsychiatric SLE

Neuropsychiatric symptoms can be part of SLE (NP-SLE) clinical presentation. NP-SLE can present with different clinical manifestations such as stroke, headaches, psychosis, aseptic meningitis, demyelinating syndromes, cerebritis, neuropathy and seizures<sup>84</sup>. The pathogenesis of NP-SLE is unclear. Immune-complex-mediated vasculitis may cause infarction or altered permeability of the blood-brain barrier, favouring antibody-mediated injury. Neurological symptoms such as stroke-like phenomena reflect an ischemic arteriopathy of small or medium sized vessels that could be related to the presence of antiphospholipid (aPL) antibodies<sup>85</sup>. Furthermore, several studies have considered autoantibodies in the pathogenesis of NP-SLE. The principal autoan-

tibodies implied in the pathogenesis of NP-SLE are anti-neuronal antibodies, anti-ribosomal P protein antibodies, anti-synaptosomal protein antibodies, and aPL antibodies. Even though it is well known that autoantibodies exert their effects by interfering with cells function in the neuronal network, their pathogenic role is still uncertain<sup>86</sup>. The major neuropathological feature of NP-SLE is represented by a cerebral small vessel disease presenting vessel wall necrosis, endothelial cell proliferation and hypertrophy<sup>87</sup>. Different imaging techniques have been used to assess brain involvement in NP-SLE such as magnetic resonance spectroscopy, cerebral blood flow measurement using [ $^{133}\text{Xe}$ ] inhalation method, [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]HMPAO or [ $^{123}\text{I}$ ]iodoamphetamine SPECT and [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT. MRI is useful in the detection of focal neurological deficits rather than diffuse involvement, while [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT can be helpful in patients with NP-SLE in particular when MRI doesn't show structural lesions. In the study conducted by Weiner *et al.*, in patients with both major or minor neurological symptoms, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT identified hypometabolism in at least one brain region and in most cases it was restricted to specific regions (parietal, temporal, frontotemporal, and central regions)<sup>88</sup>. Even though there are no pathognomonic patterns of cerebral hypometabolism related to NP-SLE, the most common [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT finding is represented by parieto-occipital hypometabolism, possibly since this area represents a critical boundary among the three major intracerebral arteries. The etiopathological mechanisms that subtends these findings may be heterogeneous. To date, cerebral atrophy, infarctions, reduced density of cells, diaschisis or reduced cell glucose uptake are considered the main causes of metabolism and perfusion abnormalities. Furthermore, generalized neuronal loss, reduced neuronal density, and focal lesions caused by chronic brain injury can cause hypometabolism and decreased perfusion. The association between MRI and PET is useful for the assessment of the neurological involvement of SLE given the sensitivity of MRI in detecting infarction and the possibility of identifying functional abnormalities before structural ones by PET.

### Pulmonary arterial hypertension and SLE

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a complication of SLE, and it is associated with a significant morbidity and a high mortality<sup>89</sup>. Lung

involvement is common in the later course of the disease and has been documented in 80% of SLE patients at autopsy<sup>90</sup>.

Pathological features of SLE -PAH include vasculitis, thrombosis, and interstitial pulmonary fibrosis. From a clinical point of view, SLE patients with PAH develop symptoms such as fatigue, dyspnoea, chest pain, non-productive cough, peripheral oedema, and impaired exercise tolerance. The heterogeneity of SLE-PAH pathophysiology makes both treatment and therapy monitoring difficult. Wang *et al.* studied lung [<sup>18</sup>F]FDG uptake in 14 SLE-PAH patients compared to 20 idiopathic PAH (IPAH) patients and 10 healthy control subjects using dynamic [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT<sup>91</sup>. Lung [<sup>18</sup>F]FDG uptake was significantly higher in SLE-PAH compared to IPAH patients. In addition, a positive correlation between [<sup>18</sup>F]FDG uptake and SLE disease activity, according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 scoring system (SLEDAI -2K), and plasma level of complement C3 and C4 was found. Instead, no significant correlation was observed between [<sup>18</sup>F]FDG lung uptake and clinical severity of the disease. The finding of an increased [<sup>18</sup>F]FDG uptake in the lungs of patients with SLE -PAH suggests a metabolic alteration in impaired lungs which could be referred to pulmonary inflammation. The principal limitations of this study are the limited number of patients and the lack of a control group with SLE patients without PAH. Moreover, the use of plasma level of C3 and C4 to monitor disease activity suffers from different confounding factors such as the wide range of variation in normal subjects.

### Cardiovascular diseases in SLE

Cardiovascular disease (CVD) has become the leading cause of death in SLE and lupus myocarditis (LM) is a recognized complication of SLE with a prevalence as high as 57% based on post-mortem studies<sup>92</sup>, and a 10% mortality described in a study conducted by Thomas *et al.*<sup>93</sup>. The aetiology of CVD in SLE remains unclear and both systemic and local inflammation are the main proposed contributing factors. The diagnosis of LM is difficult in clinical practice and the main diagnostic tools for LM are represented by electrocardiograms and transthoracic echocardiographies but since their findings are not specific, the diagnosis is not accurate.

Endomyocardial biopsies are considered the gold standard to diagnose myocarditis, although they are not routinely performed due to the risk related to the invasive procedure and associated potential sampling error. So, given the diagnostic challenge, the search for non-invasive imaging techniques which allow to diagnose, characterize, and provide prognostic data for LM has become a research priority. To date, studies conducted with cardiac MRI noticed that clinical diagnostic criteria for LM underdiagnose cases and that many patients with SLE have subclinical myocardial inflammation<sup>94</sup>. Literature data on the usefulness of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT for assessing CVD associated with SLE are limited to case reports or series, suggesting the potential role of PET imaging in diagnosis and treatment monitoring in patients with myocardial involvement by SLE. In a case series study by Perel-Winkler *et al.*, 8 patients with SLE showed high myocardial [<sup>18</sup>F]FDG uptake and notably, patients without cardiac symptoms were found to have increased [<sup>18</sup>F]FDG myocardial uptake<sup>95</sup>.

All patients received high dose steroids and immunosuppressive therapy. Unfortunately post treatment [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT was available only for 2 patients showing in one case no myocardial [<sup>18</sup>F]FDG uptake and in the other case a reduction of SUV values. However, the small number of patients and the lack of both standard reference and follow-up data for all patients represent the main limitations of the study. Furthermore a case report by Alchammas *et al.* described a case of a patient affected by LM studied with both [<sup>13</sup>N]ammonia and [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT describing a matching pattern between perfusion defect and focal [<sup>18</sup>F]FDG myocardial uptake<sup>96</sup>.

Interestingly, the same study protocol was conducted 3 months after treatment with high dose prednisone, azathioprine and colchicine showing no improvement. This led to a change of therapeutic scheme. Among CVDs in SLE, aortitis is an uncommon finding, even though it can be a life-threatening condition if not promptly diagnosed and treated<sup>97</sup>.

Finally, despite the lack of literature, there are several potential PET radiopharmaceuticals which can be used to assess the burden and the extension of inflammation in SLE patients. To date there are no data about the use of radiopharmaceuticals other than [<sup>18</sup>F]FDG in patients with SLE.



## Conclusions

Overall, although the added value of [<sup>18</sup>F]PET/CT in the diagnostic work up of ACTDs remains to be demonstrated in larger studies with standardized imaging protocols and interpretation criteria, [<sup>18</sup>F]PET/CT may play an important role in assessing total body disease activity and response to treatment. It may also contribute to the diagnosis and staging of associated malignant tumours. Besides, novel PET radiopharmaceuticals should be further investigated as some may be able to identify/predict patients at baseline that will most likely respond to therapy.

## References

- Nishiyama Y, Yamamoto Y, Dobashi H, Kameda T, *Clinical value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with connective tissue disease*. Jpn J Radiol 2010;28:405-13.
- Procaccini E, Chianelli M, Pantano P, Signore A, *Imaging of autoimmune diseases*. Q J Nucl Med 1999;43:100-12.
- Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al., *A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection*. J Nucl Med 1980;21:670-5.
- Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. *FDG PET/CT in infection and inflammation-current and emerging clinical applications*. Clin Radiol 2015;70:787-800.
- Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T, *Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography*. J Nucl Med 1992;33:1972-80.
- Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N, *High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue*. J Nucl Med 1995;36:1301-6.
- Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA, *Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice*. J Leukoc Biol 1996;59:639-47.
- Fukuzumi M, Shinomiya H, Shimizu Y, Ohishi K, Utsumi S, *Endotoxin-induced enhancement of glucose influx into murine peritoneal macrophages via GLUT 1*. Infect Immun 1996;64:108-12.
- Matsui T, Nakata N, Nagai S, Nakatani A, Takahashi M, Momose T, et al., *Inflammatory cytokines and hypoxia contribute to 18F-FDG uptake by cells involved in pannus formation in rheumatoid arthritis*. J Nucl Med 2009;50:920-6.
- Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, Förster I, Pawlinski R, Mackman N, et al., *HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation*. Cell 2003;112:645-57.
- Monroy-Gonzalez AG, Juarez-Orozco LE, Han C, et al., *Software reproducibility of myocardial blood flow and flow reserve quantification in ischemic heart disease*. A. J Nucl Cardiol 2020;27:1225-33.
- Bellando-Randone S, Guiducci S, Matucci-Cerinic M, *Very early diagnosis of systemic sclerosis*. Pol Arch Med Wewn 2012;122(Suppl 1):18-23.
- Magnant J, Diot E, [Systemic sclerosis: epidemiology and environmental factors]. Presse Med 2006;35:1894-901. [French.]
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al., *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EU STAR ) database*. Ann Rheum Dis 2010;69:1809-15.
- Cutolo M, Soldano S, Smith V, *Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights*. Expert Rev Clin Immunol 2019;15:753-64.
- Rongioletti F, Kaiser F, Cinotti E, Metzke D, Battistella M, Calzavara-Pinton PG, et al., *Scleredema. A multicentre study of characteristics, comorbidities, course and therapy in 44 patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:2399-404.
- Denton CP, Khanna D, *Systemic sclerosis*. Lancet 2017;390:1685-99.
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum 2013;65:2737-47.
- Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O, *Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice*. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1454-8.
- Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al., *Systemic sclerosis*. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15002.
- Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM, *Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis*. Rheum Dis Clin North Am 2015;41:507-18.
- Akter T, Silver RM, Bogatkevich GS, *Recent advances in understanding the pathogenesis of scleroderma-interstitial lung disease*. Curr Rheumatol Rep 2014;16:411.
- Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB, *Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. Lancet Respir Med 2020;8:304-20.
- Peelen DM, Zwezerijnen BG, Nossent EJ, Meijboom LJ, Hoekstra OS, Van der Laken CJ, et al, *The quantitative assessment of interstitial lung disease with positron emission tomography scanning in systemic sclerosis patients*. Rheumatology (Oxford) 2020;59:1407-15.
- Ledoult E, Morelle M, Soussan M, Mékinian A, Béhal H, Sobanski V, et al., *18F-FDG positron emission tomography scanning in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a pilot study*. Arthritis Res Ther 2021;23:76.
- Champion HC, *The heart in scleroderma*. Rheum Dis Clin North Am 2008;34:181-90, viii.
- Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V, *Cardiac complications of systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford) 2009;48(Suppl 3):iii45-8.
- Besenyi Z, Ágoston G, Hemelein R, Bakos A, Nagy FT, Varga A, et al., *Detection of myocardial inflammation by 18F-FDG-PET/CT in patients with systemic sclerosis without cardiac symptoms: a pilot study*. Clin Exp Rheumatol 2019;37(Suppl 119):88-96.

29. Kadkhodayan A, Chareonthitawee P, Raman SV, Cooper LT, *Imaging of Inflammation in Unexplained Cardiomyopathy*. JACC Cardiovasc Imaging 2016;9:603-17.
30. Agoston-Coldea L, Zlibut A, Revnic R, Florea M, Muntean L, *Current advances in cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021;25:3718-36.
31. Wooten M, *Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature*. South Med J 2008;101:59-62.
32. De Luca G, Bosello SL, Berardi G, Rucco M, Canestrari G, Correria M, et al., *Tumour-associated antigens in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease: association with lung involvement and cancer risk*. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1991-9.
33. Shah AA, Casciola-Rosen L, *Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening*. Curr Opin Rheumatol 2015;27:563-70.
34. Windisch P, Zwahlen DR, Giesel FL, Scholz E, Lugenbiel P, Debus J, et al., *Clinical results of fibroblast activation protein (FAP) specific PET for non-malignant indications: systematic review*. EJNMMI Res 2021;11:18.
35. Aertgeerts K, Levin I, Shi L, Snell GP, Jennings A, Prasad GS, et al., *Structural and kinetic analysis of the substrate specificity of human fibroblast activation protein alpha*. J Biol Chem 2005;280:19441-4.
36. Sharma P, Singh SS, Gayana S, *Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT: A Promising Molecular Imaging Tool*. Clin Nucl Med 2021;46:e141-50.
37. Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A, Agarwal R, Götz TI, Soare A, et al., *Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging*. Ann Rheum Dis 2020;79:1485-91.
38. Bergmann C, Distler J, Treutlein C, *68Ga-FAFAP1-04 PET-CT for molecular assessment of fibroblast activation and risk evaluation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a single-centre, pilot study*. Lancet Rheumatol 2021;3:185-94.
39. Kassin SS, Moutsopoulos HM, *Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome*. Arch Intern Med 2004;164:1275-84.
40. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J, *The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases*. Semin Arthritis Rheum 2007;36:246-55.
41. Nezos A, Papageorgiou A, Fragoulis G, Ioakeimidis D, Koutsilieris M, Tzioufas AG, et al., *B-cell activating factor genetic variants in lymphomagenesis associated with primary Sjögren's syndrome*. J Autoimmun 2014;51:89-98.
42. Bural G, Joyce J, Ohr J, *Rare case of Primary Pulmonary Extranodal Non-Hodgkin's Lymphoma in a Patient with Sjögren's Syndrome: Role of FDG -PET/CT in the Initial Staging and Evaluating Response to Treatment*. Mol Imaging Radionucl Ther 2012;21:117-20.
43. Ahmed F, Raslan O, Muzaffar R, Parkar N, Marwaha N, Osman MM, *Sjögren Syndrome Complicated by Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma and Lymphocytic Interstitial Pneumonia*. Front Oncol 2015;5:179.
44. Goules AV, Tzioufas AG, *Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: predictive biomarkers towards precision medicine*. Autoimmun Rev 2019;18:137-43.
45. Vitali C, Del Papa N, *Classification and diagnostic criteria in Sjögren's syndrome: a long-standing and still open controversy*. Ann Rheum Dis 2017;76:1953-4.
46. Bootsma H, Spijkervet FK, Kroese FG, Vissink A, *Toward new classification criteria for Sjögren's syndrome? Arthritis Rheum* 2013;65:21-3.
47. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al., *International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts*. Ann Rheum Dis 2017;76:9-16.
48. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA, *The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974;37:217-29.
49. van Ginkel MS, Glaudemans AW, van der Vegt B, Mossel E, Kroese FG, Bootsma H, et al., *Imaging in Primary Sjögren's Syndrome*. J Clin Med 2020;9:E2492.
50. Jadvar H, Bonyadlou S, Iagaru A, Colletti PM, *FDG PET-CT demonstration of Sjögren's sialoadenitis*. Clin Nucl Med 2005;30:698-9.
51. Kumar P, Jaco MJ, Pandit AG, Shanmughanandan K, Jain A, Rajeev, et al., *Miliary sarcoidosis with secondary Sjögren's syndrome*. J Assoc Physicians India 2013;61:505-7.
52. Sharma P, Chatterjee P, *18F-FDG PET/CT in multisystem Sjögren syndrome*. Clin Nucl Med 2015;40:e293-4.
53. Nicolau J, Sasaki KT, *Metabolism of carbohydrate in the major salivary glands of rats*. Arch Oral Biol 1976;21:659-61.
54. Cohen C, Mekinian A, Uzunhan Y, Fauchais AL, Dhote R, Pop G, et al., *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computer tomography as an objective tool for assessing disease activity in Sjögren's syndrome*. Autoimmun Rev 2013;12:1109-14.
55. Ma D, Lu H, Qu Y, Wang S, Ying Y, Xiao W, *Primary Sjögren's syndrome accompanied by pleural effusion: a case report and literature review*. Int J Clin Exp Pathol 2015;8:15322-7.
56. Seror R, Ravard P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al., *EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome*. Ann Rheum Dis 2010;69:1103-9.
57. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB, *Pulmonary involvement in Sjögren syndrome*. Clin Chest Med 2010;31:489-500.
58. Nishimura H, Tachibana H, Makiura N, Okuda B, Sugita M, *Corticosteroid-responsive parkinsonism associated with primary Sjögren's syndrome*. Clin Neurol Neurosurg 1994;96:327-31.
59. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, ChangLai SP, Chieng PU, *Regional cerebral blood flow and glucose metabolism in Sjögren's syndrome*. J Nucl Med 1998;39:1354-6.
60. Keraen J, Blanc E, Besson FL, Leguern V, Meyer C, Henry J, et al., *Usefulness of 18 F-Labeled Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome*. Arthritis Rheumatol 2019;71:1147-57.
61. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F,

- Tatsch K, Eschner W, et al., *European Association of Nuclear Medicine (EAN M). FDG PET/CT: EAN M procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:328-54.
62. Valls L, Badve C, Avril S, Herrmann K, Faulhaber P, O'Donnell J, et al., *FDG -PET imaging in hematological malignancies*. Blood Rev 2016;30:317-31.
  63. Jimenez-Royo P, Bombardieri M, Ciurtin C, Kostapanos M, Tappuni AR, Jordan N, et al., *Advanced imaging for quantification of abnormalities in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome*. Rheumatology (Oxford) 2021;60:2396-408.
  64. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al., *E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021;48:1626-38.
  65. Kirchner J, Scharschmidt BM, Sawicki LM, Heusch P, Hautzel H, Ermert J, et al., *Evaluation of Practical Interpretation Hurdles in 68Ga-PSMA PET/CT in 55 Patients: Physiological Tracer Distribution and Incidental Tracer Uptake*. Clin Nucl Med 2017;42:e322-7.
  66. Zhao Y, Xia Y, Liu H, Wang Z, Chen Y, Zhang W, *Potential Applications of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in the Evaluation of Salivary Gland Uptake Function: Preliminary Observations and Comparison with 99mTcO4 - Salivary Gland Scintigraphy*. Contrast Media Mol Imaging 2020;2020:1097516.
  67. Voulgarelis M, Tzioufas AG, *Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome*. Nat Rev Rheumatol 2010;6:529-37.
  68. Cytawa W, Kircher S, Schirbel A, Shirai T, Fukushima K, Buck AK, et al., *Chemokine Receptor 4 Expression in Primary Sjögren's Syndrome*. Clin Nucl Med 2018;43:835-6.
  69. Di Gialleonardo V, Signore A, Glaudemans AW, Dierckx RA, *De Vries EF N-(4-18F-fluorobenzoyl)interleukin-2 for PET of human-activated T lymphocytes*. J Nucl Med 2012;53:679-86.
  70. Anzola LK, Rivera JN, Dierckx RA, Lauri C, Valabrega S, Galli F, et al., *Value of Somatostatin Receptor Scintigraphy with 99mTc- HYNIC-TOC in Patients with Primary Sjögren Syndrome*. J Clin Med 2019;8:E763.
  71. Bruijnen S, Tsang-A-Sjoe M, Raterman H, Ramwadhoebe T, Vugts D, van Dongen G, et al., *B-cell imaging with zirconium-89 labelled rituximab PET-CT at baseline is associated with therapeutic response 24 weeks after initiation of rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients*. Arthritis Res Ther 2016;18:266.
  72. Laban KG, Kalmann R, Leguit RJ, de Keizer B, *Zirconium-89-labelled rituximab PET-CT in orbital inflammatory disease*. EJNMMI Res 2019;9:69.
  73. Kiriakidou M, Ching CL, *Systemic Lupus Erythematosus*. Ann Intern Med 2020;172:ITC81-96.
  74. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W, *The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies*. Rheumatology (Oxford) 2017;56:1945-61.
  75. Blanco R, McLaren B, Davis B, Steele P, Smith R, *Systemic lupus erythematosus-associated lymphoproliferative disorder: report of a case and discussion in light of the literature*. Hum Pathol 1997;28:980-5.
  76. Fortuna G, Brennan MT, *Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management*. Dent Clin North Am 2013;57:631-55.
  77. Hochberg MC, *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 1997;40:1725.
  78. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al., *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 2012;64:2677-86.
  79. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ, *Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques*. J Nucl Med 2010;51:1937-49.
  80. Curiel R, Akin EA, Beaulieu G, DePalma L, Hashefi M, *PET/CT imaging in systemic lupus erythematosus*. Ann N Y Acad Sci 2011;1228:71-80.
  81. Nowak M, Carrasquillo JA, Yarboro CH, Bacharach SL, Whatley M, Valencia X, et al., *A pilot study of the use of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-Dglucose-positron emission tomography to assess the distribution of activated lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 2004;50:1233-8.
  82. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A, *Systemic lupus erythematosus and lymphoma: Incidence, pathogenesis and biology*. Leuk Res 2018;75:45-9.
  83. Makis W, Ciarallo A, Gonzalez-Verdecia M, Probst S, *Systemic Lupus Erythematosus Associated Pitfalls on 18F-FDG PET/CT: Reactive Follicular Hyperplasia, Kikuchi-Fujimoto Disease, Inflammation and Lymphoid Hyperplasia of the Spleen Mimicking Lymphoma*. Nucl Med Mol Imaging 2018;52:74-9.
  84. [No authors listed]. *The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes*. Arthritis Rheum 1999;42:599-608.
  85. Fong KY, Thumboo J, *Neuropsychiatric lupus: clinical challenges, brainreactive autoantibodies and treatment strategies*. Lupus 2010;19:1399-403.
  86. Okamoto H, Kobayashi A, Yamanaka H, *Cytokines and chemokines in neuropsychiatric syndromes of systemic lupus erythematosus*. J Biomed Biotechnol 2010;2010:268436.
  87. Scolding NJ, Joseph FG, *The neuropathology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. Neuropathol Appl Neurobiol 2002;28:173-89.
  88. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, et al., *Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET*. Ann Rheum Dis 2000;59:377-85.
  89. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al., *French Collaborators Recruiting Members(\*). Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry*. Chest 2018;153:143-51.
  90. Kamen DL, Strange C, *Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus*. Clin Chest Med 2010;31:479-88.
  91. Wang L, Xiong C, Li M, Zeng X, Wang Q, Fang W, et al., *Assessment of lung glucose uptake in patients with sys-*

- temic lupus erythematosus pulmonary arterial hypertension: a quantitative FDG-PET imaging study.* Ann Nucl Med 2020;34:407-14.
92. Knight JS, Kaplan MJ, *Cardiovascular disease in lupus: insights and updates.* Curr Opin Rheumatol 2013;25:597-605.
  93. Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, Haroche J, Hié M, Hervier B, et al., *Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients.* J Rheumatol 2017;44:24-32.
  94. Mavrogeni S, Bratis K, Markkussis V, Spargias C, Papadopoulou E, Papamentzelopoulos S, et al., *The diagnostic role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting myocardial inflammation in systemic lupus erythematosus.* Differentiation from viral myocarditis. Lupus 2013;22:34-43.
  95. Perel-Winkler A, Bokhari S, Perez-Recio T, Zartoshiti A, Askanase A, Geraldino-Pardilla L, *Myocarditis in systemic lupus erythematosus diagnosed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Lupus Sci Med 2018;5:e000265.
  96. Alchammas J, Al-Faham Z, Roumayah Y, Wong OC. *The Evaluation of Lupus Myocarditis with 13N-Ammonia and 18F-FDG PET.* J Nucl Med Technol 2016;44:210-1.
  97. Restrepo CS, Ocazonez D, Suri R, Vargas D, *Aortitis: imaging spectrum of the infectious and inflammatory conditions of the aorta.* Radiographics 2011;31:435-51.

## Tailoring anti-Her2 treatment strategies in breast cancer and beyond

Palma Fedele<sup>1</sup>, Valeria Sanna<sup>2</sup>,  
Anna Natalizia Santoro<sup>1</sup>,  
Maria Laura Iaia<sup>1</sup>, Alessandro Fancellu<sup>3</sup>

### La personalizzazione delle strategie di trattamento della malattia Her2 positiva nel tumore della mammella ed oltre

#### Riassunto

I progressi raggiunti dalla medicina di precisione stanno aprendo nuovi scenari nel trattamento dei tumori che mostrano iperespressione di Her-2.

La via di trasduzione del segnale mediata da Her-2 è stata scoperta in circa il 20% delle neoplasie della

mammella oltre 30 anni fa e definisce un sottotipo neoplastico particolarmente aggressivo. Oggi la disponibilità di terapie mirate contro il cancro della mammella Her-2 positivo, che rappresentano ormai uno *standard* di cura sia nel *setting* metastatico che in quello precoce, ha cambiato il decorso generale di questo sottogruppo di neoplasie. Tuttavia, la sfida nella personalizzazione dei trattamenti attraverso strategie di *de-escalation* o di *escalation* risulta ancora aperta, soprattutto negli stadi precoci di malattia.

Sempre maggiori evidenze stanno emergendo riguardo al ruolo della deregolazione di Her-2 nei meccanismi di cancerogenesi anche in altre neoplasie solide, oltre ai tumori della mammella. Studi clinici recenti su farmaci *target* anti-Her2 hanno dimostrato risultati promettenti in una varietà di neoplasie, soprattutto del distretto gastro-enterico e tumori polmonari.

In questa *review* vengono riportate le sfide e le opportunità derivanti dall'utilizzo dei farmaci *target* contro Her-2 nei tumori della mammella e non solo, sulla base dei risultati dei più recenti *trials* clinici.

#### Keywords

AntiHer2 therapy; Breast cancer; Gastrointestinal cancer; Lung cancer

#### Introduction

The human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) has been shown to be overexpressed in 20%-30% of human breast cancer cell lines<sup>1</sup>. Overexpression of Her2 seems to confer a more aggressive biological and clinical behavior in patients affected from breast cancer, similarly to the triple negative subtype. In fact, when compared to luminal subtypes, it was associated with a poor prognosis, higher risk of recurrence, lower disease-free survival (DFS), lower overall survival (OS) rates and greater resistance to systemic treatments<sup>2-5</sup>.

Anti- Her2 agents, used alone or in combination with other targeting agents or chemotherapeutics, have significantly enhanced the outcomes of patients with Her2-positive breast cancer<sup>6,7</sup>.

Several trials, conducted in the early 2000ies, showed that chemotherapy and trastuzumab improved progression-free survival (PFS) and OS in patients with early and advanced-stage Her2- positive breast cancer<sup>8-11</sup>.

Nonetheless, mechanisms of resistance to tras-

<sup>1</sup> "D. Camberlingo" Hospital, ASL Brindisi, Italy.

<sup>2</sup> Medical Oncology, Hospital of Sassari, Sassari, Italy.

<sup>3</sup> Dept. of Medical, Surgical and Experimental Sciences, Unit of General Surgery, University of Sassari, Sassari, Italy.



tuzumab have been described, both primary and acquired<sup>12</sup>. Among them, mutations have been identified at the level of the external domain of Her2 that produce a truncated version of the Her2 receptor (p95 Her2) able to prevent the binding of trastuzumab, thus eliminating its effectiveness.<sup>13</sup> Also mutations encoding the tyrosine kinase domain might lead to constitutive activation and resistance to trastuzumab<sup>14</sup>.

The amount of approved anti-Her2 therapeutic agents has markedly increased in recent years, with the addition of tyrosine kinase inhibitors (lapatinib, neratinib, tucatinib), antibodies (pertuzumab) and antibody-drug conjugates [adotrazustuzumab emtansine (T-DM1)] and trastuzumab deruxtecan (DS-8201)<sup>15</sup> and Margetuximab<sup>16,17</sup>, although trastuzumab still remains the most used in clinical practice. Despite major improvements, many aspects remain to be clarified. In particular, regarding the issue of tailored therapy, when to include new antiHer2 agent as standard of care to personalize therapy by risk stratification. Moreover, we need to identify biomarkers of response, including quantification of Her2 itself, to improve patient selection.

In gastrointestinal (GI) cancers, Her2 represents an oncogenic driver, but also a new target of cancer treatments.

Her2 alterations found in colorectal cancers are amplifications, short variant alterations or a combination of the two<sup>18</sup>. Her2 amplification frequency in GI cancers is 15%-20% in gastric cancer and 3%-4% in colon cancers.

Criteria for Her2 assessment in GI cancers are different from that of breast cancers and Her2 positivity is defined as strong complete basolateral or lateral membranous reactivity in > 10% of tumor cells<sup>19</sup>.

The correct assessment of Her2 status in GI tumors is fundamental to avoid undertreatment or overtreatment of diseases. Novel targeted agents and combinations are being tested in most Her2 positive GI cancers including early stage disease to expand the therapeutic options and improve outcomes of disease.

Her2 alterations in non-small cell lung cancer (NSCLC) fall into 3 distinct categories: Her2 mutations (2%-4%); Her2 gene amplification (10%-20%); Her2 protein overexpression (6%-35%); moreover, Her2 mutations are mutually exclusive of other actionable oncogenic drivers (such as EGFR, kras, and alk alterations) and are associated with a poor prognosis<sup>20-24</sup>.

Her2 overexpressing NSCLC is associated with the lower survival rates, while Her2 amplified NSCLC does not appear to affect survival. Although the prognostic value of Her2 mutations in NSCLC is unclear, some studies have shown that Her2 mutation is linked to worse survival compared to Her2 wild type patients. Median OS in patients with Her2 mutated advanced NSCLC is lower compared to OS of Her2 wild type tumors (2.09 vs 2.62 years). NSCLC harboring Her2 mutation showed shorter survival outcomes than those with tumors driven by EGFR mutations or ALK fusions<sup>25, 26, 23</sup>.

No approved antiHer2 targeted therapies are available for the treatment of Her2 mutated advanced NSCLC and Her2 mutated patients are treated as advanced NSCLC without actionable biomarkers using systemic therapies. (Kim et al., 2020<sup>27,28,29</sup>; NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer, 2021; Smit EF, et al., ASCO 2020).

However, several trials are currently underway to explore efficacy and the safety of new antiHer2 agents with promising preliminary results in pretreated NSCLC patients.

### Early breast cancer

In the adjuvant setting, anti Her2 therapy is recommended in Her2 positive breast cancer stage I-III, irrespective of tumor size or nodal status<sup>30-32</sup>.

Trastuzumab has been tested in combination with chemotherapy in several trials. The HERA (HERceptin Adjuvant) trial included 5090 patients with Her2 -positive BC after completion of the locoregional therapy and a variety of adjuvant chemotherapy regimens. Patients were randomized to 1 year or 2 years of therapy with trastuzumab, or to placebo. In HERA trial trastuzumab was given exclusively as sequential therapy. The trial showed a significant reduction in recurrence of 46% independently of the preceding chemotherapy regimen, lymph node status or hormone receptor status, as well as a significant reduction in mortality of 44%<sup>33</sup>. One year of treatment provided a significant DFS and OS benefit compared with observation with lower cardiac toxicity compared to 2 years arm.<sup>34</sup>

In contrast to HERA Trial, in NCCTG-N9831 (North Central Cancer Treatment Group) and NSABP-B31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), trastuzumab was used concurrently or sequentially with chemotherapy.

These trials had a similar design using paclitaxel

either weekly or 3-week concurrently or sequentially with trastuzumab after 4 cycles of doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C). An improvement in DFS was seen with a significant risk reduction in disease events of 40% as well as an improvement in OS with a significant risk reduction of 37% with the combination of trastuzumab and paclitaxel after 4 cycles AC 3-weekly<sup>35</sup>.

BCIRG-006 (Breast Cancer International Research Group) analyzed the effectiveness and the safety of non anthracycline-based regimen and the efficacy of trastuzumab in order to reduce cardiac toxicity. Moreover, no significant difference in OS and DFS could be demonstrated between AC followed by docetaxel and trastuzumab (TH) (OS 92%, DFS 84%) and docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (TCH) (OS 91%, DFS 81%), but the TCH regimen showed lower cardiotoxicity especially for patients with high risk of heart failure. TCH seems to be an appropriate anthracycline-free alternative (Slamon 2011).

The ALTO trial (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization) explored the combination of trastuzumab with lapatinib compared to trastuzumab alone and did not show any benefit regarding OS, but adverse events were more likely to occur in patients treated with lapatinib<sup>36</sup>.

All the adjuvant trials of trastuzumab have demonstrated clinically significant improvements in DFS and in NSABP31, NCCTG N9831 and HERA also in OS in high risk patients, independently from hormone receptor status<sup>10</sup>.

In 2008, a meta-analysis (Dhabreh et al., 2008) showed a mean decrease in recurrence risk of about 37% and in mortality risk of about 34%.

Sequential administration of trastuzumab is not as efficacious as concomitant. Longer than 12-month duration therapy has not added any benefit.

*Strategies to personalize therapy by risk stratification: de-escalation (Veeraraghavan et al., 2016)*

Historically, tumors of less than 1 cm size (T1<sub>a,b</sub>) were considered to be very 'low risk' tumors and often considered not to benefit from anti-Her2 directed therapy. However, some retrospective studies<sup>37-39</sup> and a prospective phase II study questioned this "low risk" assumption<sup>40</sup>.

Yet, standard trastuzumab plus chemotherapy regimens have well-documented toxicities, thus giving the prospect of regimens containing anti-Her2

therapies with less intense chemotherapy regimens, even if applicable only in a minority of the BC patient population (Constantinidou et al., 2011).

For low risk patients 12 weeks of paclitaxel with trastuzumab could also be a valid therapy<sup>40</sup>.

FinHER and the PHARE trials analyzed the efficacy of a shortened trastuzumab course. FinHER trial could demonstrate a benefit (hazard ratio for recurrence or death in the trastuzumab group compared to the control group 0.42;  $P = 0.01$ ) with a 9-week treatment regimen in a small cohort of patients ( $n = 232$ ). PHARE trial ( $n = 3000$ ) after 3.5 years of follow-up failed to show that 6 months of treatment with trastuzumab was non-inferior to 12 months<sup>41-43</sup>.

Finally, SHORT HER trial<sup>44</sup> in 1254 patients randomly assigned to chemotherapy plus 9 weeks or 1 year of trastuzumab showed comparable benefit of the short trastuzumab arm. Women had to have node positivity or in case of node negativity at least one of the following features: pathological tumor size > 2 cm, histological grade 3, presence of lympho-vascular invasion, Ki-67 > 20%, age  $\leq 35$  years or hormone receptor negativity.

Shorter treatment was associated with less cardiotoxicity and although in the current evidence one year of adjuvant trastuzumab remains the standard treatment duration for most patients, a short course could be a valid option in population with a limited access to trastuzumab<sup>45</sup>.

*Strategies to personalize therapy by risk stratification: escalation*

For high risk patients pertuzumab significantly improved the rates of invasive-disease-free survival among patients with Her2-positive, operable breast cancer when it was added to trastuzumab and chemotherapy<sup>46</sup>.

Findings from 6 years median follow-up in the APHINITY study confirm benefit in invasive disease-free survival from adding pertuzumab to standard adjuvant treatment in patients with node-positive, Her2-positive early breast cancer.

*HR positive*

ExteNET trial showed that 1 year of neratinib, an irreversible pan-HER tyrosine kinase inhibitor, significantly improves 2-year invasive disease-free survival after trastuzumab-based adjuvant therapy in women with Her2-positive breast cancer.

At the 5-year follow-up, 1 year of extended

adjuvant therapy with neratinib, administered after chemotherapy and trastuzumab, significantly reduced the proportion of clinically relevant breast cancer relapses. Neratinib significantly improved iDFS in the HER2 + /HR + population and a similar trend was observed in patients with residual disease following neoadjuvant treatment. Numerical improvements in central nervous system events and OS were consistent with iDFS benefits and suggest long-term benefit for neratinib in this population<sup>47</sup>.

#### *After neoadjuvant*

According to findings from the phase III KATHERINE study, ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) has been approved by the FDA for the use as an adjuvant treatment option for patients with Her2-positive early breast cancer who have residual invasive disease following neoadjuvant treatment with trastuzumab and chemotherapy.

#### **Locally advanced BC**

Neoadjuvant therapy is the standard approach for treating locally advanced and inflammatory BCs; however, it can be also considered a valid strategy for the treatment of early-stage BCs to reach conservative surgery<sup>48</sup>. pCR is a prognostic marker of favorable long-term outcomes. In Her2-positive BCs, a pathologic complete response (pCR) rate of around 31%-50% (for hormone receptor-positive and negative respectively) is expected<sup>49</sup>.

P. Fedele, V. Sanna and A.N. Santoro et al. / *Current Problems in Cancer* 46 (2022) 100892 5

A phase III trial at MD Anderson showed a significant difference in clinical response between arms favoring the use of trastuzumab: pCR rate of 65.2% (95% CI, 43%-84%) versus 26.3% (95% CI, 9%-51%),  $P = 0.016$ <sup>50</sup>.

No patients receiving chemotherapy plus trastuzumab developed clinical cardiac dysfunction or cardiac related deaths.

In the NOAH study, a multicenter, open-label, phase III trial women with Her2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer were randomized to receive neoadjuvant chemotherapy alone or with 1 year of trastuzumab (concurrently with neoadjuvant chemotherapy and continued after surgery). A parallel group with Her2-negative disease was included and received neoadjuvant chemotherapy alone.

The neoadjuvant trastuzumab arm demonstrat-

ed a 41% event-free survival (EFS) improvement (HR 0.59, 95% CI 0.38-0.90;  $P = 0.013$ ). The pCR rate was also higher in the trastuzumab arm (38% vs 19%,  $P = 0.001$ )<sup>51</sup>.

Finally, in the GeparQuattro<sup>52</sup> patients with Her2-positive BC were assigned to four cycles of epirubicin/cyclophosphamide and then randomly treated with four cycles of 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel (Group A), or 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel plus 1,800 mg/m<sup>2</sup> capecitabine (Group B, concomitant arm) or 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel, followed by four cycles of 1,800 mg/m<sup>2</sup> capecitabine (Group C, sequential arm).

Patients with Her2-positive tumors ( $n = 445$ ) received 6 mg/kg IV trastuzumab every three weeks concomitant with all chemotherapy cycles. A pCR (primary endpoint) rate of 31.7% was observed in Her2 positive patients receiving trastuzumab. In comparison, only 15.7% of the patients achieved a pCR in the reference group of HER2-negative patients.

Lapatinib with trastuzumab is not currently used in neoadjuvant setting.

The NeoSphere trial randomly assigned patients with early, locally advanced and inflammatory BC to trastuzumab plus docetaxel or pertuzumab and trastuzumab plus docetaxel or pertuzumab and trastuzumab plus docetaxel plus docetaxel. The pCR rates between arms were 29%, 45.8%, 16.8% and 24%, respectively. ER-negative patients achieved a pCR in 29% of cases. Other predictive biomarkers of response could help selecting those patients that do not benefit from chemotherapy<sup>53</sup>.

#### **Metastatic BC**

In the case of MBC, monochemotherapy is preferred to polychemotherapy. One of the first studies comparing single-agent chemotherapy with or without trastuzumab was the trial by Slamon et al.<sup>11</sup>.

Different parameters such as possible combination with targeted agents, previous treatments, aggressiveness of the disease, sites of metastasis, comorbidities, as well as tumor biology and clinical concerns guide the choice of treatment.

The CLEOPATRA study, a phase III trial, compared the efficacy and safety of pertuzumab, trastuzumab and docetaxel with placebo, trastuzumab and docetaxel in patients with Her2-positive first-line MBC. The dual-blockade arm showed significant benefit regarding both progression-free survival (PFS) and OS compared to the placebo arm (PFS:



12.4 vs 18.7 months, OS: 56.5 vs 40.8 months)<sup>54</sup>.

The EMILIA trial, a phase III trial, evaluated the efficacy and safety of T-DM1 compared with lapatinib plus capecitabine in patients with Her2-positive locally advanced BC or MBC following prior trastuzumab-based and taxane-containing chemotherapy<sup>7</sup>.

Lapatinib was also used in third line setting. The phase 3 EGF104900 showed that the trastuzumab/lapatinib combination improved median PFS from 8.1 to 11.1 weeks (HR 0.75, 95% CI 0.58-0.94,  $P = 0.011$ ) and median OS from 9.5 to 14 months (HR 0.74, 95% CI 0.57-0.97,  $P = 0.026$ )<sup>55,56</sup>.

Lapatinib was the first anti-Her2 agent to be validated in a pre-clinical setting as having direct anti-tumor activity against the development of CNS metastases.

A retrospective analysis of the phase 3 EGFR100151 study showed a non-significant reduction in the risk of CNS disease as the first site of relapse for the capecitabine/lapatinib arm (6.8 vs 2.5%,  $P = 0.1$ ) (Geyer et al., 2006)<sup>56</sup>.

The MARIANNE study, a phase III trial, in first-line HER2-positive MBC treated with T-DM1 plus placebo versus T-DM1 plus pertuzumab versus trastuzumab plus taxane-based chemotherapy (paclitaxel or docetaxel) showed no significant difference regarding PFS in the 3 different arms<sup>57</sup>. Therefore, T-DM1 represents a recommended treatment alternative for patients with HER2-positive MBC in the first-line setting diagnosed less than 6 months after adjuvant therapy.

#### *HER2 blockade and endocrine therapy in metastatic setting*

Her2 -positive tumors expressing HR represent approximately 50% of all patients<sup>58</sup>. Her2 - positivity in HR-positive disease is associated with endocrine resistance<sup>59</sup>. Cross-talk between the two pathways exists and inhibition of Her2 pathway seems to restore hormone sensitivity<sup>60,61</sup>.

TANDEM and ELECTRA were the first trials to address this hypothesis and showed that the addition of trastuzumab monotherapy to an aromatase inhibitor (AI) in patients with Her2 - positive and HR-positive disease prolongs PFS in the first-line setting<sup>62,63</sup>.

No clear OS benefit has been reported. The value of dual Her2 blockade in combination with endocrine therapy has also been evaluated.

The phase II PERTAIN trial randomly assigned 129 patients to first-line trastuzumab plus pertuzumab with an AI or to trastuzumab plus an AI. According to physicians' decisions, about two third of patients in each group received induction taxane-based chemotherapy. The study demonstrated a PFS benefit of the dual blockade arm (median 18.9 vs 15.8 months, HRa, 0.65;  $P = 0.007$ )<sup>64</sup>.

Moreover, the phase III ALTERNATIVE trial randomly assigned 355 patients who had already progressed to prior endocrine therapy and trastuzumab to receive an AI with lapatinib and trastuzumab or AI with single anti-Her2 agent (ie, lapatinib or trastuzumab). The study met its primary end point and median PFS was 11 months in the dual Her2 blockade group versus 5.6 months in the trastuzumab group (HRa, 0.62;  $P = 0.006$ ). Median PFS in the lapatinib group was 8.3 months<sup>65</sup>.

Based on all the accumulated evidence, dual Her2 blockade and endocrine therapy could be considered in the first-line setting in highly selected patients who are not candidates for chemotherapy and/or have very low tumor burden.

#### *New agents*

##### *Neratinib (HKI-272)*

Neratinib is a potent, irreversible, oral pan-HER TKI which blocks EGFR, Her2 and Her4, with similar potency at the EGFR and Her2 receptors<sup>66,67</sup> likely explaining the relatively higher burden of toxicity.

The randomized phase 3 NALA trial was designed to evaluate capecitabine/neratinib compared to capecitabine/lapatinib, with the primary endpoint of PFS. Neratinib and capecitabine modestly but statistically significantly prolonged median PFS to 6.6 from 8.8 months (HR 0.76, 95% CI 0.63-0.93,  $P = 0.0059$ ) with 1-year PFS rates of 28.8 versus 14.8%<sup>68</sup>. Although median OS was numerically longer with capecitabine/neratinib (24.0 vs 22.2 months), a statistically significant benefit was not observed (HR 0.88, 95% CI 0.972-1.07,  $P = 0.286$ ). Most common side effect was diarrhea. It can be reduced by using loperamide and deescalation strategy.

Results of a phase 2 study combining neratinib with endocrine therapy (fulvestrant) in ER + HER2 + MBC are awaited (NCT03289039).

##### *Tucatinib (ARRY-380, ONT-380)*

Tucatinib is a highly selective, ATP-competitive, small molecule TKI with nanomolar potency for

the Her2 receptor<sup>69</sup>. Tucatinib powerfully blocks the phosphorylation of Her2 and its downstream effector, AKT3, in cell lines overexpressing Her2. Furthermore, tucatinib substantially inhibited the truncated form of Her2 in the setting of p95/p110 mutations, known to cause resistance to trastuzumab<sup>70</sup>.

Synergy of tucatinib combined with chemotherapy had also been demonstrated in pre-clinical work, although with docetaxel rather than with capecitabine.

In the phase 2 placebo-controlled randomised HER2CLIMB trial 612 patients were randomized to receive capecitabine and trastuzumab with either tucatinib or placebo. Prior treatment with trastuzumab, pertuzumab and T-DM1 was required and patients with active brain metastases were enrolled, making them a truly representative sample of Her2-positive MBC patients<sup>71</sup>. The study met its primary endpoint, demonstrating improvement in 1-year PFS from 12.3% to 33.1% with tucatinib compared to placebo (HR 0.54, 95% CI 0.42-0.71,  $P < 0.001$ ). The experimental arm also achieved a useful ORR of 40.6% (vs 22.8% with placebo) in a population exposed to a median of three lines of treatment, advocating its potency in a resistant group of patients<sup>71</sup>. The ORR of 22.8% in the capecitabine/trastuzumab/placebo arm mirrors the 20% ORR reported by the phase 2 single-arm trial ( $n = 40$ ) which assessed the impact of capecitabine/trastuzumab in a heavily pre-treated Her2-positive MBC population, all of which has progressed on trastuzumab, an anthracycline and a microtubule inhibitor<sup>72</sup>. HER2CLIMB adds further evidence that the doublet retains this moderate efficacy following T-DM1.

The triplet remained well tolerated with only 12.9% of patients experiencing G3 diarrhea (compared to 8.5% with placebo, without the requirement for anti-diarrheal prophylaxis).

Interim data from a phase 1/2 study assessing the role of tucatinib combined with letrozole and the CDK4/6 inhibitor, palbociclib, in triple-positive MBC necessitated reduction of palbociclib to 75 mg/day combined with tucatinib 300 mg bd due to CYP3A interaction but reported a 31% response rate in women previously treated with trastuzumab and pertuzumab  $\pm$  T-DM1<sup>73</sup>.

#### *Trastuzumab deruxtecan (DS-8201, T-DXd)*

The antibody-drug conjugate trastuzumab deruxtecan (DS-8201, T-DXd) is an Her2-targeting mAb

conjugated with the topoisomerase I inhibitor DXd through an enzymatically cleavable linker, with a drug to antibody ratio of eight molecules per antibody.

The drug has recently shown unprecedented results in heavily pre-treated advanced Her2 positive breast cancer.

The first trial DESTINY-Breast 01, a phase II trial in pretreated MBC patients, demonstrated an impressive ORR of 60.9% (CI 53.4-68%), a median PFS of 19.4 months and a median OS of 24.6 months<sup>74</sup>. Whilst these results are very evocative, 15.2% developed interstitial lung disease (ILD) and unfortunately 2.7% died due to this treatment toxicity<sup>74</sup>.

More exiting data came from the randomized phase 3 studies DESTINY-Breast 03<sup>74,75</sup>. The trial randomized 524 patients with Her2-positive MBC, previously treated with trastuzumab and taxane, to receive either trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg every 3 weeks or T-DM1 3.6 mg/kg every 3 weeks. Patients with clinically stable, treated brain metastases were eligible for enrollment.

The primary end point was PFS by blind independent central review. A key secondary end point was overall survival and other secondary end points included objective response rate (ORR) by BICR and investigator assessment, duration of response by BICR, PFS by investigator and safety. The median PFS for patients treated with trastuzumab deruxtecan was not reached (95% CI, 18.5-not estimable) versus 6.8 months (95% CI, 5.6-8.2) with T-DM1 (HR, 0.28; 95% CI, 0.22-0.37;  $P = 7.8 \times 10^{-22}$ ). Among the 261 patients in the trastuzumab deruxtecan the 12-month PFS rate was 75.8% (95% CI, 69.8%-80.7%) versus 34.1% (95% CI, 27.7%-40.5%) among 263 patients treated in the T-DM1 arm.

Improved efficacy with trastuzumab deruxtecan exists across all pre-specified subgroups including hormone receptor status, prior pertuzumab treatment, the presence of visceral disease, number prior lines of therapy and presence of absence of brain metastases.

In terms of safety, the incidence of grade 3/4 drug-related treatment-emergent adverse effects was 45.5% with trastuzumab deruxtecan versus 39.8% with T-DM1. Interstitial lung disease /pneumonitis was the most common associated with treatment discontinuation for trastuzumab deruxtecan

(8.2%); thrombocytopenia was the most common TEAE that led to discontinuation of T-DM1 (2.7%).

Early phase studies are investigating the novel combinations including immunotherapy (NCT04538742, NCT03523572). A phase 2 combination study of T-DXd with tucatinib is under way (HER2CLIMB-04), hopefully combining the significant efficacy seen with both new agents, which is an interesting prospect for Her2 positive MBC patients<sup>76,77</sup>.

#### *Experimental TKIs*

Pozitotinib is an irreversible pan HER inhibitor.

A phase 1 monotherapy study included 75 patients with advanced breast cancer, amongst whom 60% experienced a partial response<sup>78</sup>. NOV120101-203 single-arm phase 2 trial assessed the efficacy of pozitotinib in the third-line setting; although 99% had received trastuzumab and 94% had received lapatinib, only 20% had been exposed to T-DM1 and 9% to pertuzumab<sup>79</sup>. The trial reported an ORR of 25.5% and a PFS of 4.04 months (95% CI: 2.94-4.40). However, patients were hampered by excessive rates of toxicity, with 96% and 92% of patients suffering from any grade of diarrhea and stomatitis, respectively.

Pyrotinib is an irreversible pan HER inhibitor.

A randomised phase 2 trial has compared pyrotinib (400 mg once daily continuously) and capecitabine (2000 mg/m<sup>2</sup> days 1-14 of 21-day cycle) with lapatinib (1250 mg once daily continuously) and capecitabine in a population previously treated with anthracyclines and taxanes (but only 29.7% exposed to prior anti-HER2 treatment). The primary endpoint of ORR for pyrotinib/capecitabine was an impressive 78.5% (95% CI: 68.5-88.5%) versus 57.1% (95% CI: 44.9- 69.4%) with lapatinib/capecitabine; the high response rates are likely explained by the low rates of exposure to trastuzumab. The pyrotinib/capecitabine combination also significantly improved PFS to 18.1 versus 7 months (HR 0.36, 95% CI: 0.23-0.58,  $P < 0.001$ ). Within the pyrotinib arm, 24% of patients experienced G3 hand-foot syndrome (HFS) and 15% G3-4 diarrhea but neither required discontinuation of pyrotinib<sup>80</sup>.

The randomised phase 3 PHOEBE trial evaluated the efficacy of second-line pyrotinib and capecitabine. PFS of 12.5 versus 6.8 months (HR 0.39, 95% CI: 0.27-0.56,  $P < 0.001$ ) with the OS data still immature<sup>81</sup>.

#### *Tailoring brain metastases*

The central nervous system (CNS) efficacy of lapatinib/capecitabine was investigated in Her2- positive MBC patients with untreated active brain metastases in the pioneering LANDSCAPE trial. The majority of patients had received prior trastuzumab (adjuvant or metastatic setting) and none had received prior cranial radiotherapy. CNS ORR 65% and median time to WBRT of 8.3 months. So this treatment can delay the need for invasive intervention<sup>56</sup> most common side effect was diarrhea (49% G3-4) and hand-foot syndrome (HFS). However, there is no evidence of superiority over trastuzumab and capecitabine in the prevention of symptomatic brain metastases in the CEREBEL (EGF111438) Phase III randomised trial<sup>82,83</sup>.

Although only patients with treated, stable brain metastases were included in the NALA study, notably fewer patients treated with neratinib required CNS intervention (22.8% compared to 29.2% with capecitabine/lapatinib,  $P = 0.043$ ), further confirming its superior CNS activity compared to lapatinib<sup>68</sup>.

In Her2-positive murine xenograft models, tucatinib and its active metabolite exhibited superior CNS penetration and intracranial tumor activity in comparison to either neratinib or lapatinib. This translated to prolonged survival rates for mice with intracranial Her2-positive tumors which received tucatinib monotherapy (Dinkel van Anderson et al., 2012).

Tucatinib reduced the risk of death by 34% compared to placebo, with a 2-year OS of 45% versus 25% (HR 0.66, 95% CI 0.50-0.77,  $P = 0.005$ ) and median OS of 21.9 versus 17.4 months. This benefit was observed across all subgroups including those with CNS disease (median PFS 7.6 vs 5.4 months and median OS of 18.1 vs 12 months)<sup>71</sup>.

What remains unknown about tucatinib is whether it will be effective in patients who have progressed on lapatinib or neratinib. Efficacy in some patients who have progressed on lapatinib can reasonably be anticipated from tucatinib's greater anti- Her2 potency<sup>84</sup>.

Cross-resistance for neratinib and tucatinib to the Her2 L755S mutation, a mechanism of acquired resistance to lapatinib, has been reported<sup>85</sup>; therefore, tucatinib seems unlikely to be a useful option for patients who progress on lapatinib and subsequently show primary resistance to neratinib.

*Her2 low positive tumors*

BC is considered Her2 positive when there is evidence of Her2 overexpression on an immunohistochemistry (IHC) assay (score 3 +) or gene amplification on an in situ hybridization (ISH) assay on at least one tumor sample. Lately, a potential new nomenclature has been proposed for the cases with IHC 1 + or 2 + with negative ISH—namely, Her2-low BC.

The development of anti-Her2 antibody-drug conjugates, including trastuzumab deruxtecan and trastuzumab duocarmazine, opens new therapeutic options for patients with breast cancer, including patients with low expression of Her2.

The Her2-low-positive tumors have a specific biology and show differences in response to therapy and prognosis, which is particularly relevant in therapy-resistant, hormone receptor-negative tumors. Hence, these findings provide a basis for a better understanding of the biology of breast cancer subtypes and the refinement of future diagnostic and therapeutic strategies (Denkert et al., 2021).

Up to 55% of BCs express low levels of Her2 in the absence of gene amplification; currently, they are clinically classified either as luminal like or TNBCs.

Her2-low-positive tumors had a significantly lower pCR rate than Her2-zero tumors (321 [29.2%] of 1098 vs 473 [39.0%] of 1212,  $P = 0.002$ ). With regards to hormone receptor status, pCR was also significantly lower in Her2-low-positive tumors versus Her2-zero tumors in the hormone receptor-positive subgroup (Denkert et al., 2021).

If the clinical benefit of targeting Her2 in non-amplified cancers is confirmed, a shift in our approach to Her2-targeting therapy can be anticipated for the following reasons:

(1) Independence from oncogene dependency: preclinical evidence shows novel ADCs' activity might not be related to Her2-pathway inhibition but rather to the delivery of cytotoxic payload through a "Trojan horse" pharmacological mechanism<sup>86</sup>. Consequently, they could be active regardless of biologic cell dependency on the Her2 pathway.

(2) Higher DAR: similar to TDM1, most novel ADCs use trastuzumab as the vehicle of cytotoxic drugs; however, engineering evolutions enabled the linking of more cytotoxic molecules to each anti-Her2 antibody, thus enhancing the cytotoxic power of novel ADCs and likely explaining the divergent activity of T-DM1 and novel compounds in Her2-low BC<sup>86,87</sup>.

(3) Cleavable linker: novel ADCs are conjugated

via enzymatically cleavable linkers, digested by lysosomal enzymes, which are highly expressed in the tumor microenvironment and tumor cellular endocytic vesicles<sup>86,87</sup>. Cleavable linkers facilitate the killing of bystander Her2-positive cells but also of neighboring non-antigen-expressing cells<sup>87</sup>, potentially overcoming the intratumoral heterogeneity in Her2 expression. T-DM1 was developed with a non-cleavable linker, thus possibly explaining the lower activity in this setting.

(4) Payload mechanism of action: in contrast to TDM1, which uses an inhibitor of micro-tubules assembly as payload, new ADCs are conjugated to direct DNA-targeting agents like alkylators<sup>87</sup> and topoisomerase I inhibitors<sup>86</sup>, exerting more potent cytotoxic activity in BC clones.

Overall, no solid evidence supports Her2-low status as an independent prognostic factor.

Early promising data suggest that some of these agents are active in non-amplified tumors, potentially challenging the current paradigm of Her2 targeting in BC.

*Pertuzumab*

Pertuzumab has limited activity in patients with Her2-low metastatic BC (mBC). In a phase II trial in which the role of pertuzumab monotherapy was assessed in pretreated patients with Her2-low mBC, only two of 78 patients achieved a response<sup>88</sup>.

*Margetuximab*

Margetuximab was tested in a phase I trial of patients with multiple solid tumors overexpressing HER2 by IHC (scores 2 + and 3 +), 40% of which were breast cancers<sup>16</sup>.

The trial enrolled 23 patients with HER2-low BC but no signal of activity was seen in this subgroup.

*Neratinib*

Neratinib was tested in pretreated patients with HER2-mutant, non-amplified mBC and showed signs of efficacy both in monotherapy and in combination with fulvestrant<sup>89</sup>. Following these encouraging results, additional studies were initiated in this setting with other anti-HER2 tyrosine kinase inhibitors, including poziotinib (NCT02544997) and pyrotinib (NCT03412383).

*T-DM1*

TDM1 is composed of trastuzumab and DM1, conjugated through a non-cleavable linker, with a DAR of 3.5 molecules per antibody. Some retro-

spective evidences suggest limited activity of the compound in patients with HER2-low BC<sup>35</sup>.

#### *Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a)*

Is an HER2-targeting mAb conjugated with the topoisomerase I inhibitor DXd through an enzymatically cleavable linker, with a DAR of eight molecules per antibody. The drug was tested in patients with HER2-low BC in the context of a phase I trial (NCT02564900)<sup>74</sup>. As of February 2019, 54 patients were evaluable for efficacy end points. The confirmed ORR was 37% with a disease control rate of 87%, a median PFS of 11.1 months and a median duration of response of 10.4 months. Efficacy was observed in all subgroups, including HR-negative and HER2 IHC score 1 + BC. Safety data were reported on the overall BC study population, with the most frequently observed toxicities being gastrointestinal and hematologic, likely related to the chemotherapy backbone. However, there were three fatal cases of pneumonitis.

Trastuzumab duocarmazine (SYD985) is an HER2-targeting ADC coupling trastuzumab to a potent duocarmycin payload (vc-seco-DUBA) through a cleavable linker, with a DAR of 2.8. The compound was tested in a phase I trial including HR-positive and triple-negative, Her2-low mBC (NCT02277717)<sup>90</sup>.

Following the promising results observed in this study, a phase III trial (TULIP trial; Clinical-Trials.gov identifier: NCT03262935) was initiated, although it is restricted to Her2-positive BC.

#### *Vaccines*

Cancer vaccines aim at preventing or treating tumors by enhancing immune response against tumor-related antigens. In the context of BC, vaccine immunotherapy has been studied mostly to improve outcomes in the early setting. Anti-Her2 vaccines were developed and tested in HER2-positive and HER2-low BC. The nelipepimut-S vaccine consists of the Her2-derived peptide E75 combined with the immunoadjuvant granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).

The large, phase III PRESENT trial randomly assigned 758 Additional anti-Her2 vaccines (eg, GP2, AE37)<sup>91</sup>.

#### *Bispecific antibodies*

Several anti-Her2 bispecific antibodies (BAs) are

under development, although only a minority are also being tested in clinical trials. In Her2-low disease<sup>92</sup>. ZW25 is a BA that targets Her2 domains 2 and 4, for which in vivo studies demonstrated antitumor activity in Her2-low BC models<sup>93</sup>.

A phase I clinical trial (NCT02892123) is evaluating ZW25 administration in Her2-expressing cancers, including a cohort of Her2-low (IHC 2+, ISH-negative) BCs. Preliminary analysis of this trial demonstrated 46% ORR in patients with Her2-positive BC<sup>94</sup>; efficacy data in HER2-low tumors are pending.

Of note, by linking an auristatin payload to ZW25, the new compound ZW49 was obtained, combining the mechanism of action of BAs and ADCs. The antibody showed encouraging pre-clinical activity in Her2-low BC<sup>95</sup> and is currently being tested in a phase I trial, although the trial is restricted to Her2-positive cancers (NCT03821233). Additional anti-Her2 BA (eg, ertumaxomab, GBR130288)<sup>96</sup> have been tested in similar settings.

### **Gastrointestinal cancers**

#### *Gastro-esophageal cancer*

Gastric cancer is associated with a poor prognosis, in particular in the advanced stages of the disease, with only 5-10% of metastatic patients surviving 5 years. About one out of five gastric cancer is HER2-positive. Several Her2 inhibitors have been explored in gastric cancers but few positive results were reported. TOGA trial was the first randomized, prospective, multicenter, phase III trial to study the efficacy and safety of trastuzumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with HER2-positive gastroesophageal and gastric adenocarcinoma<sup>97</sup>.

Subsequently, several studies have explored the role of trastuzumab and the new chemotherapy regimens and new anti-Her2 agents without reporting significant results. Loss of Her2 expression has been observed in 29%-69% of patients with gastric cancer following treatment with trastuzumab, suggesting that a decrease in Her2 expression can result in progression on trastuzumab and may be associated with poor outcomes<sup>98-100</sup>.

After progression following anti-Her2 systemic treatments second-line treatment options in the metastatic setting are limited, which creates the need for targeted anti-Her2 therapies for these patients.



In 2020, data were reported on the efficacy of Trastuzumab deruxtecan in pretreated Her2 positive gastric cancer.

The first study was the phase II Destiny Gastric 01 trial<sup>101</sup>.

The trial enrolled 189 patients from Japan and South Korea with Her2-expressing advanced gastric cancer or gastroesophageal junction adenocarcinoma (defined as IHC3 + or IHC2 + /ISH + ) who have progressed on two or more prior treatment regimens including fluoropyrimidine (5-FU) and platinum chemotherapy and trastuzumab. Patients were randomized to receive trastuzumab deruxtecan or physicians' choice of irinotecan or paclitaxel.

The study showed a statistically significant and clinically meaningful improvement in ORR, the primary endpoint of the trial and OS.

Results from the phase 2, open-label, single-arm study Destiny-Gastric02 were presented at Esmo 2021. The study enrolled 79 patients in multiple centers in North America and Europe and evaluated safety and the efficacy of trastuzumab deruxtecan (6.4mg / kg) in patients with metastatic and/or unresectable Her2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma experiencing disease progression during or after a therapeutic regimen containing trastuzumab.

ORR, the primary endpoint of the study was 38,0% (IC al 95% 27,3-49,6)

After a median follow-up of 5.7 months, the median duration of response (DoR) to trastuzumab deruxtecan was 8.1 months (95% CI 4.1-non-evaluable, NE). Median PFS was 5.5 months (95% ci 4.2-7.3). In addition, a confirmed observed disease control rate, an exploratory endpoint of the study, of 81% (95% CI 70.6-89.0) was reported<sup>102</sup>.

Two ongoing studies, Destiny Gastric-03 and 04 are evaluating safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan alone or in combination with cytotoxic chemotherapy and/or immunotherapy in earlier line of treatment in patients with Her2 positive metastatic and/or un- resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (G/GEJ)<sup>103</sup>; NCT04704934)

A new treatment strategy is evaluating combination of antiHer2 treatments and immunotherapy. Two phase II first line trials, the MSKCC trial and Panthera trial, have shown consistent results with the administration of trastuzumab plus pembrolizumab and chemotherapy in advanced Her2 positive esophagogastric cancer<sup>103,104</sup>.

More interesting results came from the phase 3 Keynote 811 study. The trial randomized patients with Her2 positive metastatic G/GEJ cancers to first line 5FU platinum standard chemotherapy plus trastuzumab (SOC) plus or minus pembrolizumab.

The first interim analysis presented at ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 reported a confirmed ORR (95% CI) of 74.4% (66.2-81.6) for pembrolizumab + SOC versus 51.9% (43.0-60.7) for placebo + SOC (difference, 22.7% [95% CI, 11.2-33.7], P = 0.0 0 0 06); complete response rate was 11.3% versus 3.1% and disease control rate (DCR) was 96.2% versus 89.3%<sup>105</sup>.

Several studies are now exploring immunotherapy plus antiHer2 treatments plus chemotherapy in Her2 positive gastric cancer (table 1) Tables 1-4.

Several studies are now exploring immunotherapy plus antiHer2 treatments plus chemotherapy in Her2 positive gastric cancer (table 1) Tables 1-4.

### Colorectal cancer

Preclinical studies have shown that HER2 amplification is a driver of resistance to anti EGFR targeted treatments in metastatic colorectal cancer (CRC)-derived xenografts<sup>106,107</sup>.

Immediately after identifying Her2 as a negative predictor of efficacy from antiEGFR agents, Her2 amplification has been considered as a therapeutic target. Table 2 reports studies conducted with anti Her2 agents in metastatic colorectal cancer, which however did not report satisfactory PFS results.

This is because different pathways coexist in the CRC that can cause resistance to targeted treatments (Kras or Nras mutations, low Her2 copy number). In contrast to these data, the Destiny-CRC-01 study showed an ORR of 45% in heavily pre- treated Her2 3 + patients. (Yoshino et al., ASCO 2021)<sup>110</sup>.

Moreover, in the ORR analysis presented at Esmo 2021 objective responses were reported in patients with and without activating Ras or PIK3CA mutations in CT DNA (Siena et al., ESMO 2021).

Based on the encouraging data from the Destiny-CRC-01 phase 2 trial, the phase 2 destiny-CRC-02 (NCT04744831) trial is now exploring the safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan at the 5.4-mg/kg and 6.4-mg/kg doses in patients with Her2-overexpressing, Braf wild-type, Ras-mutant or wild-type or mutant locally advanced, unresectable or metastatic CRC who have progressed following treatment with standard chemotherapy.

**Table 1a**

Summary of results from selected trials addressing antiHer2 benefit in the adjuvant treatment of BC.

Trial	No Pt	Schedule	Beneficial (PFS/DFI)	OS	Severe CHF (%)
BCIRG 006 <sup>11</sup>	3222	AC→ D vs AC→ D+ T→T vs D+ C+T→ T	HR 0.64 p <.0001 HR 0.75 p <0.04	HR 0.63 p <0.001 HR 0.77 p <0.04	4.1
FNCLCC-P <sup>123</sup> ACS04 (Spielman 2009)	3010	FEC or E + D vs FEC or E + D+T	HR 0.86 p <.041	HR 1.27 P not reported	1.5
NCCTG N 9831 <sup>119</sup>	2184	AC→P vs AC→ P→T	HR 0.69 p <.0001	HR 0.88 p <.0343	3.0
HERA <sup>30</sup>	3401	Four Cycles Standard Chemotherapy vs Four Cycles Standard Chemotherapy +T	HR 0.76 p <.0001	HR 0.85 p <.011	0.9
NCCTG N9831 and NSABP B-31 <sup>122</sup>	4046	AC→P vs AC→ P+T→T	HR 0.60 p <.0001	HR 0.63 p <.0001	3.9
APHINITY NCT0135 <sup>124</sup> 8877	4808	Chemo +PT vs Chemo +T	(Nod pos) HR 0.77 p 0.02	0.87 p 0.47	3.5
Von Minckwitz 2019 KATHERINE NCT0177 <sup>125</sup> 2472 Von Minckwitz 2019	1486	TDM1 vs T	HR 0.50 p < 0.001	0.7 p 0.08	3

The studies are non directly comparable but advantage of antiHer2 is clear in different setting.

**Table 1b**

Summary of results from selected trials addressing antiHer2 benefit in the neo-adjuvant treatment of BC.

Trial	No Pt	Schedule (best result arm in bold font)	pCR % AntiHER best arm	Severe CHF (%)
MD Anderson (Bud <sup>126</sup> zar 2005)	42	P→FEC P+T→FEC +T	65.2	0
MD Anderso <sup>127</sup> n (Budzar 2007)	22	P→FEC P+T→FEC +T	54.5	0
NOHA (G <sup>128</sup> ianni 2010 ) GeparQuattro <sup>52</sup>	235	CT vs CT +T	38	2
	1509 (445 HER pos)	EC → D (+/-cape) in HER neg EC → D + T (+/-cape) in HER pos	62	0.22
Gepa <sup>129</sup> rQuinto (Untch 2012)	620	EC +T→ D+T EC +L→ D+L	30.3	0.03
Cher <sup>130</sup> LOB (Guarneri 2012)	121	P + T→ FEC + T P + L→ FEC + L P+ T+ L→ FEC+T+L	47.7	0
NeoALTO <sup>6</sup>	455	T→ P +T L→P+ L T+L→P+T+L	51.3 61.3 (ER neg)	0
NSABP B41 <sup>131</sup> (Robidoux 2013)	529	AC→P+T AC→ P+L AC→P+T+L	60 69.8 (ER neg)	4
CALGB 40601 <sup>132</sup> (Carey 2013)	305	P+T P+L P+T+L	51 (only breast)	Not reported
TRIO US B07 <sup>133</sup> (HorWITZ 2013)	130	TC +T TC +L TC +T +L	52 68 (ER neg)	0
NeoSPHERE <sup>53</sup>	417	T +D Per +D T +Per+D	45.8 63.2 (ER neg)	1
BERENICE <sup>134</sup> (Swain 2018)	397	ddAC → PTPer FEC→ DTP	61.8	0

The studies are non directly comparable but advantage of antiHer2 is clear to obtain pCR especially for double block in ER neg with low severe cardiotoxicity.



**Table 1c**  
Summary of results from selected trials addressing antiHer2 benefit relapsed setting of BC.

Trial	No Pt	schedule	RR	PFS /TTP	OS
Slamon <sup>11</sup>	469	T +chemo vs chemo	50 vs 32	7.4 vs 4.6	25.1 vs 20
Robert 2006 <sup>135</sup>	196	T+ P+Carbo vs T +P	57 vs 36	10.7 vs 7.1	35.7 vs 32.2
BCIRG 007 <sup>136</sup> (Forbes 2006)	263	T+D+Carbo vs T+D	73 vs 73	10.4 vs 10.4	37.4 vs 37.1
Burstein 2007 <sup>137</sup>	81	T+D/P vs T +V	40 vs 51	6 vs 8.5	NR
HERNATA <sup>138</sup> (Andersson 2010)	284	T+D vs T+V	59 vs 59	12.4 vs 15.3	35.8 vs 38.8
GBG26 <sup>139</sup> (MlnkWitz 2011)	156	T+cape vs Cape	48 vs 27	13.7 vs 8.2	25.5 vs 20.4
EMILIA <sup>7</sup>	991	TDM1 vs L + cape	43.6 vs 30.8	9.6 vs 6.4	30.9 vs 25.1
EGF104900 <sup>120</sup>	296	L +T vs L	10.3 vs 6.9	11.1 vs 8.1	14 vs 9.5
<sup>140</sup>	324	L+ cape vs cape	22 vs 14	8.2 vs 5.6	17.5 vs 15.1
CLEOPATRA <sup>6</sup> (SWEIN 2015)	808	T+D+per vsT+D	80 vs 69	18.5 vs 12.4	56.5 vs 40.8
MARIANNE <sup>57</sup> (perez 2017)	1095	TDM1 +Per vs TDM1	64.2 vs 59.7	15.2 vs 14.1	NR
TH3RESA <sup>141</sup> (Krop 2017)	602	TDM1 vs physician choice	31 vs 9	6.2 vs 3.3	22.7 vs 15.8
PERTEIN <sup>64</sup>	318	(after 4 induction D) IA + P +T vs IA +T	Not reported	19 vs 16	Not reported
NALA <sup>121</sup>	621	N + cape vs L + cape	32.8 vs 26.7	11.1 vs 8.1	24 vs 22.2
DESTINY <sup>76</sup> breast 03 (verma 2020)	524	TDX vs TDM1	79.1 vs 34.2	8.8 vs 6.6	94.1 vs 85.9
HER2CLIMB <sup>74</sup>	612	Tucantinib +T + cape vs T + cape	40.6 vs 22.8	7.8 vs 5.6	24.7 vs 19.2
SOPHIA <sup>17</sup>	536	Margetuximab vs T	22 vs 16	5.8 vs 4.9	21.6 vs 19.8

The studies are non directly comparable but advantage of antiHer2 is clear in different setting.

**Table 1d**  
Approved antiHer2 therapies in advanced breast cancer.

Drug	Route	Combination	OS /month/benefit
Trastuzumab	Iv /w3	chemo	5.2
Pertuzumab	Iv /w3	Trastuzumab and Chemo	15.7
TDM1	Iv /w3	-	6.8
Tucantinib	Os/daily	Trastuzumab and capecitabine	4.5
Lapatinib	Os/daily	Capecitabine or Trastuzumab	No
Neratinib	Os/daily	capecitabine	No
Margetuximab	Iv /w3	-	No
Deruxtecan	Iv /w3	-	No

P: paclitaxel; D: docetaxel; E: epirubicine; T: trastuzumab; VNR: Vinorelbine; C: carboplatin; E: epirubicine; Cape: capecitabine; L: lapatinib; N: neratinib; Per: pertuzumab; TDx: deruxtecan; AC: Doxorubicine + Cyclophosphamide; EC: Epirubicine + Cyclophosphamide; FEC: fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide; PFS: progression free survival; DFI: Disease free interval; PFS: progression free survival; OS: overall survival; TTP: time to progression; NR not reported; Dd: dose dense.

**Table 2**  
Immunotherapy combinations for HER2-positive GC.

TRIAL	Regimen	Phase
KEYNOTE-811 (NCT03615326) <sup>103</sup>	Pembrolizumab/placebo + trastuzumab + chemotherapy	3
MAHOAGANY (NCT04082364) <sup>108</sup>	Margetuximab +/- PD-1 inhibitor +/- chemotherapy +/- dual checkpoint inhibitor	2/3
INTEGA (NCT03409848) <sup>109</sup>	Ipilimumab or FOLFOX with nivolumab and trastuzumab	2
DESTINY-Gastric03 (NCT04379596) <sup>103</sup>	Trastuzumab/deruxtecan monotherapy and combinations with chemotherapy or durvalumab	1b/2
NCT04276493	ZW25 + chemotherapy +/- tislelizumab	44593
NCT04280341	JS001 in combination with RC48-ADC	1

## Lung cancer

Most studies with antiHer2 agents in lung cancer are evaluating the efficacy of target agents, in particular TKI inhibitors (eg, Lapatinib, Mobocertinib, Afatinib, and Pyrotinib Poziotinib), and antibody-drug conjugates (ADCs)<sup>111</sup>; Zhaoetal., 2020).

Among the TKIs studied, the ones that gave the most encouraging results were poziotinib and mobocertinib.

Poziotinib demonstrated an ORR of 35% in pretreated patients (Socinski et al., ESMO 2020), while in the first line setting an ORR of 43% (Cornelissen et al., ESMO 2021).

These data were not convincing for routine use of the drug in clinical practice, also in consideration of the severe toxicity profile, especially with regard to gastrointestinal toxicity.

In the ongoing phase II study ZENITH20 presented at Esmo 2021 poziotinib, administered once daily at 16 mg, induced a median tumor reduction of 35% in patients with treatment-naïve non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring HER2 exon 20 mutations but 88% of the patients discontinued the treatment and 77% had a dose reduction for toxicity. (Cornelissen et al., ESMO 2021).

More interesting were results from the Phase 1/2 trial of mobocertinib, 160 mg once daily in metastatic, pretreated patients with EGFR exon 20 insertions. Median PFS was 7.3 months and ORR 43%; the safety profile of mobocertinib was manageable. The most common treatment-related adverse events were diarrhea (85%), nausea (43%), rash (36%), vomiting (29%) and decreased appetite (25%) (Jänne et al., 2021).

Among the ADCs TDM1 was the first studied in the treatment of Her2 mutant NSCLC lung tumors. In the prospective single-arm phase II study by Li et al.<sup>112</sup> TDM1 reported a RR of 44%, and mPFS of 5 months.

Trastuzumab deruxtecan demonstrated robust and durable activity in previously treated metastatic NSCLC with Her2 mutations

In the multicenter, international, phase II DESTINY-Lung01 trial, patients with unresectable/metastatic non-squamous Her2-mutated NSCLC that had relapsed or was refractory to standard treatment were given trastuzumab deruxtecan every 3 weeks. The study was divided into two cohorts. Cohort 1 consisted of 90 patients with Her2 overexpression without known Her2 mutations who were treated with trastuzumab deruxtecan at a dose of 5.4 or 6.4 mg/kg. Cohort 2 consisted of 91 patients with HER-2 mutated cancer, all of whom received the 6.4 mg/kg dose.

Results from cohort 2 were presented at ESMO 2021. The cohort of patients who received 5.4 mg/kg trastuzumab deruxtecan is currently being studied.

The primary endpoint was confirmed ORR. Secondary endpoints included duration of response, PF, OS, disease control rate and safety Table 3.

After a median follow up of 13.1 months, the confirmed ORR was 54.9% (95% confidence interval 44.2-65.4). Only 1% had a complete response, but 54% had a partial response and 37% had stable disease. Progressive disease occurred in 3%. The DCR was 92.3% (95% confidence interval 84.8-96.9) and the median duration of response was 9.3 months (95% confidence interval 5.7-14.7). Responses were observed across Her2 mutation subtypes as well as in patients with and without Her2 gene amplification and Her2 expression and in patients who had previously received Her2 tyrosine kinase inhibitor therapy.

Median PFS was 8.2 months (95% confidence interval 6.0-11.9) and median OS was 17.8 months (95% confidence interval 13.8-22.1).

Over a median treatment duration of 6.9 months, 97% of patients experienced treatment-emergent adverse events. Discontinuation due to these events

**Table 3**  
Anti-HER2 in chemorefractory HER2+ mCRC.

Trial	Regimen	ORR	mPFS	mOS
HERACLES A ( <i>KRAS</i> cod. 12-13 wt) <sup>13</sup>	Trastuzumab +Lapatinib	0,3	4.8 m	10.6 m
HERACLES BRAS/BRAF wt <sup>14</sup>	Trastuzumab + T-DM1	0,1	4.1 m	Not reported
My Pathway ( <i>KRAS</i> wt) <sup>15</sup>	Trastuzumab + Pertuzumab	0,4	5.3 m	14.0 m
TRIUMPH ( <i>RAS</i> wt) <sup>15</sup>	Trastuzumab + Pertuzumab	0,35	4.0 m	Not reported
TAPUR (no <i>RAS</i> data) <sup>116</sup>	Trastuzumab + Pertuzumab	0,25	4.0 m	25.0 m
MOUNTAINEER ( <i>RAS</i> wt) <sup>117</sup>	Trastuzumab + Tucatinib	0,52	8.1 m	18.7 m

occurred in 25% of patients, with the major causes being pneumonitis (13%) and interstitial lung disease (5%). Over one-third of patients (34%) required a dose reduction due to treatment-emergent adverse events, with the most common causes being nausea (11%) and fatigue (9%) (Nakagawa et al., 2021 118; Li BT et al., ESMO 2021; September).

## Conclusions

Data reported so far have shown that tailored treatment options for Her2-positive disease are evolving constantly across different cancer types.

Despite major improvements, many challenges still remain.

In early breast cancer, many efforts are aimed at selecting patients who are candidates for adjuvant de-escalation and escalation strategies.

In the metastatic setting, based on recent data, it is of fundamental importance to rethink the therapeutic algorithm to include new effective antiHer2 agents. Moreover, consideration should be given to special clinical situations such as brain mets, where the multidisciplinary approach is essential as well as the correct integration of the new anti-Her2 treatments with surgery and radiotherapy.

Improvements in clinical outcome for Her2-positive gastrointestinal cancers are emerging. AntiHer2 agents other than trastuzumab have been found to be effective and further research is now exploring immunotherapy plus antiHer2 treatments plus chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer refractory to trastuzumab and the role of ADC in pretreated CRC cancers.

Moreover, recent data have shown the unfavorable impact of Her2 mutations on prognosis and treatment response in lung cancer, suggesting the need for specific Her2-directed therapies for these patients. Several promising agents targeting Her2 mutations in patients with NSCLC are on the horizon; even if data are currently limited, preliminary results suggest a potential benefit.

## References

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al., *Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene*. Science. 1987;235:177-182.
- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al., *Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review*. J Clin Oncol. 2010;28:92-98.
- Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al., *Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer*. J Clin Oncol. 2006;24:5658-5663.
- Menard S, Tagliabue E, Campiglio M, et al., *Role of HER2 gene over expression in breast carcinoma*. J Cell Physiol. 2000;182:150-162.
- Sjogren S, Inganäs M, Lindgren A, et al., *Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers*. J Clin Oncol. 1998;16:462-469.
- Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al., *Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer*. N Engl J Med. 2012;366(2):109-119.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al., *Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-1791.
- Cobleigh M., *Herceptin® is active as a single agent in women with metastatic breast cancer overexpressing HER2*. Eur J Cancer. 1999;35(suppl 4):S316.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al., *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med. 2005;353:1659-1672.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med. 2005;353:1673-1684.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al., *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. N Engl J Med. 2001;344:783-792.
- Luque-Cabal M, García-Tejido P, Fernández-Pérez Y, et al., *Mechanisms behind the resistance to trastuzumab in HER2-amplified breast cancer and strategies to overcome it*. Clin Med Insights Oncol. 2016;10:21-30.
- Chumsri S, Sperinde J, Liu H, et al., *High p95HER2/HER2 ratio associated with poor outcome in trastuzumab treated HER2-positive metastatic breast cancer nctg N0337 and NCTG 98-32-52(Alliance)*. Clin Cancer Res. 2018;24:3053-3058.
- Zhuang G, Brantley-Sieders DM, Vaught D, et al., *Elevation of receptor tyrosine kinase EphA2 mediates resistance to trastuzumab therapy*. Cancer Res. 2010;70:299-308.
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al., *Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): An updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study*. Lancet Oncol. 2019;20:518-530.
- Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al., *First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors*. Ann. Oncol. 2017;28:855-861.
- Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al., *Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial*. JAMA Oncol. 2021;7:573-584.
- Ross JS, Fakhri M, Ali SM, et al., *Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and*

- short variant mutations in *ERBB2* and *ERBB3*. *Cancer*. 2018;124(Apr 1):1358-1373.
19. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al., *HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology*. *Am J Clin Pathol*. 2016;146:647-669 Dec.
  20. Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, et al., *Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival*. *Clin Cancer Res*. 2001;7:1850-1855.
  21. Heinmöller P, Gross C, Beyser K, et al., *HER2 status in non-small cell lung cancer: Results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin*. *Clin Cancer Res*. 2003;9:5238-5243.
  22. National Cancer Institute, (2021). Non-small-cell-lung-treatment. Accessed February 26.
  23. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al., *HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium*. *Cancer*. 2017;123:4099-4105.
  24. Takeda M, Sakai K, Hayashi H, et al., *Clinical characteristics of non-small cell lung cancer harboring mutations in exon 20 of EGFR or HER2*. *Oncotarget*. 2018;9:21132-21140.
  25. Liu L, Shao X, Gao W, et al., *The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: A meta-analysis of published data*. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1922-1932.
  26. Kim EK, Kim KA, Lee CY, et al., *The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma*. *PLoS One*. 2017;12:e0171280.
  27. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al., *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2018;29:iv192-iv237.
  28. Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, et al., *The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV*. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:731-770.
  29. Wu YL, Planchard D, Lu S, et al., *Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: A CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS*. *Ann Oncol*. 2019;30:171-210.
  30. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al., *Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*. 2011;12:236-244.
  31. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al., *Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer*. *J Clin Oncol*. 2011;29:4 491-4 497.
  32. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al., *Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer*. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-1283.
  33. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al., *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: A randomised controlled trial*. *Lancet*. 2007;369:29-36.
  34. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al., *2years versus 1year of adjuvanttrastuzumab forHER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, randomised controlled trial*. *Lancet*. 2013;382:1021-1028.
  35. Perez EA, Hurvitz SA, Amler LC, et al., *Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: A randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer*. *Breast Cancer Res*. 2014;16:R50.
  36. Piccart-Gebhart M, Holmes AP, Baselga J, et al., *First results from the phase III ALTO trial (BIG 02-06; NCCTG 063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T → L) or their combination (L + T) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC)*. *J Clin Oncol*. 2014;32 (suppl):LBA4.
  37. Chia S, Norris B, Speers C, et al., *Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers*. *J Clin Oncol*. 2008;26:5697-5704.
  38. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al., *High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller*. *J Clin Oncol*. 2009;27:570 0-5706.
  39. Vaz-Luis I, Ortesen RA, Hughes ME, et al., *Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: A multi-institutional study*. *J Clin Oncol*. 2014;32:2142-2150.
  40. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, et al., *Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer*. *N Engl J Med*. 2015;372:134-141.
  41. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al., *Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer*. *N Engl J Med*. 2006;354:809-820.
  42. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al., *Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: Final results of the FinHer trial*. *J Clin Oncol*. 2009;27:5685-5692.
  43. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al., *6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): A randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2013;14:741-748.
  44. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al., *Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Final results of the phase III randomized Short-HER study*. *Ann Oncol*. 2018;29:2328-2333.
  45. Conte PF, Frassoldati A, Bisagni G, et al., *Nine weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab: Long term outcomes of the ShortHER randomised trial*. *Annals of Oncology*. 2021;32 (suppl 2):S37-S47 Presented at ESMO Breast Cancer Congress 2021.
  46. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al., *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer*. *N Engl J Med*. 2017;377:122-131.
  47. Chen F, Chen N, Lv Z, et al., *Efficacy of second-line treatments for patients with advanced human epidermal*

- growth factor receptor 2 positive breast cancer after trastuzumab-based treatment: A systematic review and bayesian net-work analysis. *J Cancer*. 2021;12:1687-1697.
48. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP, *Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:188-194.
  49. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al., *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis*. *Lancet*. 2014;384:164-172.
  50. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al., *Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer*. *J Clin Oncol*. 2005;23:3676-3685.
  51. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al., *Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): Follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort*. *Lancet Oncol*. 2014;15:640-647.
  52. Untch M, Rezaei M, Loibl S, et al., *Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: Results from the GeparQuattro study*. *J Clin Oncol*. 2010;28:2024-2031.
  53. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al., *Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
  54. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al., *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. *Lancet Oncol*. 2013;14:461-471.
  55. Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, et al., *Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens*. *Ann Oncol*. 2009;20:1026-1031.
  56. Bachelot T, Romieu G, & ampone MD, et al., *Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study*. *Lancet Oncol*. 2013;14:64-71.
  57. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al., 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract 507. *Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab vs trastuzumab + taxane for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study; 2015*.
  58. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al., *Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer*. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:142-153.
  59. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al., *Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial*. *Ann Oncol*. 2008;19:1090-1096.
  60. Brasó-Maristany F, Griguolo G, Pascual T, et al., *Phenotypic changes of HER2-positive breast cancer during and after dual HER2 blockade*. *Nat Commun*. 2020;11:1-11.
  61. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al., *Mechanisms of tamoxifen resistance: Increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer*. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:926-935.
  62. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al., *Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer-Results of the eLEcTRA trial*. *Breast*. 2012;21:27-33.
  63. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al., *Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study*. *J Clin Oncol*. 2009;27:5529-5537.
  64. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al., *First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): A randomized, open-label phase II trial*. *J Clin Oncol*. 2018;36:2826-2835.
  65. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al., *Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Updated results of ALTERNATIVE*. *J Clin Oncol*. 2021;39:79-89.
  66. Larionov AA., *Current therapies for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer patients*. *Front Oncol*. 2018;8:89.
  67. Rabindran SK, Discifani CM, Rosfjord EC, et al., *Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase*. *Cancer Res*. 2004;64:3958-3965.
  68. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, et al., *Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥2 HER2-directed regimens: Phase III NALA Trial*. *J. Clin. Oncol*. 2020;38:3138-3149.
  69. Kulukian A, Lee P, Taylor J, et al., *Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor tucatinib as a single agent or in combination with trastuzumab or docetaxel in solid tumor models*. *Mol Cancer Ther*. 2020;19:976-987.
  70. Pheneger T, Bouhana A, Anderson D, et al., *Abstract #1795: In Vitro and in vivo activity of ARRY-380: A potent, small molecule inhibitor of ErbB2*. *Cancer Res*. 2009;69:9.
  71. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al., *Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer*. *N Engl J Med*. 2020;382:597-609.



72. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al., *Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer*. J Clin Oncol. 2007;25:3853-3858.
73. Shagisultanova E, Chalasani P, Brown-Glaberman UA, et al., *Tucatinib, palbociclib, and letrozole in HR + /HER2 + metastatic breast cancer: Report of phase IB safety cohort*. J Clin Oncol. 2019;37(15 Suppl):1029.
74. Modi S, Park H, Murthy RK, et al., *Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: Results from a phase Ib study*. J Clin Oncol. 2020;38:1887-1896.
75. Patel A, Unni N, Peng Y, *The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer*. Cancers (Basel). 2020;12:2081.
76. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al., Presented at: European Society for Medical Oncology Annual Congress 2021, September 16-21. *Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM) in patients (Pts) with HER2 + metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study; 2021*.
77. Powell CA, Modi S, Iwata H, et al., *Analysis of study drug-related interstitial lung disease (ILD) in patients (pts) with HER + metastatic breast cancer (mBC) treated with trastuzumab deruxtecan (T-DXd)*. Ann Oncol. 2021;32(suppl 2):S61-S62.
78. Kim TM, Lee KW, Oh DY, et al., *Phase I studies of poziotinib, an irreversible pan-her tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors*. Cancer Res Treat. 2018;50:835-842.
79. Park YH, Lee KH, Sohn JH, et al., *A phase II trial of the pan-HER inhibitor poziotinib, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who had received at least two prior HER2-directed regimens: Results of the NOV120101-203 trial*. Int J Cancer. 2018;143:3240-3247.
80. Ma F, Ouyang Q, Li W, et al., *Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: A randomized, phase II study*. J Clin Oncol. 2019;37:2610-2619.
81. Xu B, Yan M, Ma F, et al., *Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2021;22:351-360.
82. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, et al., *CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer*. J Clin Oncol. 2015;33:1564-1573.
83. Stavrou E, Winer EP, Lin NU, *ESMO Open 2021 Oct 6. How we treat HER2-positive brain metastases; 2021*.
84. Conlon NT, Kooijman JJ, van Gerwen SJC, et al., *Comparative analysis of anti-proliferative effects and gene profiling of lapatinib, neratinib, and tucatinib*. San Antonio Breast Cancer Symp. 2020;2020:P S10-PS06.
85. Xu X, De Angelis C, Burke KA, et al., *HER2 reactivation through acquisition of the HER2 L755S mutation as a mechanism of acquired resistance to HER2-targeted therapy in HER2 + breast cancer*. Clin Cancer Res. 2017;23:5123-5134.
86. Takegawa N, Tsurutani J, Kawakami H, et al., *Trastuzumab deruxtecan, antitumor activity is dependent on HER2 expression level rather than on HER2 amplification*. Int J Cancer. 2019;145:3414-3424.
87. Van der Lee MM, Groothuis PG, Ubink R, et al., *The preclinical profile of the duocarmycin-based HER2-targeting ADC SYD985 predicts for clinical benefit in low HER2-expressing breast cancers*. Mol Cancer Ther. 2015;14:692-703.
88. Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, et al., *HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape*. J Clin Oncol. 2020;38:1951-1962.
89. Smyth LM, Saura C, Piha-Paul SA, et al., *Update on the phase II SUMMIT trial: Neratinib + fulvestrant for HER2-mutant, HR-positive, metastatic breast cancer*. Ann Oncol. 2019;30(suppl 3).
90. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, et al., *Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: A phase I dose-escalation and dose-expansion study*. Lancet Oncol. 2019;20:1124-1135.
91. Mittendorf EA, Ardavanis A, Litton JK, et al., *Primary analysis of a prospective, randomized, single-blinded phase II trial evaluating the HER2 peptide GP2 vaccine in breast cancer patients to prevent recurrence*. Oncotarget. 2016;7:66192-66201.
92. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, et al., *Bispecific antibodies: A mechanistic review of the pipeline*. Nat Rev Drug Discov. 2019;18:585-608.
93. Weisser N, Wickman G, Davies R, et al., *Abstract 31: Preclinical development of a novel biparatopic HER2 antibody with activity in low to high HER2 expressing cancers*. Cancer Res. 2017;77:31.
94. Meric-Bernstam F, Beeram M, Mayordomo JI, et al., *Single agent activity of ZW25, a HER2-targeted bispecific antibody, in heavily pretreated HER2-expressing cancers*. J Clin Oncol. 2018;36(suppl 15):2500.
95. Hamblett K, Barnscher S, Davies R, et al., *ZW49, a HER2 targeted biparatopic antibody drug conjugate for the treatment of HER2 expressing cancers*. Cancer Res. 2019;79(4 suppl) abstract P6-17-13.
96. Cardoso F, Dirix L, Conte P, et al., *Abstract P3-14-21: Phase II study of single agent trifunctional antibody ertumaxomab (anti-HER-2 & anti-CD3) in HER-2 low expressing hormone-refractory advanced breast cancer patients (ABC)*. Cancer Res. 2011;70 P3-14-21-P3-14-21.
97. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al., *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial*. Lancet. 2010;376:687-697.
98. Kijima T, Arigami T, Uenosono Y, et al., *Comparison of HER2 Status Before and After Trastuzumab-based Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric Cancer*. Anticancer Res. 2020;40:75-80.
99. Seo S, Ryu MH, Park YS, et al., *Loss of HER2 positiv-*



- ity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: Results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer*. 2019;22:527-535.
100. Zhao D, Klemptner SJ, Chao J, *Progress and challenges in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma*. *J Hematol Oncol*. 2019;12:1-13.
  101. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al., *Trastuzumab Deruxetecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer*. *N Engl J Med*. 2020;382:2419-2430.
  102. Van Cutsem E, Di Bartolomeo M, Smyth E, et al., *Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab deruxetecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2 +) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen*. *Annals of Oncology*. 2021;32(suppl\_5):S1283-S1346.
  103. Janjigian YY, Viglianti N, Liu F, et al., *A phase Ib/II, multicenter, open-label, dose-escalation, and dose-expansion study evaluating trastuzumab deruxetecan (T-DXd, DS-8201) monotherapy and combinations in patients with HER2-overexpressing gastric cancer (DESTINY-Gastric03)*. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 3) TPS261. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04379596](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04379596).
  104. Rha SY, Lee C-K, Kim HS, et al., Presented at: 2021 Gastrointestinal Cancers Symposium ASCO; January 15-17, 2021. *A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (pembrolizumab, trastuzumab, chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA trial): Molecular profiling and clinical update*; 2021 Abstract 218.
  105. Janjigian, Y. Y. (2021), *KEYNOTE-811: Trastuzumab + chemotherapy with or without pembrolizumab for HER2 + G/GEJ cancer*. Presented at ESMO WCGIC 2021. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03615326](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03615326).
  106. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al., *A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatiens") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer*. *Cancer Discov*. 2011;1:508-523.
  107. Bertotti A, Papp E, Jones S, et al. *The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer*. *Nature*. 2015;526:263-267.
  108. Catenacci DV, Rosales M, Chung HC, et al., *MAHOGANY: Margetuximab combination in HER2 + unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma*. *Future Oncol*. 2021;17:1155-1164 [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04082364](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04082364).
  109. Tintelnot J, Goekkurt E, Binder M, et al., *Ipilimumab or FOLFOX with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2-positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217)*. *BMC Cancer*. 2020;20:503 [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03409848](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03409848).
  110. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al., *A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxetecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01*. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 15) abstr 4000.
  111. Subramanian J, Katta A, Masood A, et al., *Emergence of ERBB2 Mutation as a Biomarker and an Actionable Target in Solid Cancers*. *Oncologist*. 2019;24:e1303-e1314.
  112. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al., *Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial*. *J Clin Oncol*. 2018;36:2532-2537.
  113. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al., *Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): A proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2016;17:738-746.
  114. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, et al., *Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: The phase II HERACLES-B trial*. *ESMO Open*. 2020;2020(5):e000911.
  115. Nakamura Y, Sawada K, Fujii S, et al., *HER2-targeted therapy should be shifted towards an earlier line for patients with anti-EGFR-therapy naïve, HER2-amplified metastatic colorectal cancer*. *ESMO Open*. 2019;4:e000530.
  116. Gupta R, Garret-Mayer E, Halabi S, et al., *Pertuzumab plus trastuzumab (P + T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2 amplification or overexpression: Results from the TAPUR Study*. *J Clin Oncol*. 2020;38(4):132 Presented at ASCO GI 2020.
  117. F. Strickler JH, Zemla T, Ou F, et al., *Trastuzumab and tucatinib for the treatment of HER2 amplified metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the MOUNTAINEER trial*. Presented at ESMO GI 2019; 2019:4795.
  118. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al., *Trastuzumab Deruxetecan in HER2 -Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer*. *N Engl J Med*. 2022;386:241-251.
  119. Baselga J, Lewis Phillips GD, Verma S, et al., *Relationship between tumor biomarkers and efficacy in EMILLA, a phase III study of trastuzumab emtansine in HER2-Positive metastatic breast cancer*. *Clin Cancer Res*. 2016;22:3755-3763.
  120. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al., *Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 Study*. *J Clin Oncol*. 2012;30:2585-2592.
  121. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al., *Trastuzumab deruxetecan in previously treated HER2-positive breast cancer*. *N Engl J Med*. 2020;382:610-621.
  122. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCCTG N9831*. *J Clin Oncol*. 2014;32:3744-3752.
  123. Spielmann M, Roché H, Delozier T., *Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial*. *J Clin Oncol*. 2009;27(36) 6129-34. doi: 10.1200/JCO.20 09.23.0946.
  124. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive*

- Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
125. Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, *Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer.* *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
  126. Buzzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, *Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer.* *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3676-85;23(16):3676-3685. doi: 10.1200/JCO.2005.07.032.
  127. Buzzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, *Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen.* *Clin Cancer Res.* 2007;13(1):228-233. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1345.
  128. Gianni L, Eiermann W, Manikhas A A, et al., *Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.* *Lancet.* 2010;375(971):377-384. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
  129. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al., *Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2012;13(2):135-144. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70397-7.
  130. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al., *Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHERLOB study.* *J Clin Oncol.* 2012;30(16) 1989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.39.0823.
  131. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al., *Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183-1192. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70411.
  132. Carey LA, Donald A, Ollila D, et al., *Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer.* *Journal of Clinical Oncology.* 2013;no. 15\_suppl (May 20, 2013) 50 0-50 0. doi: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.500.
  133. Hurvitz SA, Caswell-Jin JL, McNamara KL, et al., *Pathologic and molecular responses to neoadjuvant trastuzumab and/or lapatinib from a phase II randomized trial in HER2-positive breast cancer (TRIO-US B07).* *Nat Commun.* 2020;11(1):5824. doi: 10.1038/s41467-020-19494-2.
  134. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al., *Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study.* *Ann Oncol.* 2018;29(3):646-653. doi: 10.1093/annonc/mdx773.
  135. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al., *Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer.* *J Clin Oncol.* 2006;24(18) 2786-92. doi:10.1200/JCO.2005.04.1764.
  136. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al., *Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens.* *J Clin Oncol.* 2011;29(2) 149-56. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6450.
  137. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al., *Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study.* *Cancer.* 2007 Sep 1;110(5):965-72. doi: 10.1002/cncr.22885. 2007;110(5) 965-72. doi: 10.1002/cncr.22885.
  138. Andersson M, Lidbrink E, Bjerrre K, et al., *Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HER-NATA study.* *J Clin Oncol.* 2011;29(3) 264-71. doi:10.1200/JCO.2010.30.8213.
  139. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al., *Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer.* *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2273-81. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.021.
  140. Zhou X, Cella D, Cameron D, et al., *Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment.* *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3) 577-89. doi: 10.1007/s10549-009-0310-8.
  141. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al., *Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743-754. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3.

## Case report

### An inconvenient neighbor: a case of acute respiratory failure in the emergency department

Remo Caramia<sup>1</sup>, Carlo Guarino<sup>1</sup>,  
Iolanda Bonghi<sup>2</sup>, Antonio Gallicchio<sup>1</sup>,  
Carmen Lopalco<sup>1</sup>, Myriam Arces<sup>1</sup>, Sa-  
manta Francavilla<sup>1</sup>, Alessandro Angla-  
ni<sup>3</sup>, Antonio De Matteis<sup>4</sup>, Pietro Fedele<sup>1</sup>

76° Congresso Nazionale  
SIAARTI- ICARE 2022  
Milano 28/10/22 - 30/10/22

ID Abstract 114

Topic: Medicina critica e  
dell'emergenza intraospedaliera

#### Riassunto

L'insufficienza respiratoria acuta è una condizione clinica che si presenta di frequente nei dipartimenti di emergenza. Le cause possono essere polmonari o extrapolmonari. Lo scopo di questo lavoro è illustrare il caso clinico di un paziente del dipartimento di emergenza con una insufficienza respiratoria dovuta a compressione tracheale.

#### Case report

A 93 year-old woman arrived in the emergency department in coma and respiratory distress. In the medical history he presented obesity, chronic obstructive bronchitis, anxious-depressive syndrome, hypertensive heart disease and diabetes. Family members report that for some time the patient often had an irritating cough and difficulty in swallowing during meals, with episodes like food suffocation, which however resolved in a few minutes. The last

<sup>1</sup> Anesthesia, Resuscitation and Pain Therapy Unit, D. Camberlingo Hospital, ASL BR, Francavilla Fontana, Italy.

<sup>2</sup> Emergency department, D. Camberlingo Hospital, ASL BR, Francavilla Fontana, Italy.

<sup>3</sup> Radiology Unit, D. Camberlingo Hospital, ASL BR, Francavilla Fontana, Italy.

<sup>4</sup> General Surgery Unit, D. Camberlingo Hospital, ASL BR, Francavilla Fontana, Italy.

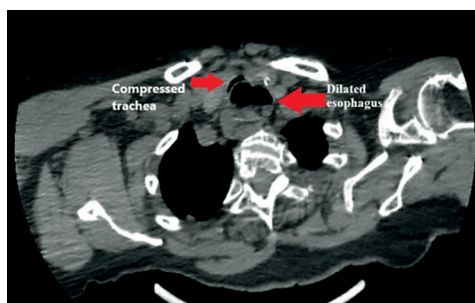


Figure 1

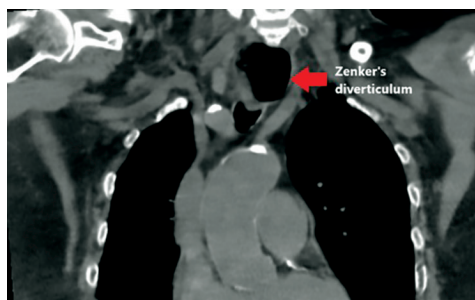


Figure 2

episode, which occurred about four hours earlier, never resolved and it was necessary to alert the emergency system.

On physical examination, the patient presented herself in an awakened sleep state, apparently aphasic and without significant motor deficits. There was evident respiratory distress and on chest auscultation there were noises of bronchostenosis.

An arterial blood gas test was characterized by hypoxemic-hypercapnic acidosis. The saturation was correctable with supplemental O<sub>2</sub>. Bronchodilator therapy was performed, and a brain and chest CT scan was ordered. The result showed the absence of acute events in the brain, the lack of confirmation of the suspicion of aspiration pneumonia but revealed a significant dilation of the esophagus, full of ingests, with important compressive effects on the initial part of the trachea (Figure 1).

A more careful evaluation of the images also by the consultant surgeon led to the diagnosis of the presence of a Zenker's diverticulum (Figure 2).

The patient was therefore classified as acute respiratory failure caused by compressive effects on the trachea. Flumazenil 0.25 mg was administered with improvement of the sleep state (the patient was taking lorazepam chronically), a nasogastric tube was placed with the intent to detain the esophagus,

she was placed in a semi-sitting position and levosulpiride 25 mg intravenously was administered.

About two hours after arriving in the emergency room, the patient was more awake and reactive with improvement in respiratory distress and saturation and reduction of bronchostenosis, subsequently improved further until the acute respiratory failure resolved.

### Conclusion

In this clinical case, respiratory failure was determined by an inconvenient neighbor of the trachea, Zenker's diverticulum of the esophagus, with an initial suspicion of aspiration pneumonia which was unfounded.

## Neuromodulation by radiofrequency for ganglion impar block in the management of a clinical case of perineal cancer pain not responsive to medical therapy

Carlo Guarino<sup>1</sup>, Remo Caramia<sup>1</sup>, Maria Giovanna di Bari<sup>1</sup>, Roberto Mele<sup>1</sup>, Cosimiana Galizia<sup>1</sup>, Giovanni Bellanova<sup>2</sup>, Annamaria Miccianza<sup>3</sup>, Giuseppina Caputi<sup>1</sup>, Pietro Fedele<sup>1</sup>

76° Congresso Nazionale  
SIAARTI- ICARE 2022  
Milano 28/10/22 - 30/10/22

ID Abstract 125

Topic: Dolore cronico

### Riassunto

Il dolore perineale oncologico è una condizione patologica che limita grandemente la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti. L'approccio terapeutico è inizialmente farmacologico e si fonda sull'uso di antinfiammatori, analgesici, oppioidi

in varia combinazione. In qualche caso, tuttavia, la terapia medica non è efficace ed occorre praticare altri approcci terapeutici. Lo scopo del presente lavoro è di descrivere il caso clinico di un paziente con dolore neoplastico perineale che non ha ricevuto benefici dalla tradizionale terapia medica e che è stato trattato con blocco ganglionare generato da radiofrequenze.

### Case report

A 59-year-old woman came to our observation with particularly disabling perineal pain. The patient, in fact, suffered from continuous pain that was greatly exacerbated by the poorly tolerated sitting position. In anamnesis the woman had a previous recto-sigma resection surgery for rectal carcinoma. At a first evaluation, drug therapy with opioids and anti-inflammatories was set.

At subsequent check-ups, although medical therapy was modified and personalized, there were no significant improvements in the clinical condition, so it was proposed to perform a ganglion impar block. A test block procedure was initially practiced testing the patient's response to definitive therapy. This first approach gave encouraging results with control of the painful symptoms for about a month, for which we proceeded, with a certain awareness of the success, to the definitive procedure by neuromodulation with pulsed radiofrequency at 42 ° C for 6 minutes at 60 V of energy delivered. The procedure made use of radioscopy plus contrast agent (Figure 1) means and sensory and motor stimulation. The woman, after the antalgic therapy session, was re-evaluated after one and three months. She showed a marked improvement in her symptoms and in her mood, for having finally got rid of a pain she could no longer bear. He did not experience any adverse effects and continued antitumoral therapy. Informed consent to publish had been obtained.

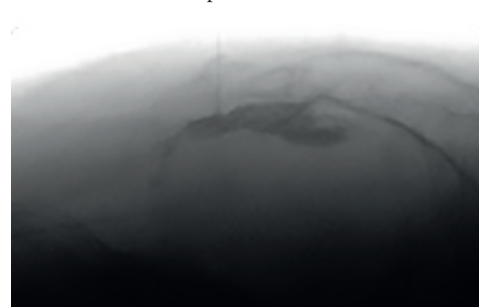


Figure 1

<sup>1</sup> Anesthesia, Resuscitation and Pain Therapy Unit, D. Camberlingo Hospital, ASL BR, Francavilla Fontana, Italy.

<sup>2</sup> General Surgery Unit, D. Camberlingo Hospital, ASL BR, Francavilla Fontana, Italy.

<sup>3</sup> Internal Medicine Unit – Oncology Day Hospital, D. Camberlingo Hospital, ASL BR, Francavilla Fontana, Italy.

## Conclusion

In this clinical case, the painful perineal symptoms in a cancer patient were resolved with the ganglion impar block by radiofrequency, after the failure of medical therapy. The test dose practiced was very useful in understanding and predicting whether the woman would respond to the recommended therapy. Ganglion impar neuromodulation by radiofrequency is a reliable and safe technique in expert hands that can give positive analgesic responses in patients with perineal pain syndrome.

## Un insolito impianto di Pacing AAI per persistenza della vena cava superiore sinistra ed assenza della vena cava superiore destra

Rinaldo Giaccari<sup>1</sup>, Maria Carmela Scianaro<sup>1</sup>, Roberto Flora<sup>1</sup>, Vito Gallone<sup>1</sup>

### Riassunto

La persistenza della vena cava superiore sinistra è una rara anomalia congenita. L'associazione della vena cava superiore sinistra persistente in assenza della vena cava superiore destra e di altre anomalie cardiovascolari congenite è stata eccezionalmente descritta. In questo articolo si riporta un caso di vena cava superiore sinistra persistente ed assenza della vena cava superiore destra osservato durante impianto di *pacemaker* e confermato con esame ecocontrastografico.

### Introduzione

La persistenza della vena cava superiore di sinistra (PLSVC) è la più comune anomalia congenita del sistema di ritorno venoso, riscontrata nello 0.5% della popolazione generale e nel 4% dei pazienti con anomalie congenite. È spesso associata a difetti del setto interventricolare o a malformazioni più complesse e sono comuni le aritmie atriali e/o i disturbi nella formazione e conduzione dell'impulso elettrico. Nel 90% dei casi coesistono entrambe le vene cave superiori e generalmente la vena cava

superiore sinistra drena in seno coronarico (CS) che risulta pertanto dilatato). Solo nell'8% dei casi drena nell'atrio sinistro causando alterazioni emodinamiche come shunt sinistra-destra.

Invece la presenza di vena cava superiore sinistra (VCSSP) in assenza di vena cava superiore destra (VCSD) è una evenienza di rara descrizione in letteratura.

La VCSSP è solitamente un riscontro occasionale nei pazienti sottoposti a cateterismo destro (0,1%) o nelle sale di Elettrofisiologia, perché sovente non costituisce un problema emodinamico. Può essere sospettata all'ecocardiografia se si riscontra un seno coronarico particolarmente dilatato, nel 68% dei casi perché essa drena in seno coronarico.

Descriviamo un insolito caso di impianto di *pacemaker* AAI, in presenza di vena cava superiore sinistra persistente (VCSSP) ed assenza della vena cava superiore destra, riscontrato durante una normale procedura di impianto e confermato da angiococontrastografia venosa.

### Caso clinico

Un uomo di 67 anni è stato ricoverato nella nostra UO di Cardiologia del PO di Francavilla Fontana per la comparsa di vertigini soggettive e lipotimia associata da alcune ore a profusa astenia. All'ECG al PS riscontro di bradicardia sinusale marcata con frequenza di 38/m<sup>2</sup>; PA 160/80 mmHg; Nella sua storia clinica, degna di nota era presente una ipertensione arteriosa in trattamento con calcio antagonista diidropiridinico di II generazione.

I comuni parametri ematochimici, gli enzimi miocardiospecifici e gli elettroliti sierici non presentavano alcuna alterazione degna di nota. L'esame *ecofast* in urgenza mostrava normali connessioni atrioventricolari e ventricolo-arteriose, *situs solitus*, normali dimensioni delle cavità cardiache, con ipertrofia ventricolare sinistra.

Veniva monitorato con telemetria, alla lettura successiva si confermava la bradicardia persistente con frequenza notturna anche di 30/m<sup>2</sup> e quindi la indicazione ad impianto di *pacemaker* bicamerale.

Il giorno successivo, previo consenso informato si procedeva a impianto del *pacemaker* definitivo.

Pertanto si è proceduto, come di consueto, alla ricerca della vena cefalica sinistra e, dopo venotomia si introduceva elettrocatteter, che sotto guida fluoroscopica, evidenziava da subito, un anomalo decorso dello stesso percorrendo il versante sinistro della colonna vertebrale e si spingeva in atrio

<sup>1</sup> UOC di Cardiologia- UTIC, Ospedale Civile, "D. Camberlingo" - Francavilla Fna (Br).



destra attraverso il seno coronarico, suggerendo la presenza di una VCSS.

Pertanto si è deciso nella stessa seduta di abbandonare l'approccio sinistro, chiudendo a strati cute e sottocute e di affrontare la procedura da destra. Infatti, si procedeva mediante isolamento della vena cefalica, usando un catetere guida che con sorpresa, si dirigeva ad ogni tentativo dell'operatore, verso la parte sinistra della colonna vertebrale, suscitando il sospetto della assenza della VCSD. Poi nel tentativo di ottenere un angolo meno acuto che dirigesse il catetere guida nella vena cava superiore destra si è proceduto alla puntura a cielo aperto della vena succlavia destra. Ed anche da tale approccio sia la guida metallica, sia la guida idrofila Terumo si dirigeva, immancabilmente, verso la parte sinistra della colonna vertebrale, confermando il sospetto della mancanza della VCSD. Perciò è stata eseguita, da succlavia destra un'angiostografia venosa che ha confermato la mancanza di passaggio alla vena cava superiore di destra mentre il passaggio del contrasto verso la vena cava superiore sinistra persistente, confermava l'assenza di vena cava superiore destra.

Infine, attraverso l'incanalamento della vena succlavia di destra, si è utilizzato il catetere ventricolare destro che decorrendo attraverso la vena cava superiore sinistra e non senza reiterati tentativi (posizionamento nella vena magna e subito ritirato) poi attraverso un lungo percorso che impegnava il seno coronarico finalmente si decideva di posizionare l'estremità distale passiva lungo la parete atriale destro con parametri stabili di *sensing* ottimali e soglia da 0.9 V per 0.4 ms.

In considerazione della patologia di base pertanto ci si è accontentati di un impianto di stimolatore AAI, programmato poi ad una frequenza di base di 70/m' (Fig. 1).

## Discussione

La vena cava superiore sinistra è un vaso venoso normalmente presente nella vita embrionale; intorno alla 8ª settimana di gestazione si oblitera formando un legamento fibroso chiamato legamento di Marshall che unisce il seno coronarico con la vena anonima sinistra<sup>1</sup>.

La vena cava superiore sinistra persistente drena il sangue refluo dall'arto superiore sinistro e dalla parte sinistra di testa e collo nell'atrio di destra.

La persistenza della VCSS di solito non risulta

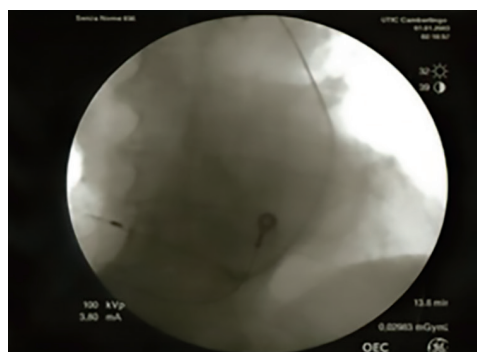


Fig. 1

patologica a meno che non coesistano altre anomalie.

Le più comuni anomalie cardiache associate sono la coartazione aortica e i difetti interventricolari. Le più frequenti anomalie extracardiache riguardano l'apparato gastro-intestinale (malrotazioni) e il cordone ombelicale (arteria ombelicale singola). Nel 7% dei casi sono descritte anomalie cromosomiche.

Il meccanismo responsabile della persistenza della vena cava superiore sinistra non è tuttora chiaro: potrebbe essere dovuta all'agenesia della vena cava superiore destra o a qualche altra anomalia che interferisce con il suo processo involutivo.

Quando presente, la VCSSP drena per lo più in atrio destro attraverso il seno coronarico, più raramente in atrio sinistro o nella vena polmonare. In tali casi si osservano spesso altre anomalie congenite quali, ad esempio, il difetto interatriale<sup>6</sup>. Le anomalie più frequentemente associate alla presenza di una VCSSP sono il DIA tipo seno venoso e la tetralogia di Fallot.

Nei pazienti con VCSSP ed assenza della vena cava superiore destra è stata descritta la coesistenza di disturbi della formazione e della conduzione dell'impulso associati ad alterazioni istologiche quali la frammentazione e lo stiramento del tessuto di conduzione specifico e del nodo AV. L'anomalo sviluppo può indurre anche alterazioni del nodo del seno con conseguente disfunzione sinusale<sup>8,9</sup>. In presenza di VCSS ed assenza della VCSD le difficoltà nell'eseguire l'impianto di *pacemaker* sono per lo più legate al posizionamento dell'elettrocatteter ventricolare per la necessità di superare l'angolazione tra il seno coronarico e l'imbocco della valvola tricuspidale.

Per ottenere un'efficace elettrostimolazione ventricolare sono stati riportati in letteratura dif-



ferenti approcci: dall'impiego iniziale di elettrodi epicardici, all'uso di cateteri a fissaggio attivo<sup>3</sup>, al posizionamento del catetere in un ramo dell'albero venoso coronarico, all'approccio addominale via vena cava inferiore.

Più recentemente sono state descritte tecniche di posizionamento di elettrodi a fissaggio passivo in ventricolo destro, previa preconformazione della guida a J e inarcamento del catetere in atrio destro sino a formare un'ansa completa<sup>3,4</sup>.

Nel nostro caso, la diagnosi di VCSS è stata confermata con un'angiografia venosa con mezzo di contrasto (SonoVue). Per la patologia del paziente, bradicardia sinusale da malattia del nodo del seno, forma bradi, si è preferito alla fine posizionare un unico elettrocatetere ventricolare in posizione atriale, per il lungo decorso in parete atriale destro con frequenza di elettrostimolo a 70/m', per evitare l'insorgenza di aritmie atriali.

Al controllo ad un mese, il paziente era stimolato in atrio ed il *device* presentava parametri elettrici ottimali e stabili. Al momento non sono noti dati sulla stabilità a lungo termine degli elettrodi posizionati con queste metodiche attraverso la VCSSP.

Dati di letteratura confermano che pazienti impiantati presentano elettrodi in posizione stabile dopo circa un anno dall'impianto.

#### Bibliografia

1. Badessa F, Pizzimenti G, Grasso P, Merlino A, Vasquez L, *Persistenza della vena cava superiore sinistra ed assenza della vena cava superiore destra*. Ital Heart J Suppl 2003; 4 (5): 424-427.
2. Biffi M, Boriani G, Frabetti L, et al., *Left superior vena cava persistence in patients undergoing pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation*. Chest 2001; 120: 139-44.
3. Rigatelli G, *Congenitally persistent left superior vena cava: a possible unpleasant problem during invasive procedures*. J Cardiovasc Med 2007; 8: 483-7.
4. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, et al., *Clinical implications of left superior vena cava persistence in candidates for pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation*. Heart Vessels 2009; 24: 142-6.
5. Worley SJ, Gohn DC, Pulliam RW, *Interventional Approach to CRT in a Patient with Drainage of the Superior Vena Cava into the Coronary Sinus*. Pacing Clin Electrophysiol 2008; 31: 506-8.
6. Reinhardt D, Surber R, Kuehnert H, et al., *Implantation of a re-synchronization device in a patient with persistent left superior vena cava – a case report*. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 2006; 17: 35-9.
7. Lane RE, Chow AW, Mayet J, Davies DW, *Biventricular Pacing Exclusively Via a Persistent Left-Sided Superior Vena Cava: Case Report*. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 640-2.
8. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al., *Biventricular Pacing via a Persistent Left Superior Vena Cava: Report of Four Cases*. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 192-6.
9. Rogers DP, Walker F, Chow AW, Lambiase PD, *Biventricular device implantation in a patient with congenitally corrected transposition and left-sided superior vena cava*. Pacing Clin Electrophysiol 2008; 31: 499-502.
10. Lauro A, Monteleone F, De Vuono T, et al., *Cosa c'è ancora "da vedere" su un impianto di pacemaker attraverso una vena cava superiore sinistra persistente?* Ital Aritm Cardio-stim 2009; 12: 1.

### Non solo sodio e potassio: danno renale acuto richiedente trattamento emodialitico in un caso di iperfosfatemia severa ed ipocalcemia per sindrome da lisi tumorale

Giuseppe Leonardi<sup>1</sup>, Mina Balestra<sup>1</sup>, Flavia Capaccio<sup>1</sup>, Michi Recupero<sup>1</sup>, Annarita De Giorgi<sup>1</sup>, Patrizia Covella<sup>1</sup>, Brigida Di Renzo<sup>1</sup>, Maria Grazia Arcidiacono<sup>2</sup>, Maria Angela Barletta<sup>3</sup>, Luigi Vernagione<sup>1</sup>

#### Introduzione

La sindrome da lisi tumorale (*Tumor lysis syndrome* TLS) è una emergenza oncologica caratterizzata da un rapido rilascio di materiale intracellulare come conseguenza della lisi delle cellule neoplastiche maligne.

Un ruolo centrale nella patogenesi è svolto dal rilascio di elevate quantità di acido urico e di elementi intracellulari che conducono a danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI) per molteplici meccanismi connessi alla loro deposizione intratubulare portando quindi ad iperpotassiemia, iperuricemia, iperfosfatemia ed ipocalcemia consensuale.

La TLS è frequentemente riportata in associazione con neoplasie ematologiche come il linfoma di Burkitt. I farmaci maggiormente associati alla TLS sono: Talidomide, Bortezomib, Idrossiurea,

<sup>1</sup> UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale "A. Perrino", Brindisi.

<sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Nefrologia Dialisi e Trapianto, AOU "Policlinico", Bari.

<sup>3</sup> UOC Medicina Interna, Ospedale "A. Perrino", Brindisi.

Paclitaxel, Fludarabina, Etoposide ed acido zolendronico mentre l'associazione con anticorpi monoclonali e terapia steroidea è molto rara<sup>1</sup>.

Nonostante rappresenti una delle emergenze oncologiche più comuni nel contestuale avvio di trattamenti chemioterapici, è possibile riscontrare anche sindromi da lisi tumorali spontanee, come nel case report qui riportato. Non esistono al momento studi prospettici che analizzino lo sviluppo spontaneo di TLS; da ciò che consegue che al momento non è possibile identificare con chiarezza eventuali fattori di rischio associati.

Pur non essendoci dei criteri uniformemente adottati per la definizione di sindrome da lisi tumorale, quelli maggiormente utilizzati sono i criteri di *Cairo-Bishop*<sup>2</sup> ma che tuttavia si applicano a casi di TLS secondari a chemioterapia, non essendoci ad oggi criteri pienamente validati sulle forme spontanee.

#### CAIRO-BISHOP CRITERIA

LABORATORY TUMOR LYSIS SYNDROME	
Acido Urico	> 8 mg/dL o incremento > 25%
Potassiemia	> 6 mEq/L o incremento > 25%
Fosforemia	> 4.5 mg/dL o incremento > 25%
Calcemia	< 7 mg/dL o riduzione > 25%

**Criteri laboratoristici per TLS (adattato da Cairo et Al)**

TLS CLINICA se presente	TLS Laboratoristica ed una o più delle seguenti complicanze
	INSUFFICIENZA RENALE
	ARITMIE CARDIACHE
	CONVULSIONI
	MORTE IMPROVVISA

**Criteri clinici per TLS (adattato da Cairo et Al)**

Essendo il fosfato maggiormente concentrato a livello intracellulare, la lisi tumorale può comportarne un grande sovraccarico a livello extracellulare. L'iperfosfatemia nella TLS spontanea è tuttavia meno frequente rispetto a quella indotta dalle terapie citotossiche, come conseguenza di un "bilancio neutro" causato dall'elevato uptake di fosforo dalle cellule neoplastiche con elevato *turnover*.

L'iperfosfatemia è causa di aumentato rischio di morte primariamente attraverso la chelazione con il calcio e la deposizione di sali di fosfato di calcio nei tessuti (incluso il rene). La contestuale ipocalcemia è in grado di indurre aritmie severe, convulsioni, tetania e morte. L'ipocalcemia causata dalla TLS può essere persistente anche dopo la correzione del fosfato, a causa del deficit acuto di 1-25 diidrossi-vitamina D.

La prevenzione del danno renale acuto può essere possibile con il tempestivo riconoscimento della TLS. La clearance delle sostanze intracellulari liberate in ambito extracellulare è cruciale e pertanto gli approcci terapeutici volti ad implementare l'*output* urinario sono parimenti fondamentali.

Nei pazienti in cui l'espansione volemica non è controindicata, secondo alcuni autori<sup>3</sup> è consigliato un *intake* idrico endovenoso di almeno 3 litri prima di avviare il ciclo di chemioterapia. Un elevato output urinario, infatti, ridurrebbe il prodotto calcio-fosforo nei tubuli renali e la formazione di cristalli intratubulari.

Inoltre, andrebbero evitati farmaci antinfiammatori, il ricorso ad esami con mezzo di contrasto iodati e farmaci vasocostrittivi.

#### Case report

Riportiamo il caso di un paziente di 82 anni inizialmente condotto al PS dell'Ospedale A.Perrino di Brindisi per dolore addominale ed astenia. In anamnesi era presente ipertrofia prostatica benigna, ipertensione arteriosa, pregresso IMA trattato con quadruplice *By pass* AC, BAV I grado con Mobitz 1, diabete mellito in terapia con metformina, ed un pregresso carcinoma squamoso ulcerato delle corde vocali trattato con laringectomia totale e tracheostomia.

Si eseguiva, tra gli esami strumentali in ingresso, tac addome che documentava formazione espansiva retroperitoneale verosimilmente compatibile con processo linfoproliferativo. Gli esami ematochimici documentavano una funzione renale normale con elettroliti nella norma.

Veniva quindi ricoverato; per il riscontro di tromboembolia polmonare ad angioTC, avviava EBPM a dose scoagulante.

Si eseguiva pertanto laparotomia esplorativa sulla voluminosa formazione espansiva di pertinenza intestinale con contestuali prelievi biotici, dirimenti successivamente per Linfoma ad immunofenotipo B del tipo diffuso a grandi cellule.

Nei successivi giorni di degenza si assisteva ad un progressivo peggioramento della funzionalità renale e delle condizioni generali con contrazione della diuresi (creatinina 4.8 mg/dL, azotemia 281 mg/dL) severa ipocalcemia (4.7 mg/dl), ed iperfosforemia (20.8 mg/dl) *non responsive* a terapia medica. Obiettivamente non vi erano edemi declivi; era presente inoltre iperuricemia (47 mg/dl) per cui si somministrava rasburicase in monosomministrazione.

Per il riscontro di tali valori di iperfosforemia ed ipocalcemia, si posizionava catetere venoso centrale in sede femorale destra e si avviava ad un primo trattamento emodialitico in urgenza della durata di 4 h. Si assisteva quindi ad un miglioramento della fosforemia (11.0 mg/dl, dimezzata) pur permanendo ipocalcemia (4.5 mg/dl); tale andamento era quindi concorde con quanto descritto in letteratura sulle correzioni più lente dell'ipocalcemia.

Il paziente veniva pertanto sottoposto ad ulteriori due trattamenti emodialitici sino a normalizzazione degli elettroliti e ripresa della diuresi e della funzionalità renale con supporto di terapia idratante, pur permanendo gravi condizioni generali ed un quadro di AKI (con valori crs di circa 2.0 mg/dl).

### Conclusioni

La sindrome da lisi tumorale è una complicanza di diversi trattamenti chemioterapici e la presenza di un danno renale (cronico o acuto) può rappresentare un fattore predisponente.

Il coinvolgimento del nefrologo nelle fasi di avvio e di completamento della chemioterapia deve essere pertanto considerato.

Esistono inoltre delle TLS spontanee i cui fattori di rischio non sono ben definiti. Tra questi, va probabilmente annoverata l'esposizione a mezzi di contrasto iodati (come nel caso riportato) e l'assunzione di farmaci antinfiammatori o vasocostrittori.

Il mantenimento dell'*output* urinario, quando possibile, è cruciale per evitare danni tubulari da sovraccumulo di elementi intracellulari liberati dalla lisi.

La nuova terapia con Rasburicase ha notevolmente modificato l'approccio terapeutico alla TLS, ma il ricorso alle metodiche dialitiche consente di trattare in maniera efficace i disturbi elettrolitici consensuali. L'impatto sulla mortalità è tuttavia difficile da valutare, per le sottostanti patologie oncologiche associate.

### Bibliografia

1. Adeyinka A, Bashir K, *Tumor Lysis Syndrome*. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
2. Cairo, M. S., & Bishop, M. (2004). *Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification*. British journal of haematology, 127(1), 3-11.
3. Wilson, F. P., & Berns, J. S. (2014). *Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances*. Advances in chronic kidney disease, 21(1), 18-26.

## Contributi pubblicati

### An alternative technique in case of PICC Difficult implantation

Remo Caramia<sup>1</sup>, Giuseppina Caputi<sup>1</sup>, Ludovico Galiano<sup>2</sup>, Francesco Mangini<sup>3</sup>, Pietro Fedele<sup>1</sup>

*Journal of Anesthesia & Intensive Care Medicine, Volume 12 Issue 2 - September 2022 DOI: 10.19080/JAICM.2022.12.555833*

#### Una tecnica alternativa in caso di difficoltà a posizionare il PICC

### Riassunto

I cateteri centrali ad inserimento periferico (PICC) sono dispositivi di accesso venoso centrale posizionati attraverso una vena periferica della parte superiore del braccio con la punta del catetere che arriva nel terzo distale della vena cava superiore (SVC). Possono restare in sede per alcuni mesi e sono idonei alle infusioni di soluzioni in vena centrale.

In alcuni casi, è difficile posizionare correttamente il PICC nella sua posizione ideale. Le tecniche di localizzazione e navigazione della punta sono utili e indispensabili per stabilire la corretta posizione della punta del catetere. Il metodo attualmente più utilizzato è l'ECG intracavitario.

Purtroppo, in alcuni casi il catetere non segue il corretto percorso endovenoso lungo la SVC. L'operatore dall'esterno può cercare di indirizzare correttamente il catetere, comprimendo la vena giugulare o modificando la posizione del braccio.

Nei casi in cui non è possibile indirizzare correttamente la punta del catetere, prima di abbandonare il metodo o provare il braccio controlaterale, abbiamo sviluppato una tecnica che consente di avere successo nella maggior parte di questi casi difficili.

Noi abbiamo utilizzato una guida preformata con una punta curva traumatica, spesso utilizzata nelle procedure di radiologia interventistica.

<sup>1</sup> U.O.C. Anestesia, Rianimazione e Terapia del dolore, P.O. "D. Camberlingo", Francavilla Fontana (BR).

<sup>2</sup> U.O.C. Radiologia, P.O. "D. Camberlingo", Francavilla Fontana (BR).

<sup>3</sup> U.O.C. Cardiologia, P.O. "D. Camberlingo", Francavilla Fontana (BR).

La guida viene fatta passare attraverso l'introduttore e successivamente, con la tecnica diretta di Seldinger, si fa scorrere il catetere venoso sulla guida che permette di prendere la giusta direzione, infine la guida viene rimossa, e si controlla la posizione della punta con le consuete metodiche mediante l'ECG intracavitario.

Nella nostra esperienza, abbiamo avuto successo nella quasi totalità dei casi (9/10) e non si sono verificate complicanze a breve o lungo termine in maniera diversa dai PICC impiantati secondo la tecnica classica.

Nonostante alcuni limiti, la tecnica descritta può essere un'alternativa al fallimento, come abbiamo dimostrato.

La nostra metodica è risultata efficace, sicura e conveniente nei pazienti in cui è stata impiegata.

## Introduction

Peripherally inserted central catheters (PICCs) are central venous access devices which are usually placed via a peripheral upper arm vein (i.e. basilica, brachial or cephalic vein) with the catheter tip placed at the distal third of the superior vena cava (SVC). The average time in situ ranges between 1 week and 6 months; longevity of up to 1 year has been described.

They offer the advantages of greater safety for infusion of vesicant/irritant and hyperosmolar solutions and enable administration of antibiotics, prolonged parenteral nutrition, and chemotherapy agents<sup>1</sup>.

In some cases, it is difficult to correctly position the PICC in its ideal location. Tip location and tip navigation techniques are useful and indispensable for establishing the correct position of the catheter tip. The most used method currently is the intracavitary ECG<sup>2</sup>.

Unfortunately, in some cases the catheter does not follow the correct intravenous route along the SVC but deviates towards the ipsilateral internal jugular vein or the contralateral anonymous vein.

The operator from the outside can try to correctly target the catheter, compressing the jugular vein or changing the position of the arm.

Although the technical success rate of PICCs has been reported to be 74–100%, in patients with unsuspected asymptomatic venous steno-occlusive lesion (VSOL), there might be difficulties in performing the procedures regardless of whether the catheter is placed through the VSOL or through other venous access routes<sup>3</sup>.

In cases where it is not possible to target the catheter tip correctly, before giving up the technique or trying the contralateral arm, we have developed a technique that allows you to be successful in most of these difficult cases.

## Methods

We use a preformed guide that manages to project towards the superior vena cava (Radifocus™ Guide Wire M, Terumo Interventional System) (Figure 1). This device is a nitinol hydrophilic guide wire covered with polyurethane containing a hydrophilic polymer coating for low friction, designed to direct a catheter in the vascular system has a rounded, atraumatic curved tip, features adaptable shape memory and high flexibility prevents kinking, is radiopaque and is often used in interventional radiology procedures.



Figure 1. Preformed guide

The guide is passed through the introducer and subsequently, with the direct Seldinger technique, the venous catheter (Delta Med® PICC power, 4 FR single lumen) (Figure 2) is made to slide on the guide that allows to take the right direction, finally the guide is removed, and the position is checked of the tip with the usual techniques using the intracavitary ECG. Correct direction can be checked with a chest scan<sup>4</sup> (Figure 3) or with ultrasound confirmation via a right supraclavicular fossa view before removing the guide<sup>5,6</sup> (Figure 4).



Figure 2. PICC to made on the guide



Figure 3. Chest scan



Figure 4. Ultrasound scan (SVC: superior vena cava)

## Results

In our experience, which we specify, however, counts few cases, we have been successful in almost all cases (9/10) and no short or long-term complications occurred in a manner different from PICCs implanted according to the classical technique.

## Discussion

The aspect that we want to underline concerns the fact that this technique does not solve all the problems and is not an alternative to others, on the contrary it shows currently evident limits.

First, the guide we use is made up of material that does not conduct the ECG, therefore the verification of the correct direction is inferred from indirect evaluations: absence of the same in the ultrasound scans in the jugular vein or in the contralateral anonymous vein; or through direct evaluation with fluoroscopy and ultrasound confirmation which however requires a learning curve.

Then the diameter of the guide is only slightly smaller than that of a 4 FR catheter and it must be well “lubricated” with saline solution to make it

slide along the guide. Proximal cut catheters cannot be used due to a slight narrowing at the tip that prevents passage. Finally, after inserting the PICC and removing the guide, it is necessary to precisely check the position of the tip in the correct area.

Despite these limitations, however, it remains, in our opinion, a possible alternative to failure, as we have demonstrated.

These limits could be overcome if we could have available a guide with slightly different characteristics: slightly smaller diameter to make the catheter slide better, material capable of conducting the electrical impulses of the ECG and with clearly visible centered measurement, to verify its correct positioning before passing the catheter. The tip should always remain soft and curved.

## Conclusions

We have used a preformed guide to be successful in inserting the PICC when correct advancement in the vena cava is difficult before giving up the technique or trying the contralateral arm. Our technique was effective, safe, and cost-effective in the patients in which it was employed.

## Acknowledgements

We thank all the nursing team of the Anesthesia, Pain Therapy and Vascular Access Unit for their collaboration.

## References

1. Gonella S, Antonuzzo A, Bossi P, *Peripherally or centrally inserted central catheters: what is the best vascular access device for cancer patients?* Support Care Cancer. 2021 Jun;29(6):2803-2806.
2. Sun W. et al., *Effects of indwelling centrally inserted central catheter on tip location of peripherally inserted central catheter with intracavitary electrocardiogram guidance: A retrospective case-control study.* J Vasc Access. 2021 Jul 23:11297298211015088.
3. Yang WJ et al., *Comparison of different techniques for the management of venous steno-occlusive lesions during placement of peripherally inserted central catheter.* Sci Rep. 2021 May 13;11(1):10234.
4. Erskine B, Bradley P, Joseph T, Yeh S, Clements W, *Comparing the accuracy and complications of peripherally inserted central catheter (PICC) placement using fluoroscopic and the blind pushing technique.* J Med Radiat Sci. 2021 Dec;68(4):349-355.
5. Adrian M, Kander T, Lundén R, Borgquist O, *The right supraclavicular fossa ultrasound view for correct catheter tip positioning in right subclavian vein catheterisation: a prospective observational study.* Anaesthesia. 2022 Jan;77(1):66-72.



6. La Greca A, Iacobone E, Elisei D, et al., *ECHOTIP: A structured protocol for ultrasound-based tip navigation and tip location during placement of central venous access devices in adult patients*. J Vasc Access 2021 Sep 8; 11297298211044325.

## Poster

### Sistema di sorveglianza “OKkio alla salute”: risultati dell’indagine 2019 sulle abitudini alimentari nella ASL Brindisi

Pasquale Fina<sup>1</sup>, Elita Mastrovito<sup>2</sup>,  
 Maria Anna Tomaselli<sup>1</sup>,  
 Maria Adelaide Sturdà<sup>1</sup>,  
 Alessio Ostuni<sup>2</sup>,  
 Maria Grazia Giurgola<sup>2</sup>,  
 Stefano Termitè<sup>3</sup>

**55° Congresso Nazionale della Sanità Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Padova, 28/9-1/10 2022**

#### Introduzione

Il sovrappeso e l’obesità sono un fattore di rischio per l’insorgenza di patologie cronico-degenerative e una sfida prioritaria per la sanità pubblica. In particolare, l’eccesso ponderale in giovane età ha implicazioni a breve e a lungo termine sulla salute e rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie in età adulta.

Per comprendere la dimensione del fenomeno nei bambini e i comportamenti associati, a partire dal 2007 il Ministero della Salute/CCM ha promosso e finanziato lo sviluppo del sistema di sorveglianza “OKkio alla SALUTE”, coordinato dal Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute dell’Istituto Superiore di Sanità e condotto in collaborazione con le Regioni e il Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca.

<sup>1</sup> U.O.S. Servizio Igiene della Nutrizione, ASL Brindisi.

<sup>2</sup> U.O.C. Servizio Igiene e Sanità Pubblica, ASL Brindisi.

<sup>3</sup> Dipartimento di Prevenzione, ASL Brindisi.

“OKkio alla SALUTE” è un sistema di sorveglianza sul sovrappeso e l’obesità e i fattori di rischio correlati nei bambini delle scuole primarie (6-10 anni).

L’obiettivo principale è descrivere la variabilità geografica e l’evoluzione nel tempo dello stato ponderale, delle abitudini alimentari, dei livelli di attività fisica svolta dai bambini e delle attività scolastiche, al fine di orientare la realizzazione di iniziative utili ed efficaci per il miglioramento delle condizioni di vita e di salute dei bambini delle scuole primarie.

A partire dal 2008, “OKkio alla SALUTE” ha realizzato sei raccolte dati, l’ultima nel 2019, che sono anche parte integrante dell’iniziativa della Regione Europea dell’OMS – *Childhood Obesity Surveillance Initiative*.

#### Metodi

“OKkio alla SALUTE” è una sorveglianza di popolazione basata su indagini epidemiologiche ripetute a cadenza regolare, su campioni rappresentativi della popolazione in studio. Pertanto, è orientata alla raccolta di poche informazioni principalmente su fattori di rischio modificabili, mediante l’utilizzo di strumenti e procedure semplici, accettabili da operatori e cittadini e sostenibili dai sistemi di salute.

Per l’indagine sono stati scelti i bambini della classe terza della scuola primaria, secondo il metodo di campionamento “a grappolo”.

È stato somministrato un questionario ai bambini, uno ai genitori, agli insegnanti e ai dirigenti scolastici; la collaborazione intensa e positiva tra operatori sanitari e istituzioni scolastiche ha contribuito alla buona riuscita dell’iniziativa.

I bambini hanno risposto al questionario (fatto di semplici domande riferite a un periodo di tempo limitato) in aula, individualmente e per iscritto, e gli operatori si sono resi disponibili per chiarire eventuali dubbi. Inoltre, è stato misurato il peso e la statura dei bambini da operatori locali addestrati, utilizzando bilancia e stadiometri standardizzati, di elevata precisione.

Le domande rivolte ai genitori hanno indagato alcune abitudini dei propri figli quali: l’attività fisica, i comportamenti sedentari, gli alimenti consumati, la percezione dello stato nutrizionale e del livello di attività motoria.

Alcuni dati sulle caratteristiche dell’ambiente scolastico, in grado di influire favorevolmente sulla salute dei bambini, sono stati, invece, raccolti attra-



verso i due questionari destinati ai dirigenti scolastici e agli insegnanti.

La raccolta dei dati è avvenuta in tutte le regioni nel periodo marzo-giugno 2019.

L'inserimento dei dati è stato effettuato dagli stessi operatori sanitari che hanno realizzato la raccolta delle informazioni, mediante una piattaforma *web* sviluppata ad hoc.

### Risultati

Hanno partecipato all'indagine il 100% delle scuole e il 100% delle classi sui 25 plessi scolastici e 29 classi rispettivamente campionate.

Da quanto riportato dai bambini, solo il 51.4% fa una colazione qualitativamente adeguata, il 13.5% non fa colazione ed il 35% non la fa qualitativamente adeguata. Solo il 15.1% consuma una merenda adeguata di metà mattina.

L'81.7% la fa inadeguata e il 3.2% non la fa per niente.

I genitori hanno riferito che solo il 15% dei bambini consuma frutta 2-3 volte al giorno, il 24.8% una sola volta al giorno e il 12.7% mangia frutta meno di una volta a settimana o mai.

Il 5.3% dei bambini consuma verdura 2-3 volte al giorno, il 12.5% una volta al giorno, il 20.6% meno di una volta a settimana o mai.

Il 32% dei bambini consuma almeno due volte al giorno frutta e/o verdura. Il 9.1% dei bambini assume bevande zuccherate confezionate quasi tutti i giorni.

Al fine di approfondire la propensione alla prevenzione, dalle domande del questionario rivolto ai genitori, è emerso che, nella ASL Brindisi, i comportamenti salutari più frequentemente adottati sono risultati: aumentare il consumo di verdura e ortaggi (61.6%), ridurre il consumo di alimenti già pronti o in scatola (56.6%), inserire la frutta come spuntino (54,6%).

### Conclusione

Con la sesta raccolta dei dati, si conferma la grande diffusione fra i bambini di abitudini alimentari che non favoriscono una crescita armonica e sono fortemente predisponenti all'aumento di peso.

Tale rischio può essere limitato grazie alla modifica delle abitudini familiari e tramite il sostegno della scuola ai bambini, nonché alle loro famiglie.

Rispetto alla precedente rilevazione del 2016, si assiste ad un peggioramento dei dati riferiti alla

prima colazione, ad una adeguata merenda e al consumo di 5 porzioni di frutta e verdura al giorno; si osserva, invece, un netto miglioramento sul consumo di bibite gassate e zuccherate.

“OKkio alla SALUTE” ha permesso di raccogliere informazioni creando un'efficiente rete di collaborazione fra gli operatori del mondo della scuola e della salute.

La letteratura scientifica, infatti, mostra sempre più chiaramente che, gli interventi coronati da successo, sono quelli integrati (con la partecipazione delle famiglie, della scuola, operatori della salute e comunità) e multicomponenti (che promuovono per esempio non solo la sana alimentazione, ma anche l'attività fisica e la diminuzione della sedentarietà, la formazione dei genitori, il *counselling* comportamentale e l'educazione nutrizionale), con durata pluriennale.

A questo proposito, la scuola potrebbe contribuire in modo determinante attraverso la distribuzione di una merenda bilanciata a metà mattina e facendo svolgere almeno due ore di attività motoria settimanale a tutti gli alunni, incentivando il movimento all'aria aperta.

Considerata la scarsa percezione dei genitori dello stato ponderale dei propri figli, gli interventi sanitari dovranno includere anche interventi che prevedano una componente diretta al *counselling* e all'*empowerment* (promozione della riflessione sui vissuti e sviluppo di consapevolezza e competenze per scelte autonome) dei genitori stessi.

I genitori dovrebbero essere coinvolti attivamente nelle attività di promozione di sani stili di vita.

L'obiettivo è sia favorire l'acquisizione di conoscenze sui fattori di rischio che possano ostacolare la crescita armonica del proprio figlio, sia favorire lo sviluppo di processi motivazionali e di consapevolezza che, modificando la percezione, possano facilitare l'identificazione del reale stato ponderale del proprio figlio.

I genitori dovrebbero, inoltre, riconoscere e sostenere la scuola, in quanto “luogo” privilegiato e vitale per la crescita e lo sviluppo del bambino e collaborare, per tutte le iniziative miranti a promuovere la migliore alimentazione dei propri figli, quale la distribuzione di alimenti sani e l'educazione alimentare.

Le iniziative promosse dagli operatori sanitari, dalla scuola e dalle famiglie possono essere realizzate con successo solo se la comunità supporta e promuove migliori condizioni di alimentazione e di attività fisica nella popolazione.