



# Oltre i vaccini: argomenti di prevenzione per il paziente oncologico

Beyond vaccines: prevention topics for patients with cancer

Diego Breccia<sup>1</sup>, Giulia Ciancarella<sup>2</sup>, Francesca Guerra<sup>3</sup>, Donatella Latorre<sup>4</sup>, Maria Michela Patruno<sup>4</sup>, Tecla Mastronuzzi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>SIMG Viterbo e macroarea prevenzione; SIMG Roma e macroarea prevenzione;

<sup>3</sup>SIMG Firenze e macroarea prevenzione; <sup>4</sup>SIMG Bari e macroarea prevenzione;

<sup>5</sup>SIMG coordinatrice macroarea prevenzione

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

## How to cite this article:

Oltre i vaccini: argomenti di prevenzione per il paziente oncologico Rivista SIMG 2025; 32 (05):28-37.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

La presa in carico del paziente oncologico è sempre più complessa. Accanto ai trattamenti specifici della neoplasia, emerge con forza l'importanza di una visione globale della persona, in cui la prevenzione rappresenta un asse fondamentale non solo in fase pre-diagnostica (screening, controlli, ecc...), ma anche, e soprattutto, durante e dopo le terapie. Il percorso di cura oncologico, infatti, può essere ostacolato o compromesso da eventi prevedibili e prevenibili: infezioni, malnutrizione, cachessia, infertilità, tossicità da trattamenti innovativi. Per questo motivo, le più recenti Linee Guida AIOM (<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>) hanno posto l'accento su una serie di strategie preventive complementari ai protocolli terapeutici, con l'obiettivo di ridurre le complicanze, migliorare la qualità della vita e sostenere l'aderenza alle cure.

Questo articolo nasce con l'intento di offrire una panoramica sintetica e operativa delle principali azioni preventive oggi raccomandate in oncologia, affrontando temi spesso trasversali ma essenziali:

- Le vaccinazioni del paziente immunocompromesso,
- La nutrizione e il supporto metabolico in corso di terapia attiva,
- La prevenzione della cachessia,
- La preservazione della fertilità nei giovani adulti,
- La gestione della tossicità da immunoterapia, sempre più diffusa.
- Il management dell'osteoporosi correlata ai trattamenti oncologici

"Oltre i vaccini" non significa andare oltre la prevenzione, ma ampliarne la portata, affinché ogni paziente oncologico possa essere curato nella sua interezza, con attenzione agli aspetti clinici, funzionali e relazionali che fanno la differenza nel percorso di cura finalizzato sempre più spesso ad una lunga sopravvivenza.

## A • Vaccinazioni nel paziente oncologico

Giulia Ciancarella

Le nuove Linee Guida AIOM 2024 sulla vaccinazione del paziente oncologico forniscono importanti raccomandazioni per la prevenzione delle malattie infettive nei pazienti affetti da tumori solidi<sup>1</sup>. In questi pazienti, l'immunosoppressione secondaria alla malattia e ai trattamenti antitumorali determina un aumento del rischio di infezioni da patogeni vaccino-prevenibili, con un impatto significativo sulla morbilità, mortalità e continuità terapeutica oncologica<sup>2-5</sup>. Un aspetto centrale di queste linee guida è la pianificazione delle vaccinazioni prima dell'inizio dei trattamenti oncologici, laddove possibile, per massimizzarne l'efficacia. Inoltre, si sottolinea la necessità di una maggiore sensibilizzazione e formazione degli oncologi, affinché la vaccinazione diventi parte integrante della presa in carico del paziente. Per i cinque principali vaccini raccomandati in ambito oncologico sono di seguito riassunte le raccomandazioni inter-societarie.

**Influenza.** Il vaccino antinfluenzale è fortemente raccomandato nel paziente affetto da tumore solido, anche in corso di trattamento chemioterapico o immunoterapico, poiché la patologia oncologica aumenta il rischio delle complicanze da malattia influenzale<sup>6</sup>.

**Pneumococco.** La vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata per gli adulti di età compresa tra 19 e 64 anni con patologie croniche o altri fattori di rischio. Nei pazienti affetti da tumore solido in corso di trattamento attivo l'uso del vaccino anti-pneumococcico dovrebbe essere preso in considerazione.

Si specifica inoltre che nei pazienti oncologici è raccomandata la schedula sequenziale PCV/PPSV23 che



prevede una prima dose di PCV seguita ad almeno 8 settimane di distanza da una dose di PPSV23. Nel 2025 è stato approvato anche un nuovo vaccino coniugato 21-valente, specificamente sviluppato per gli adulti. Il vaccino è stato autorizzato dalla FDA negli Stati Uniti (giugno 2024), dall'EMA (marzo 2025) e successivamente approvato dall'AIFA in Italia (maggio 2025) ed offre una copertura più ampia ma con parte dei sierotipi differenti rispetto ai precedenti PCV15 e PCV20, con un profilo di efficacia elevato e somministrazione in dose singola. In attesa di raccomandazioni specifiche da parte dell'AIOM, l'utilizzo del vaccino coniugato 21-valente nei pazienti oncologici può essere considerato sulla base delle evidenze disponibili e della valutazione clinica individuale.

**Herpes Zoster.** Il vaccino ricombinante adiuvato è indicato per adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di malattia, compreso il paziente affetto da tumore solido in corso di trattamento. La schedula di vaccinazione primaria consiste di 2 dosi. Per i soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale<sup>7</sup>.

**Papilloma virus (HPV).** Nei pazienti con recente diagnosi di lesioni non cancerizzate anali/cervicali/orali HPV+ l'uso del vaccino dovrebbe essere preso in considerazione in aggiunta ai trattamenti locali convenzionali<sup>8</sup>.

**SARS-CoV-2.** La somministrazione di vaccini adattati alle nuove varianti virali XBB 1.5 è stata raccomandata in diverse categorie a rischio, tra cui i pazienti affetti da neoplasie solide. Per quanto riguarda i trattamenti antitumorali, non esistono evidenze che suggeriscano un timing specifico per la data di vaccinazione, eccezion fatta per alcuni trattamenti specifici, come farmaci inibitori di CD20 e CAR-T anti CD19 (*Chimeric antigen receptor T cells*) utilizzati in pazienti con neoplasie ematologiche, per i quali è preferibile, quando possibile, somministrare il vaccino prima dell'inizio del trattamento, al fine di garantirne una maggiore efficacia.

## B • Il supporto nutrizionale nel paziente in terapia attiva

Francesca Guerra

**L**e Linee Guida AIOM 2024 sul supporto nutrizionale nel paziente oncologico in terapia attiva, pubblicate nel SNLG dell'ISS<sup>1</sup>, promuovono il supporto nutrizionale come sostegno sistematico e standardizzato all'interno dei percorsi di cura per i pazienti oncologici su tutto il territorio nazionale.

Obiettivi principali sono:

- 1 • **Migliorare e standardizzare la pratica clinica:** uniformare le procedure nutrizionali per garantire che ogni paziente riceva un supporto adeguato e personalizzato, indipendentemente dalla sua posizione geografica.
- 2 • **Offrire la migliore cura:** assicurare che ogni paziente in terapia attiva abbia accesso alle migliori pratiche nutrizionali, contribuendo significativamente al miglioramento dei risultati clinici.
- 3 • **Fornire un riferimento basato sull'evidenza:** offrire un quadro di riferimento solido per le istituzioni nazionali e regionali facilitando decisioni informate e basate su dati scientifici.

La malnutrizione è una comorbidità frequente nei pazienti oncologici, associata a maggiore mortalità e a una più frequente necessità di sospendere i trattamenti oncologici<sup>2-3</sup>. Nei pazienti oncologici, l'anorexia può comparire fin dalle fasi iniziali della malattia, in relazione a un'alterazione dei meccanismi neuroendocrinali che regolano la sensazione di fame, insieme ad una sintomatologia che può compromettere la normale assunzione di alimenti. In aggiunta, il tumore innesca un'inflammatione sistemica alimentata da citochine e specifici fattori di derivazione tumorale coinvolti in una serie di alterazioni metaboliche che portano alla perdita di massa muscolare, anche in presenza di un'adeguata assunzione di alimenti, fino alla configurazione del quadro di cachessia tipico delle fasi avanzate della malattia. Durante la prima visita oncologica, il 65% circa

dei pazienti già riporta un calo ponderale (1-10 kg) verificatosi nei 6 mesi precedenti ed il 40% anoressia, con prevalenze perfino superiori in presenza di malattia in stadio avanzato di neoplasie del tratto gastroesofageo, pancreas, polmone e distretto testa-collo. La cachessia colpisce il 50-80% dei pazienti oncologici e la sarcopenia è presente nel 20-70% a seconda del tipo di tumore<sup>4-6</sup>. È importante sottolineare che il deterioramento muscolare si verifica anche nei pazienti oncologici in sovrappeso e obesi, in cui l'eccesso ponderale "nasconde" tale condizione. Nell'ambito delle neoplasie, la perdita di massa muscolare rappresenta un fattore prognostico negativo indipendentemente dal BMI, aumentando il rischio di tossicità da chemioterapia, aumentando la velocità di progressione del tumore, peggiorando gli esiti chirurgici ed aumentando la mortalità<sup>7-8</sup>. Un supporto nutrizionale adeguato durante le terapie attive può aiutare a prevenire la perdita di peso, gestire gli effetti collaterali dei trattamenti e migliorarne la tollerabilità. Tuttavia, in Italia l'approccio agli aspetti nutrizionali risulta essere eterogeneo e la malnutrizione è spesso sottodiagnosticata e di conseguenza insufficientemente trattata<sup>9</sup>. L'esecuzione dello screening nutrizionale garantisce l'implementazione di un supporto nutrizionale precoce ed appropriato nei pazienti oncologici, ed è un approccio riconosciuto come fondamentale a livello internazionale dalle società scientifiche e dalle associazioni di pazienti. La valutazione del rischio di malnutrizione dovrebbe essere eseguito al momento della diagnosi, ripetuto sistematicamente ad ogni visita ambulatoriale ed entro 48 ore dal ricovero in ospedale<sup>10-14</sup>.

Raccomandazioni chiave

- I pazienti a rischio di malnutrizione dovrebbero essere sottoposti a:
- **Valutazione precoce dello stato nutrizionale:** utilizzare score validati (es. MNA) per la valutazione dello stato nutrizionale all'inizio del percorso terapeutico per identificare precocemente eventuali rischi di malnutrizione ed avviare interventi nutrizionali appropriati.
  - **Valutazione della composizione corporea:** utilizzare metodi come la tomografia computerizzata (TC), la densitometria ossea a doppia energia (DEXA) e la bioimpedenziometria per monitorare la massa muscolare e la densità muscolare scheletrica, parametri che influenzano la tollerabilità ai trattamenti oncologici.

- **Intervento nutrizionale personalizzato:** utilizzare il counseling nutrizionale per adattare le strategie nutrizionali alle esigenze specifiche del paziente, considerando il tipo di tumore, le condizioni cliniche generali, i trattamenti oncologici pianificati e l'esito atteso.
- **Monitoraggio continuo dello stato nutrizionale:** essenziale per adeguare tempestivamente le strategie di supporto, migliorando così l'efficacia del trattamento oncologico e la qualità della vita del paziente.
- **Approccio multidisciplinare:** la gestione nutrizionale dovrebbe coinvolgere un team multidisciplinare, inclusi oncologi, dietisti, infermieri e altri specialisti, per garantire un supporto completo e coordinato.

Impatti attesi

- **Miglioramento dei risultati clinici:** un supporto nutrizionale tempestivo e appropriato può portare a un miglioramento significativo nei risultati della terapia e l'utilizzo di farmaci/dosaggi più invasivi in caso di necessità.
- **Aumento della qualità della vita:** i pazienti che ricevono un'adeguata assistenza nutrizionale tendono a sperimentare meno complicazioni e una migliore qualità di vita durante il trattamento.
- **Efficienza del sistema sanitario:** l'integrazione del supporto nutrizionale nei protocolli di cura può contribuire ad una gestione più efficiente delle risorse sanitarie, riducendo i costi legati a complicanze e ricoveri.

C • Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici

Donatella Latorre

Circa il 3% dei casi di tumore viene diagnosticato in persone under-40 che desiderano o potrebbero desiderare in futuro di diventare genitori<sup>1</sup>. Di fronte ad una diagnosi di cancro l'obiettivo principale è certamente curare la malattia; tuttavia, è importante anche permettere ai pazienti di non dover rinunciare ai propri progetti di vita. Le strategie terapeutiche in campo oncologi-

Tabella 1(C) - Preservazione della fertilità nell'uomo

TECNICA	RACCOMANDAZIONE CLINICA
Criopreservazione del seme dopo masturbazione (St)	E' la tecnica più consolidata per preservare la fertilità nell'uomo. Da considerare come prima opzione <sup>7</sup> . Si dovrebbe raccogliere il maggior numero di eiaculati (ne vengono raccomandati empiricamente tre) poiché la crioconservazione riduce la qualità del liquido seminale.
Criopreservazione del seme ottenuto attraverso metodi alternativi di raccolta (aspirazione o biopsia testicolare/epididimaria, elettroeiaculazione sotto sedazione o da un campione di urine alcalinizzate ottenuto dopo masturbazione) (St)	Dovrebbe essere offerta ai maschi puberali o post-puberali che non sono in grado di produrre un campione di sperma. E' efficace nel 50% dei casi <sup>8</sup> .
Schermatura gonadica durante radioterapia (St)	Proposta per ridurre la dose di radiazioni ricevute dai testicoli nel caso in cui il trattamento oncologico prevede l'irradiazione di organi genitali o organi vicini ai genitali.
Soppressione testicolare con LHRH analoghi o antagonisti (St)	Al contrario della donna, nell'uomo la protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non dovrebbe considerarsi come prima opzione <sup>9</sup> .
Crioconservazione di tessuto testicolare nei pre-puberi e successivo reimpianto (Sp)	Non ancora testato nell'uomo. Testato con successo negli animali <sup>9</sup> .

Tabella 2 (C) - Preservazione della fertilità nella donna

TECNICA	RACCOMANDAZIONE CLINICA
Criopreservazione degli ovociti (raccolta degli ovociti dopo stimolazione ovarica e congelamento per un successivo utilizzo con ICSI e impianto) (St)	Da considerare come prima opzione in tutte le pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di 2-3 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata <sup>10-12</sup> .
Criopreservazione dell'embrione (raccolta degli ovociti dopo stimolazione ovarica, fecondazione in vitro e congelamento dell'embrione) (St)	Tecnica consolidata nel tempo ma in Italia vietata dalla legge 40/2004
Criopreservazione di tessuto ovarico e reimpianto (Sp)	Ancora sperimentale. Potrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti giovani che non possono effettuare la criopreservazione degli ovociti <sup>13</sup> . Non richiede stimolazione ormonale e può essere fatta in qualunque fase del ciclo.
Schermatura gonadica durante radioterapia	Possibile solo per selezionati campi di irradiazione
Trasposizione ovarica (ooforopessi) = posizionamento delle ovaie lontano dal campo di irradiazione) (St)	Da considerare come prima opzione in tutte le giovani donne candidate a irradiazione pelvica <sup>14-15</sup> . Dovrebbe essere eseguita poco prima della radioterapia per prevenire il ritorno delle ovaie nella loro posizione originaria.
Chirurgia ginecologica conservativa (St e Sp)	Possibile solo negli stadi precoci della malattia.
Soppressione ovarica con LHRH analoghi o antagonisti (utilizzo di terapie ormonali effettuate prima e durante la chemioterapia per proteggere il tessuto ovarico) (St e Sp)	E' una opzione standard nelle pazienti in età premenopausale con diagnosi di tumore mammario. Per gli altri tumori i dati sono limitati. E' utilizzata per ridurre la gonadotossicità chemio-indotta ed il conseguente rischio di insufficienza ovarica prematura <sup>16</sup>

co prevedono spesso il ricorso a trattamenti citotossici. La possibile comparsa di sterilità o d'infertilità secondaria ai trattamenti anti-tumorali e il disagio psico-sociale ad essa legato sono temi d'importanza crescente, non solo per il miglioramento della prognosi nei pazienti di età pediatrica e giovanile, ma anche a causa dello spostamento in avanti dell'età alla prima gravidanza<sup>2,3</sup>. Da questo punto di vista la preservazione della fertilità è un tema da affrontare perché oggi diventare genitore dopo il cancro è possibile. Studi anche recenti<sup>4,5</sup> indicano che il tema della fertilità non sempre viene trattato in modo adeguato e che i pazienti vengono così privati della possibilità di accedere a procedure efficaci. Tutti i medici dovrebbero essere preparati a discutere questo tema come un potenziale rischio delle terapie oncologiche.

Il counselling riproduttivo dovrebbe avvenire il prima possibile, una volta formulata la diagnosi di cancro, contemporaneamente alla stadiazione e alla formulazione di una strategia terapeutica, così da avere il tempo necessario per inviare il paziente ad uno specialista della riproduzione. E seppure il paziente decidesse di non sottoporsi alla procedura, discuterne col proprio medico è dimostrato ridurre lo stress e migliorare la qualità di vita. L'argomento dovrebbe essere affrontato continuamente per tutta la durata dei trattamenti e rivolta a tutti i pazienti indipendentemente dal profilo di rischio riproduttivo, dalle dimensioni attuali della famiglia, dalla prognosi del cancro, dall'orientamento e identità sessuale, dalle convinzioni religiose, dalle risorse finanziarie, dall'accesso alle cure o da altre potenziali condizioni comprese le disparità. Pertanto, come stabilito dalle linee guida internazionali<sup>6,7</sup> tutti i pazienti in età riproduttiva candidati a terapie gonadotossiche devono essere informati del rischio di infertilità e soprattutto della esistenza di tecniche che possono ridurre questo rischio (Tabella 1-2).

## D • Gestione della tossicità da immune checkpoints inhibitors

Diego Breccia

**T**ra gli approcci più promettenti per l'attivazione dell'immunità antitumorale terapeutica vi è il blocco dei checkpoint immunitari: un insieme complesso di vie inibitorie integrate nel sistema immunitario, cruciali per il mantenimento dell'autotolleranza e la modulazione delle risposte immunitarie fisiologiche nei tessuti periferici. È ormai dimostrato che i tumori utilizzino alcune vie dei checkpoint immunitari come principale meccanismo di resistenza immunitaria, in particolare contro i linfociti T specifici per gli antigeni tumorali. Poiché molti dei checkpoint immunitari sono attivati da interazioni ligando-recettore, questi possono essere utilizzati come bersagli terapeutici di quei farmaci che vengono definiti "immune checkpoints inhibitors" (ICI)<sup>1-2</sup>.

Sbilanciando il sistema immunitario, queste nuove terapie generano purtroppo anche un peculiare profilo di tossicità, caratterizzato da cosiddetti eventi avversi immunocorrelati (immune-related adverse events, irAEs) che possono potenzialmente interessare qualsiasi organo o apparato e, sebbene nella maggior parte dei casi siano di grado lieve-moderato e reversibili, in alcuni casi possono essere severi e/o fatali, soprattutto se non prontamente riconosciuti e adeguatamente trattati<sup>3</sup>. Gli organi più frequentemente interessati risultano essere la cute, le ghiandole endocrine, il colon, il fegato e il polmone, ma anche le mucose, il pancreas, l'occhio ed il sistema emolinfatico<sup>4</sup>. Il pattern, l'incidenza e la severità degli eventi avversi variano in base al tipo di ICI e all'impiego di tali farmaci come agenti singoli o



Tabella 1 (D) – Tossicità da Inibitori dei Checkpoint Immunitari (ICI)

CUTE	Segni/sintomi chiave	Azioni consigliate
Rash cutaneo G1	Macule/papule <10% superficie corporea, +/- sintomi	Antistaminici orali, steroidi topici; monitoraggio
Rash cutaneo G2	Macule/papule 10–30% superficie corporea; sintomi presenti; ADL strumentali limitate	Antistaminici/steroidi topici; se persistente, considerare steroidi sistemici
Rash cutaneo G3–G4	Macule/papule >30%; necrosi epidermica, sindrome di Stevens-Johnson	Steroidoterapia sistemica (prednisone 1–2 mg/kg), invio specialistico, possibile ospedalizzazione
Prurito lieve	Prurito localizzato, non disturbante	Trattamento sintomatico, monitoraggio
Prurito intenso/diffuso	Prurito costante, lesioni da grattamento; disturbo del sonno	Valutazione sistemica, eventuale inizio steroidi sistemici, contatto con oncologo
<b>GH. ENDOCRINE</b>		
Ipotiroidismo	Asintomatico o sintomi lievi, alterazione TSH/FT4	Monitoraggio TSH/FT4; eventuale terapia sostitutiva L-tiroxina
Iperitiroidismo	Sintomi da ipertiroidismo (tachicardia, ansia, calo ponderale)	Monitoraggio, beta-bloccanti; invio in endocrinologia se sintomatico
Adrenalite autoimmune	Astenia, ipotensione, iponatriemia	Valutazione endocrinologica; terapia con idrocortisone/fludrocortisone
Diabete (nuovo o peggiorato)	Glicemia $\geq 160$ mg/dl o chetoacidosi diabetica	Monitoraggio glicemia; avvio insulinoterapia in accordo con specialista
Ipofisite	Cefalea, visione offuscata, astenia, iponatriemia	Controllo clinico, esami ormonali ipofisari, invio in endocrinologia
<b>GASTROENTERICO</b>		
Diarrea/Colite	Evacuazioni aumentate rispetto al basale, dolore addominale, sangue o muco nelle feci	Valutare feci, calprotectina, sierologia; invio gastroenterologo; considerare sospensione ICI
Epatite (AST/ALT)	Incremento transaminasi $>3\times$ ULN, astenia, nausea	Controllo ematochimico, valutazione epatologica, terapia steroidea se $G\geq 2$
Epatite (Bilirubina)	Incremento bilirubina $>1.5\times$ ULN, ittero	Monitoraggio bilirubina, invio epatologo, terapia steroidea se indicato
Pancreatite	Dolore epigastrico, lipasi/amilasi, nausea, vomito	Valutazione clinica, esami amilasi/lipasi, ecografia/TC; possibile terapia steroidea
<b>POLMONE E RENE</b>		
Polmonite da ICI	Tosse, dispnea, febbre, infiltrati radiologici; può essere asintomatica nelle fasi iniziali	Valutazione clinica e radiologica precoce; invio pneumologo; sospensione ICI e terapia steroidea se $G\geq 2$
Incremento della creatinemia	Creatinina $>1.5\times$ rispetto al basale; spesso asintomatico	Monitoraggio funzionalità renale (creatinina, eGFR); se persistente o peggioramento, invio nefrologico
Insufficienza renale acuta (IRA)	Grave aumento della creatinina ( $>3\times$ o $>6\times$ ULN), oligo/anuria, edema, astenia	Invio urgente, sospensione ICI, supporto con steroidi, possibile ricovero e dialisi
<b>SNC / SNP</b>		
Encefalite/Mielite	Confusione, febbre, cefalea, convulsioni, rigidità nucale	Invio urgente in PS; avvio terapia corticosteroidea ad alte dosi
Sindrome di Guillain-Barré	Debolezza progressiva, ariflessia, parestesie ascendenti, deficit respiratorio	Invio urgente in PS; considerare IVIG o plasmaferesi; non riprendere ICI
Neuropatia	Parestesie, debolezza agli arti, piede cadente	Segnalare immediatamente; valutazione neurologica; sospensione ICI se grave
Miastenia Gravis	Debolezza muscolare, ptosi, disfagia, affaticabilità, crisi miastenica	Riconoscimento precoce; invio in urgenza; steroidi, piridostigmina, IVIG
Miosite	Debolezza muscolare prossimale, dolore muscolare, rialzo CPK	Sospendere ICI; terapia corticosteroidea; invio neurologo
<b>CARDIOVASCOLARE</b>		
Miocardite	Dispnea, dolore toracico, astenia, sincope, aritmie, troponina elevata	Invio urgente in PS; terapia corticosteroidea ad alte dosi; ECG e troponina
Pericardite	Dolore toracico, sfregamenti pericardici, modifiche ECG	Monitoraggio clinico e invio in urgenza se sintomatico; considerare FANS/colchicina
Versamento pericardico	Versamento pericardico ecograficamente documentato, con/senza sintomi	Valutazione urgente; ecocardiogramma; sospensione ICI se sintomatico
Tamponamento cardiaco	Instabilità emodinamica, turgore jugulare, ipotensione, tachicardia	Emergenza medica; chiamata 118; pericardiocentesi urgente
<b>EMATOLOGIA / REUMATOLOGIA</b>		
Anemia	Hb $<10$ g/dl, affaticamento, pallore, dispnea da sforzo	Valutazione emocromo; invio specialistico; possibile sospensione ICI
Emolisi	Riduzione Hb $\geq 2$ g/dl, Coombs positivo, segni lab di emolisi	Urgente valutazione ematologica; considerare steroidi
Piastrinopenia	PLT $<75.000/mm^3$ , ecchimosi, petecchie, sanguinamenti	Controllo emocromo; valutazione rischio emorragico; invio se severo
Artrite	Dolore e gonfiore articolare, rigidità, limitazione funzionale	Valutazione reumatologica; considerare FANS o steroidi
Sindrome 'polymyalgia-like'	Rigidità e dolore muscolare, specie mattutino, astenia	Monitoraggio sintomi; eventuale avvio steroidi e invio specialistico
Vasculite	Porpora, livido, ischemia periferica, dolore localizzato	Segni sistemici o ischemici richiedono invio urgente e gestione specialistica
<b>APPARATO VISIVO</b>		
Uveite	Dolore oculare, fotofobia, visione offuscata; può presentarsi come uveite anteriore o panuveite	Valutazione oculistica urgente; trattamento con steroidi topici o sistemici a seconda della gravità
Retinopatia	Riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, alterazioni del campo visivo	Valutazione oculistica urgente; gestione condivisa con oculista, sospensione ICI se grave

in combinazione. Sebbene la maggior parte degli irAEs si verifica nei primi 3-4 mesi dall'inizio del trattamento, sono stati descritti anche casi ad insorgenza tardiva, ma comunque entro un anno dall'inizio del trattamento. Talora la tossicità da ICI può manifestarsi anche dopo il termine del trattamento.

Nella **Tabella 1** sono riportati i più comuni eventi avversi correlati alle terapie con ICI, il loro grading e indicazioni alla gestione.

## E • Il management dell'osteoporosi correlata ai trattamenti oncologici

Tecla Mastronuzzi

**I**l marcato ipoestrogenismo tissutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante (inibitori dell'aromatasi o tamoxifene+analoghi del LHRH -ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante- in donne con carcinoma della mammella e dalla deprivazione androgenica indotta da agonisti del GnRH -ormone di rilascio delle gonadotropine- e/o antiandrogeni in maschi con carcinoma della prostata) induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta rapidamente il rischio fratturativo<sup>1-5</sup>.

Questa condizione è definita Perdita Ossea Indotta dal Trattamento del Cancro (CTIBL).

Il rischio fratturativo, analogamente a quanto osservato nell'osteoporosi da corticosteroidi, si manifesta precocemente, già nel primo anno di trattamento ormonale adiuvante, ed è sostanzialmente indipendente dalla densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density). A livello internazionale non esiste un consenso univoco sul momento più appropriato per iniziare il trattamento volto a prevenire la CTIBL e le fratture correlate. In genere, si raccomanda di basare la decisione sul valore della BMD. Nel tempo, l'approccio terapeutico è divenuto progressivamente più conservativo, fino a

considerare l'avvio del trattamento anche in presenza di valori di T-score compresi tra -1 e -2, soprattutto in presenza di fattori di rischio aggiuntivi e indipendenti<sup>6-7</sup>.

Nelle donne con carcinoma mammario in trattamento con inibitori dell'aromatasi, è indicata la somministrazione di denosumab 60 mg ogni 6 mesi per la prevenzione delle fratture da CTIBL<sup>8</sup>. In questo ambito, la qualità dell'evidenza è elevata. Una recente consensus ha invece evidenziato che, nel carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile, l'acido zoledronico 4 mg/mese non offre benefici significativi. Nella Nota AIFA 79, queste condizioni sono incluse tra i quadri clinici ad alto rischio fratturativo, come l'osteoporosi secondaria a corticosteroidi o i valori densitometrici fortemente ridotti. In tali casi, viene raccomandata l'attivazione di strategie di prevenzione primaria. L'acido zoledronico sembra avere un effetto protettivo nei confronti delle fratture nei pazienti in blocco ormonale adiuvante; tuttavia, lo studio AZURE ha mostrato che il suo beneficio in termini di riduzione del rischio fratturativo si manifesta solo nelle donne con ripresa clinica di carcinoma mammario<sup>9</sup>. In circa l'80% di questi casi erano presenti metastasi ossee, e il farmaco risultava efficace nel prevenire le fratture secondarie a metastasi. È importante notare che, in Italia, le dosi utilizzate in tali contesti risultano off-label, sebbene un dosaggio elevato si sia dimostrato efficace nel contrastare l'elevato turnover osseo, in particolare nelle donne in premenopausa.

Nei pazienti di sesso maschile, uno studio del 2021 ha evidenziato che l'acido zoledronico migliora la BMD, ma non riduce l'incidenza di fratture<sup>10</sup>. Un risultato analogo è stato riscontrato anche nelle donne in premenopausa<sup>11</sup>, che presentano un tasso particolarmente elevato di perdita ossea, configurandosi quindi come target prioritario per la prevenzione. Questo conferma che l'acido zoledronico può essere utilizzato in prevenzione primaria con l'obiettivo di migliorare la BMD. Spesso, i pazienti vengono avviati alla sola supplementazione con calcio e vitamina D; tuttavia, tale approccio non è efficace nel prevenire la riduzione della BMD. La supplementazione

RACCOMANDAZIONE CLINICA	QUALITA' DELL'EVIDENZA	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
Per pazienti con carcinoma della mammella e della prostata in terapia ormonale adiuvante un valore normale di densitometria non esclude il rischio di frattura e pertanto anche i pazienti con BMD nella norma dovrebbero essere trattati con farmaci antirassorbitivi	BASSA	POSITIVA DEBOLE
Per i pazienti in terapia ormonale adiuvante per carcinoma della prostata e della mammella la terapia con inibitori del riassorbimento osseo dovrebbe essere presa in considerazione dall'inizio della terapia ormonale stessa (prevenzione primaria)	MODERATA	POSITIVA FORTE
Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante è indicato denosumab 60 mg/ogni 6 mesi per la prevenzione delle fratture da CTIBL	ALTA	POSITIVA FORTE
Nei maschi con carcinoma della prostata in corso di terapia antiandrogenica per la prevenzione del rischio di frattura secondaria alla CTIBL è consigliabile denosumab 60 mg/ogni 6 mesi	MODERATA	POSITIVA FORTE
Per i pazienti in terapia ormonale adiuvante l'assunzione di farmaci antirassorbitivi andrebbe protratta per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante stessa	BASSA	POSITIVA DEBOLE

tazione va considerata non come trattamento della CTIBL, ma come condizione necessaria per ottenere l'effetto anti-fratturativo atteso dalla terapia specifica. Al termine della terapia ormonale, è sempre necessario rivalutare il rischio fratturativo e l'eventuale necessità di proseguire il trattamento antirassorbitivo<sup>11</sup>.

Se il rischio fratturativo era legato esclusivamente alla terapia ormonale, l'interruzione del trattamento potrà essere considerata. In ogni caso, è raccomandata una rivalutazione del paziente e un follow-up clinico (ogni 18 mesi circa), in particolare dopo la sospensione del denosumab.

#### In breve:

- La CTIBL rappresenta una condizione di rischio fratturativo elevato e precoce, indipendente dalla massa ossea. Le categorie più a rischio includono: donne in premenopausa con carcinoma mammario (anche senza terapia ormonale adiuvante), uomini con carcinoma prostatico, donne in trattamento con inibitori dell'aromatasi, in particolare se giovani o in transizione da tamoxifene.
- La terapia preventiva andrebbe avviata all'inizio della terapia ormonale adiuvante e protratta per tutta la sua durata. Il denosumab 60 mg ogni 6 mesi è una prima opzione efficace, indipendentemente dall'età, dalla durata della terapia o dai livelli di BMD.
- I bisfosfonati orali o l'acido zoledronico alle dosi convenzionali per l'osteoporosi postmenopausale o maschile dimostrano efficacia nel prevenire la perdita di BMD, ma non vi è evidenza diretta di riduzione del rischio fratturativo.

## F • Trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica

Maria Michela Patruno

**L**a cachessia neoplastica è una sindrome metabolica multifattoriale caratterizzata da perdita di massa muscolare (con o senza perdita di massa grassa), non completamente reversibile con il supporto nutrizionale convenzionale, e associata a ridotta tolleranza ai trattamenti oncologici, ridotta qualità della vita e aumento della mortalità. La prevalenza della cachessia nei pazienti oncologici varia dal 50% al 90%, a seconda del tipo di tumore, dello stadio di malattia e del setting assistenziale<sup>1-2</sup>.

Dal punto di vista fisiopatologico, la cachessia è sostenuta da una combinazione di fattori che include l'aumento del dispendio energetico a riposo, la perdita di massa muscolare dovuta a una marcata proteolisi, la riduzione della massa grassa legata a un'intensa lipolisi, e un'alterata utilizzazione del glucosio causata da ipoinsulinemia o insulino-resistenza. A tutto questo si aggiunge uno stato di infiammazione cronica sistemica, alimentato da citochine come IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$ , che interferiscono con il metabolismo, peggiorano lo stato nutrizionale e compromettono la risposta immunitaria. Alcuni ormoni regolatori dell'appetito, come leptina e grelina, risultano anch'essi squilibrati: la leptina si riduce all'aumentare dell'infiammazione, mentre la grelina, paradossalmente elevata, non riesce a contrastare efficacemente l'anoressia.

Secondo la definizione proposta da Fearon et al. e recepita nelle principali linee guida internazionali<sup>2</sup> la cachessia neoplastica evolve attraverso tre fasi: Pre-cachessia: caratterizzata da perdita di peso inferiore al 5% nei sei mesi precedenti, in presenza di anoressia e alterazioni metaboliche; Cachessia: perdita di peso superiore al 5% nei sei mesi, oppure superiore al 2% in presenza di BMI <20 o sarcopenia conclamata; Cachessia refrattaria: associata a uno sta-

to infiammatorio avanzato e a limitata aspettativa di vita, in cui il trattamento attivo non è più indicato. L'identificazione della fase iniziale offre un'importante opportunità terapeutica. Rallentare o interrompere la progressione verso le fasi più avanzate è possibile, purché si riconoscano tempestivamente i fattori di rischio (stadio della malattia, sede del tumore, presenza di un'infiammazione sistemica, inadeguato apporto nutrizionale, risposta subottimale alle terapie).

### Diagnosi di cachessia neoplastica

Un precoce inquadramento clinico globale del paziente è alla base della realizzazione di un intervento metabolico-nutrizionale tempestivo ed appropriato. La valutazione globale comprende la composizione corporea (attraverso TC, DEXA o bioimpedenziometria), l'analisi dello stato infiammatorio (PCR, *Glasgow Prognostic Score*, ecc.), l'assunzione alimentare, l'appetito, la forza muscolare e la qualità della vita<sup>3-5</sup>. Anche l'attività fisica e il dispendio energetico a riposo sono parametri da tenere in considerazione, valutabili sia con questionari validati sia con dispositivi indossabili.

### Terapia della cachessia neoplastica

Il trattamento non può prescindere da una valutazione complessiva dello stato clinico e funzionale del paziente, dalla fase di malattia e dagli obiettivi di cura. Il supporto nutrizionale, proporzionato, realistico e orientato a migliorare la qualità della vita, rappresenta un punto cardine in tutte le fasi. Nelle fasi iniziali, si può intervenire con la prescrizione di un'alimentazione adeguata e personalizzata, accompagnata, quando necessario, da integratori orali specifici<sup>6</sup>. Quando l'apporto spontaneo non è più sufficiente o vi sono difficoltà oggettive all'alimentazione (es. disfagia, nausea persistente), si può considerare la nutrizione enterale o parenterale, a condizione che la prognosi lo consenta. Secondo le attuali indicazioni, la nutrizione artificiale può essere proposta solo se la malnutrizione costituisce la causa prevalente della compromissione clinica, oppure in caso di ostacoli funzionali alla deglutizione o all'assorbimento, e comunque quando l'aspettativa di vita è superiore a tre mesi o il *Karnofsky Performance Status* è  $\geq 50$ . Nei pazienti oncologici in fase avanzata, con cachessia refrattaria e in assenza di ostacoli meccanici, la nutrizione parenterale non ha mostrato benefici concreti sulla sopravvivenza né sulla qualità di vita, e può anzi rappresentare un ulteriore fattore di medicalizzazione e sofferenza<sup>7</sup>.

Per quanto riguarda i cosiddetti "nutraceutici", la letteratura scientifica non offre ancora dati solidi a sostegno del loro uso routinario nella gestione della cachessia. Alcuni aminoacidi a catena ramificata (leucina, isoleucina e valina), così come il beta-idrossi-beta-metilbutirrato, la glutamina e l'arginina, sono stati studiati, ma le prove di efficacia sono deboli e non sufficienti per raccomandarne l'utilizzo. L'acido eicosapentaenoico (EPA), un omega-3 con potenziale effetto antinfiammatorio, ha mostrato qualche beneficio nel migliorare peso corporeo e massa magra nei pazienti oncologici in trattamento attivo, ma non ha dimostrato efficacia nei pazienti al di fuori di percorsi terapeutici oncologici.

Sul piano farmacologico, i progestinici come il megestrolo acetato (MA) e il medrossiprogesterone acetato (MPA) sono i farmaci più studiati: hanno dimostrato capacità di stimolare l'appetito e di indurre un modesto aumento di peso, sebbene quest'ultimo sia spesso dovuto all'aumento della massa grassa e alla ritenzione idrica piuttosto che al recupero della massa muscolare. I possibili effetti collaterali, tromboembolia, insufficienza surrenalica, ritenzione idrosalina, ne impongono un utilizzo prudente e ben ponderato. Nella pratica, il MPA può essere somministrato per os (500 mg/die) oppure per via intramuscolare (500 mg/settimana) nei pazienti che



non riescono ad assumere farmaci per bocca. Attualmente, solo il MA è indicato per la cachessia neoplastica.

Un'altra classe di farmaci frequentemente utilizzata sono i corticosteroidi, che possono migliorare transitoriamente l'appetito e il senso generale di benessere. Tuttavia, non hanno mostrato efficacia nel recupero della massa muscolare o nel prolungamento della sopravvivenza. Per questo motivo, il loro impiego deve essere circoscritto a brevi periodi, a dosaggi contenuti (es.  $<1$  mg/kg di prednisone), soprattutto in presenza di sintomi refrattari o nelle fasi avanzate.

Alcuni farmaci comunemente utilizzati in altri ambiti possono avere un ruolo di supporto. I procinetici, come la metoclopramide, sono efficaci nel contrastare la sazietà precoce e migliorare la tolleranza alimentare nei pazienti con tumori avanzati. Gli antidepressivi, in particolare la mirtazapina, possono ridurre nausea, ansia, insonnia e stimolare l'appetito, anche se l'evidenza resta limitata a piccoli studi<sup>8-10</sup>. Infine, tra le opzioni più promettenti, seppur ancora da consolidare, vi sono gli inibitori selettivi della COX-2, che sembrano in grado di contrastare il catabolismo muscolare e di stabilizzare la perdita di peso. Tuttavia, le evidenze disponibili derivano da studi metodologicamente deboli e condotti su campioni limitati, per cui non è ancora possibile formulare raccomandazioni forti<sup>10</sup>.

Accanto alla terapia nutrizionale e farmacologica, un ruolo sempre più riconosciuto è rivestito dagli interventi non farmacologici, che mirano a sostenere il paziente nella sua globalità. Il nutritional counseling, condotto da professionisti competenti e ripetuto nel tempo, consente di personalizzare l'alimentazione quotidiana, migliora l'aderenza e favorisce il coinvolgimento del paziente e della famiglia. La psicoterapia individualizzata, quando possibile, può alleviare la sofferenza emotiva e facilitare l'accettazione del cambiamento corporeo e della malattia.

L'attività fisica adattata, infine, si è dimostrata utile nelle fasi precoci di cachessia, migliorando la sensibilità insulinica, la sintesi proteica e l'efficienza metabolica generale<sup>11</sup>.

## Conclusioni: la prevenzione che accompagna tutto il percorso del paziente oncologico

Nel corso della storia clinica di un paziente oncologico, la parola "prevenzione" assume significati molteplici. Non si limita alla diagnosi precoce o all'adesione a un programma di screening, ma si estende alla capacità del sistema sanitario di intercettare rischi, attenuare complicanze, proteggere la qualità della vita. In questo orizzonte più ampio si inserisce il ruolo attivo della medicina generale, chiamata a tessere una rete di interventi che affiancano e sostengono le terapie oncologiche.

Le vaccinazioni non sono più un tema periferico nella cura del paziente con tumore. L'immunosoppressione legata alla malattia e ai trattamenti rende il paziente vulnerabile a infezioni che possono compromettere la continuità terapeutica. Le Linee Guida AIOM pongono l'accento sulla tempestività e personalizzazione della strategia vaccinale, che dovrebbe comprendere i principali patogeni prevenibili e integrarsi nella presa in carico globale. L'introduzione di nuovi vaccini arricchisce le opzioni a disposizione, richiedendo però una riflessione condivisa tra oncologi e medici di famiglia per valutarne l'applicabilità nei singoli casi. Accanto alla prevenzione delle infezioni, si colloca la nutrizione, spesso trascurata nelle prime fasi della malattia. Eppure, la perdita di peso, l'anoressia e la progressiva riduzione della massa muscolare possono esordire molto precocemente, compromettendo la tollerabilità ai trattamenti e l'esito terapeutico. Il supporto nutrizionale non è un gesto tecnico, ma un approccio multidimensionale, da avviare fin dalla diagnosi, da monitorare nel tempo e da adattare alle condizioni cliniche e personali del paziente. Il MMG ha qui un ruolo strategico, grazie alla conoscenza del vissuto e delle abitudini del paziente, e alla



possibilità di intercettare segni di fragilità in modo tempestivo. La cachessia neoplastica, in particolare, rappresenta un'evoluzione temibile del deterioramento metabolico e nutrizionale. Riconoscerla nelle sue fasi iniziali, quando ancora si può rallentare la perdita di massa muscolare, è una sfida che richiede consapevolezza clinica e continuità assistenziale. I trattamenti, sia nutrizionali che farmacologici, devono essere commisurati alla fase di malattia e agli obiettivi di cura, per evitare eccessi di medicalizzazione e per tutelare la dignità e l'autonomia della persona. Un altro fronte cruciale è quello della preservazione della fertilità, che impone ai professionisti sanitari di spostare lo sguardo dal presente al futuro del paziente. Parlare di fertilità al momento della diagnosi oncologica può sembrare prematuro, ma è proprio in quel momento che esistono margini reali di intervento. Riconoscere questo bisogno, anche solo potenziale, significa rispettare i progetti di vita e promuovere un'assistenza davvero centrata sulla persona, non solo sulla malattia. Anche le tossicità da immunoterapia, oggi sempre più frequenti, richiedono un nuovo tipo di alleanza tra medicina generale e oncologia. Il MMG

può intercettare i primi segnali di eventi avversi immuno-mediati, facilitare l'accesso agli accertamenti, contribuire al monitoraggio degli effetti sistemici delle terapie. Un MMG informato e coinvolto rappresenta una risorsa fondamentale per la sicurezza del paziente. Infine, la salute dell'osso, spesso sottovalutata, va tutelata precocemente nei pazienti in trattamento ormonale adiuvante. Le evidenze suggeriscono che il rischio fratturativo inizia presto e può manifestarsi anche in assenza di osteoporosi conclamata. Un approccio conservativo e proattivo, che includa l'impiego di farmaci antirassorbitivi e la rivalutazione periodica del rischio, può prevenire eventi avversi rilevanti e migliorare la qualità di vita nel lungo termine. In conclusione, la prevenzione in oncologia non è una parentesi, ma un filo conduttore che accompagna il paziente lungo tutto il percorso di cura. È un insieme di gesti clinici, scelte organizzative e attenzioni relazionali che vanno dalla prima visita al follow-up, dalla terapia attiva alla fase di cronicità. Il MMG, con la sua visione longitudinale e la sua prossimità al paziente, è il naturale custode di questa prevenzione estesa, concreta e possibile.

## Bibliografia - A

1. Linee guida "Vaccinazione del paziente oncologico" Edizione 2024 [https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG\\_C0032\\_AIOM\\_Vaccinazione.pdf/de5427cd-6db1-9c74-0707-46ef514b1b1d?t=1738056793214](https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_C0032_AIOM_Vaccinazione.pdf/de5427cd-6db1-9c74-0707-46ef514b1b1d?t=1738056793214)
2. Loubet P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine* 2015;33:3703-8.
3. Tsigrelis C, et al. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev* 2016;30:139-47.
4. Merli M, et al. Management of vaccinations in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2024;204:1617-34.
5. Kamboj M, et al. Vaccination of adults with cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2024;42:1699-1721.
6. Pedrazzoli P, et al. Vaccination for seasonal influenza, pneumococcal infection and SARS-CoV-2 in patients with solid tumors: recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open* 2023;8:101215.
7. Shingrix RCP. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180321140171/anx\\_140171\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180321140171/anx_140171_it.pdf)
8. Shapiro GK. HPV vaccination: an underused strategy for the prevention of cancer. *Curr Oncol* 2022;29:3780-92.

## Bibliografia - B

1. Linee guida "Il supporto nutrizionale nel paziente in terapia attiva" Edizione 2024 [https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG\\_C0031\\_AIOM\\_Nutrizione.pdf/6c0c1ef2-7134-6f29-3df5-f5c3fb73ae85?t=1737626654639](https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_C0031_AIOM_Nutrizione.pdf/6c0c1ef2-7134-6f29-3df5-f5c3fb73ae85?t=1737626654639)
2. Prado CM, et al. Examining guidelines and new evidence in oncology nutrition: a position paper on gaps and opportunities in multimodal approaches to improve patient care. *Support Care Cancer* 2022;30:3073-83.
3. Arends J, et al. ESPEN Expert Group Recommendations for action against cancer related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36:1187-96.
4. Muscaritoli M, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO Study. *Oncotarget* 2017;8:79884-96.
5. Ryan AM, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc*

*Nutr Soc* 2016;75:199-211.

6. Prado CM, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9:629-35.
7. Shachar SS, et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* 2016;57:58-67.
8. Surov A, et al. Low skeletal muscle mass predicts treatment response in oncology: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2023;33:6426-37.
9. Prado CM, et al. Nascent to novel methods to evaluate malnutrition and frailty in the surgical patient. *JPEN* 2023;47(Suppl 1):S54-S68.
10. Caccialanza R, et al. Nutritional support in cancer patients: a position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J Cancer* 2016;7:131-5.
11. Caccialanza R, et al. Nutritional support in cancer patients: update of the Italian intersociety working group practical recommendations. *J Cancer* 2022;13:2705-16.
12. Caccialanza R, et al. Cancer-related malnutrition management: a survey among Italian oncology units and patients' associations. *Curr Probl Cancer* 2020;44:100554.
13. Caccialanza R, et al. Awareness and consideration of malnutrition among oncologists: insights from an exploratory survey. *Nutrition* 2016;32:1028-32.
14. Caccialanza R, et al. Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12.

## Bibliografia - C

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. I numeri del cancro in Italia 2019. Rapporto AIOM-AIRTUM.
2. Lee SJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.
3. Oktay K, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994-2001.
4. Penrose R, et al. Fertility and cancer: a qualitative study of Australian cancer survivors. *Support Care Cancer* 2012;20:1259-65.

5. Schover LR, et al. Having children after cancer: a pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer* 1999;86:697-709.
6. Loren AW, et al. Fertility preservation for patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500-10.
7. Valipour A, et al. Semen cryopreservation in adolescent and adult men undergoing fertility compromising cancer treatment: a systematic review. *Andrologia* 2020;51:11.
8. Schrader M, et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urology* 2003;61:421-25.
9. Zarandi NP, et al. Cryostorage of immature and mature human testis tissue to preserve spermatogonial stem cells (SSCs): a systematic review. *Stem Cells Cloning* 2018;11:23-38.
10. Diaz-Garcia C, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018;109:478-85.
11. Rodriguez-Wallberg KA, et al. Trends in patients' choices and benefit of fertility preservation methods after long-term follow up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:604-15.
12. Dolmans MM, et al. Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1233-7.
13. Gellert SE, et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: worldwide activity and update. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561-70.
14. Hoekman EJ, et al. Ovarian function after ovarian transposition and pelvic radiotherapy: a systematic review. *Br Assoc Surg Oncol* 2019;45:1328-40.
15. Gubbala K, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers: systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:69.
16. Lambertini M, et al. Ovarian function and fertility preservation in breast cancer: role of GnRH agonists. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019;13:117955811982839.

## Bibliografia - D

1. Linee guida "Gestione della tossicità da immunoterapia" Edizione 2023 [https://www.iss.it/en/documents/20126/8403839/LG+200\\_Tox+da+immunoterapia\\_ed2023.pdf/703bb77e-5567-6675-8168-f3d0cddd1e4c?t=1696845726727](https://www.iss.it/en/documents/20126/8403839/LG+200_Tox+da+immunoterapia_ed2023.pdf/703bb77e-5567-6675-8168-f3d0cddd1e4c?t=1696845726727)
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
3. Champiat S, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559-74.
4. Michot JM, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.

## Bibliografia - E

1. AIOM. Linee guida METASTASI OSSEE E SALUTE DELL'OSSO. Ed 2024 [https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG\\_C0020\\_AIOM\\_Metastasi+ossee.pdf/25b94932-a5c4-2595-044f-bb149134b8c6?t=1716801199464](https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_C0020_AIOM_Metastasi+ossee.pdf/25b94932-a5c4-2595-044f-bb149134b8c6?t=1716801199464)
2. Shao YH, et al. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int* 2013;111:745-52.
3. Hadji P, et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev* 2012;38:798-806.
4. Kwan ML, et al. Bone health history in breast cancer patients on

- aromatase inhibitors. *PLoS One* 2014;9(10):e111477.
5. Edwards BJ et al. Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer. *Osteoporos Int*. 2016;27:499-507.
6. Cianferotti L, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget* 2017.
7. Hadji P, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017;7:1-12.
8. Gnant M, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-43.
9. Wilson C, et al. Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study. *Eur J Cancer* 2018;94:70-78.
10. Watanabe D, et al. Effects of once-yearly zoledronic acid on bone density and incident vertebral fractures in nonmetastatic castration-sensitive prostate cancer patients with osteoporosis. *BMC Cancer* 2021;21:422.
11. Gnant M, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008;9:840-9.

## Bibliografia - F

1. Martin L, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015;33:90-9.
2. AIOM. Linee guida TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA Edizione 2024 [https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG\\_443\\_AIOM\\_cachessia\\_agg+2024.pdf/4d7b9db5-06ce-4ea9-dbab-4a57f2f8852a?t=1738670375577](https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_443_AIOM_cachessia_agg+2024.pdf/4d7b9db5-06ce-4ea9-dbab-4a57f2f8852a?t=1738670375577)
3. Ellegård LH, et al. Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:794-801.
4. Douglas E, et al. Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: The Glasgow Prognostic Score. *Cancer Treat Rev* 2014;40:685-91.
5. Proctor MJ, et al. Optimization of the systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Cancer* 2013;119:2325-32.
6. Gavazzi C, et al. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr* 2011;106:1773-78.
7. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87:172-200.
8. Eley HL, et al. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J* 2007;407:113-20.
9. Lim YL, et al. A systematic review and meta-analysis of the clinical use of megestrol acetate for cancer-related anorexia/cachexia. *J Clin Med* 2022;11:3756.
10. Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr* 2012;31:176-82.
11. Breitbart W, et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning-centered psychotherapy for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1304-09.