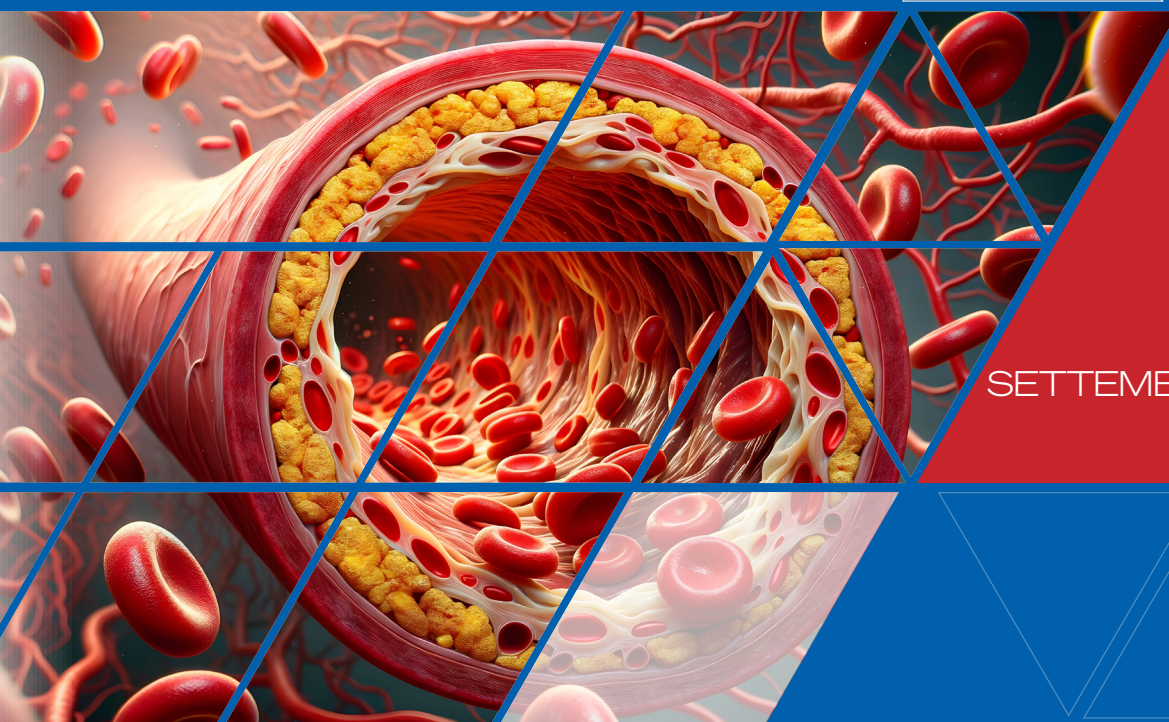


# CIVITAS

## HIPPOCRATICA



ANNO XLVI  
NUMERO 5/6  
SETTEMBRE/DICEMBRE  
2025

ISSN 1124 - 5301  
Spedizione in a. p. art. 2 comma 20/c  
legge 662/96 - Filiale di Salerno

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



**HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO**



# CIVITAS HIPPOCRATICA

ANNO XLVI  
NUMERO 5/6  
SETTEMBRE/DICEMBRE  
2025

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



**HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO**

**Pubblicazione bimestrale del Centro Studi di Medicina “Civitas Hippocratica”**

Via degli Etruschi, 13 - 84135 Salerno

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

Autorizzazione del Tribunale di Salerno n. 515 del 15/12/1979

Spedizione in abbonamento postale art. 2 comma 20/c L. 662/96 - Filiale di Salerno

La Rivista viene inviata gratuitamente ai Soci del Centro Studi  
Socio Ordinario € 30,00 - Socio Onorario € 60,00  
Numeri arretrati e Supplementi € 10,00 - Atti Congressi € 20,00  
Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa Sanpaolo  
(IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049)  
intestato al Centro Studi di Medicina “Civitas Hippocratica”.

**Direttore Responsabile**

Domenico Della Porta

**Direttore**

Mario Colucci

**Comitato di redazione**

Giuseppe Battimelli, Alberto Catalano, Giovanni D’Angelo, Domenico Serino, Loredana Serino, Bruno Talento, Pio Vicinanza.

**Comitato scientifico**

C. Carella / Napoli, A. Carli / Siena, C. D’Aniello / Siena, S. Formisano / Napoli.

**Norme per i collaboratori**

Coloro che desiderano inviare scritti da pubblicare su questa Rivista debbono farli pervenire al seguente indirizzo:

**Redazione della Rivista “CIVITAS HIPPOCRATICA”**

**e-mail: civitashippocratica@yahoo.it**

La Direzione della Rivista si riserva la scelta dei lavori da pubblicare nei vari numeri, essendo la precedenza condizionata alla migliore armonizzazione dei contenuti e di apportare modifiche strutturali al lavoro per uniformarlo alle norme redazionali.

I lavori devono essere inediti e inviati in duplice copia, dattiloscritti a doppio spazio, in una sola facciata. E’ auspicabile l’invio del lavoro via e-mail. Le figure devono essere inviate, in un altro file, in formato TIF, JPG o EPS.

Nella prima pagina verranno indicati: il titolo, il nome e cognome per esteso degli Autori, l’Ospedale o Istituto di appartenenza e l’indirizzo dell’Autore al quale inviare eventuali comunicazioni, bozze ed estratti.

Ad ogni lavoro bisognerà allegare un riassunto (non più di 200-250 parole) e le parole chiave in italiano ed in inglese.

Il testo, redatto in italiano o inglese, dovrà articolarsi in: introduzione, materiale (o pazienti) e metodi, risultati, discussione, conclusioni.

La bibliografia dovrà essere completa secondo le norme internazionali (cognome per esteso, iniziale del nome, titolo del lavoro in lingua originale, titolo del periodico, anno, volume, pagina di inizio e di fine).

La correzione delle bozze di stampa dovrà essere limitata alla semplice revisione tipografica. Le bozze di regola vengono inviate una sola volta all’Autore: diligentemente corrette e definitivamente licenziate, debbono essere restituite a stretto giro di posta. In caso di ritardo verranno corrette in redazione. Unitamente alle bozze verrà comunicato agli Autori l’importo realtivo al contributo stampa ed estratti.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori.

Nel caso di pubblicazione di sperimentazioni eseguite su soggetti umani occorre indicare se le procedure eseguite sono in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1975, e relative aggiunte del 1983, e comunque con la normativa etica vigente.

E’ riservata la proprietà di qualsiasi articolo pubblicato nella Rivista e ne è vietata la riproduzione anche parziale senza citare la fonte.

Tipografia Tirrena s.r.l. - Viale B. Gravagnuolo, 36 - 84013 Cava de’ Tirreni (SA)

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2025

## SOMMARIO

### Editoriale

IV

*Francesco Perri, Giuseppina Della Vittoria Scarpati, Maria Luisa Marciano,  
Alessia Zotta, Monica Pontone, Fabiana Raffaella Rampetta, Morena Fasano*

### **Razionale per l'assessment routinario della Drug-Drug Interaction (DDI) e per l'impiego degli epatoprotettori in oncologia Testa-Collo**

Pag. 29

*Salvatore Torrisi, Giuseppe Massimo Reitano, Giovanni Di Giacomo, Carmelo Leocata,  
Alessandra Scoglio, Giuseppe Riccardo Spampinato*

### **Approccio multidisciplinare nel trattamento odontoiatrico di pazienti con la sindrome di Jacobsen**

Pag. 34

*Vincenzo Di Lauro, Michelino De Laurentiis*

### **Farmaci innovativi nella terapia del tumore mammario**

Pag. 41

### **Indice dei Contenuti**

Pag. 46

### **Indice degli Autori**

Pag. 47

### **Parole Chiave**

Pag. 48

## *Editoriale*

*Per chi non l'avesse ancora fatto,  
invitiamo a rinnovare l'abbonamento  
e, quindi, l'iscrizione al Centro Studi  
"Civitas Hippocratica" per il 2026*

*M.C.*

**Socio Ordinario: € 30,00**

**Socio Sostenitore: € 60,00**

Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa San Paolo  
di Salerno (IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049)  
intestato al Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica".

La Rivista è consultabile online nelle rubriche Pubblicazioni  
dei siti della S.P.E.ME ([www.speme.com](http://www.speme.com))  
e di CIMO Campania ([www.cimocampania.it](http://www.cimocampania.it))

# Razionale per l'assessment routinario della Drug-Drug Interaction (DDI) e per l'impiego degli epatoprotettori in oncologia Testa-Collo

Francesco Perri<sup>1</sup>, Giuseppina Della Vittoria Scarpati<sup>1</sup>, Maria Luisa Marciano<sup>1</sup>, Alessia Zotta<sup>2</sup>, Monica Pontone<sup>1</sup>, Fabiana Raffaella Rampetta<sup>1</sup>, Morena Fasano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>INT IRCCS "Fondazione G Pascale" – Napoli

<sup>2</sup>Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" - Caserta

Ricevuto in Redazione il 4 novembre 2025

**Parole chiave:** Polifarmacoterapia, Cancro del distretto testa-collo, Multidisciplinarietà, Interazioni farmacologiche, Farmaci epatoprotettivi.

**Key Words:** Polypharmacy, Head and Neck Cancer, MultiDisciplinary Team Management, Drug-Drug Interaction, hepatoprotective drugs.

## RIASSUNTO

La polifarmacoterapia (PFT) è definita come l'uso di più farmaci da parte di un paziente (generalmente, ma non sempre, a partire da 5). Nella pratica clinica la PFT è sempre più comune ed è particolarmente frequente nelle persone anziane ed in quelle affette da malattie croniche e cancro. L'uso contemporaneo di più farmaci aumenta la probabilità di interazioni farmacologiche (Drug-Drug Interaction, DDI), anche clinicamente rilevanti, che possono aumentare il rischio di sviluppare reazioni avverse/effetti indesiderati o diminuire l'efficacia terapeutica del trattamento, con scarso controllo della patologia di base.

Avendo la maggior parte dei farmaci comunemente impiegati in Medicina Interna ed in Oncologia, un metabolismo prevalentemente epatico, anche il semplice impiego contemporaneo di più farmaci può "sovraccaricare" il fegato, inducendo un danno da stress ossidativo.

Il concetto di terapia oncologica si è molto evoluto nel corso degli anni. Nel 2010 Friedeland e collaboratori pubblicarono i dati di una meta-analisi su pazienti con diagnosi di carcinoma del distretto testa collo con malattia localmente avanzata/francamente avanzata e dimostrarono come la sopravvivenza di questi ultimi migliorava nettamente qualora essi fossero stati trattati in maniera multidisciplinare e non dal singolo specialista. L'approccio Multidisciplinare spesso però conduce all'impiego contemporaneo di più farmaci e quindi porta alla Poli-Farmaco-Terapia.

E' di cruciale importanza in pazienti affetti da tumori del distretto testa-collo, spesso sottoposti a più terapie in contemporanea, conoscere profondamente il grado di metabolismo epatico dei farmaci impiegati, le loro interazioni farmacologiche, ed in ultima analisi è molto utile l'impiego di farmaci epato-protettori.

## SUMMARY

Polypharmacy (PFT) is defined as the use of multiple medications by a patient (generally, but not always, starting at five). In clinical practice, PFT is increasingly common and

is particularly frequent in older adults and those with chronic diseases and cancer. The simultaneous use of multiple medications increases the likelihood of drug-drug interactions (DDIs), even clinically relevant ones, which can increase the risk of developing adverse reactions/side effects or reduce the therapeutic efficacy of treatment, resulting in poor control of the underlying disease.

Since most drugs commonly used in internal medicine and oncology are primarily metabolized by the liver, even the simple simultaneous use of multiple medications can "overload" the liver, causing damage from oxidative stress.

The concept of cancer therapy has evolved significantly over the years. In 2010, Friedeland and colleagues published data from a meta-analysis of patients diagnosed with head and neck cancer with locally advanced/overtly advanced disease. They demonstrated that their survival significantly improved when they were treated with a multidisciplinary approach rather than by a single specialist. However, the multidisciplinary approach often leads to the simultaneous use of multiple drugs, resulting in polydrug therapy. In patients with head and neck cancer, who often undergo multiple therapies simultaneously, it is crucial to have a thorough understanding of the hepatic metabolism of the drugs used, their drug interactions, and ultimately, the use of hepatoprotective drugs is very beneficial.

## Polifarmacoterapia e rischi associati in pazienti con diagnosi di Cancro

La polifarmacoterapia (PFT) è definita come l'uso di più farmaci da parte di un paziente (generalmente ma non sempre a partire da 5). Nella pratica clinica la PFT è sempre più comune ed è particolarmente frequente nelle persone anziane ed in quelle affette da malattie croniche e cancro. L'uso contemporaneo di più farmaci aumenta la probabilità di interazioni farmacologiche (Drug-Drug Interaction, DDI), anche clinicamente rilevanti, che possono aumentare il rischio di sviluppare reazioni avverse/effetti indesiderati o diminuire l'efficacia terapeutica del trattamento, con scarso controllo della patologia di base. La DDI è definita come "un cambiamento

nel modo in cui un farmaco agisce nell'organismo allorquando esso viene assunto assieme a determinati altri farmaci, prodotti erboristici o alimenti, o quando assunto in concomitanza con determinate condizioni mediche". Le DDI possono influenzare sia l'assorbimento che la concentrazione plasmatica dei farmaci, rendendoli più o meno efficaci o causando effetti sull'organismo inattesi. Da quanto detto risulta evidente che è di cruciale importanza, allorquando si somministrano più farmaci, conoscerne il tipo di metabolismo. E' importante per esempio sapere in che quota ciascun farmaco è escreto dal rene ed in che quota invece è metabolizzato dal fegato. In particolare, circa 75-90% dei farmaci attivi somministrati vengono metabolizzati in modo significativo dal fegato; tra questi, circa 70-80% del metabolismo epatico è mediato dal sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450), il restante 10-25% dei farmaci viene eliminato prevalentemente immo-dificato (in forma attiva o inattiva) per via renale o per altre vie (biliare, polmonare, ecc.). Quanto appena detto è illustrato nella tabella 1 e nella tabella 2.

**Tabella 1. Principali enzimi del sistema del Citocromo P450 (CYP)**

Enzima CYP	% stimata dei farmaci metabolizzati	Note principali
CYP3A4 / CYP3A5	~40-50%	È l'enzima più importante; metabolizza moltissimi farmaci (benzodiazepine, statine, calcioantagonisti, immunosoppressori, macrolidi, ecc.).
CYP2D6	~20-25%	Ampia variabilità genetica → differenze individuali nella risposta a antidepressivi, beta-bloccanti, oppioidi (codeina, tramadolo, ecc.).
CYP2C9	~10-15%	Metabolizza warfarin, FANS (ibuprofene, diclofenac), antidiabetici orali.
CYP2C19	~8-10%	Coinvolto nel metabolismo di omeprazolo, diazepam, clopidogrel (pro-farmaco).
CYP1A2	~5-10%	Metabolizza caffeina, teofillina, antipsicotici, alcuni antidepressivi.
CYP2E1	~2-5%	Metabolizza etanolo, paracetamolo (via tossica), anestetici volatili.

**Tabella 2. Altri sistemi enzimatici epatici (non CYP)**

Sistema	Funzione principale	Esempi di farmaci
Esterasi e amidasi	Idrolisi di legami estere/ amidici	Procaina, lidocaina, ACE-inibitori in forma di profarmaci
UGT (Uridina-glucuroniltransferasi)	Glucuronidazione (fase II) → coniugazione per eliminazione	Morfina, bilirubina, paracetamolo, acido valproico
SULT (Sulfotransferasi)	Solfatazione	Steroidi, paracetamolo, dopamina
NAT (N-acetiltransferasi)	Acetilazione	Isoniazide, sulfamidici
GST (Glutathione-S-transferasi)	Detossificazione coniugando glutatione	Molte sostanze tossiche e farmaci ossidati

Da quanto detto ne consegue che, avendo la maggior parte dei farmaci comunemente impiegati in Medicina Interna ed in Oncologia un metabolismo prevalentemente epatico, anche il semplice impiego contemporaneo di più farmaci può "sovraccaricare" il fegato, inducendo un danno da stress ossidativo. Infine, va aggiunto che la capacità da parte degli enzimi epatici "adatti" al metabolismo di sostanze xenobiotiche (i ben noti Citocromi) non è la stessa per ogni paziente e, a seconda della suscettibilità genetica, può variare largamente impattando sulla biodisponibilità del farmaco assunto ed in ultima analisi sull'indice terapeutico. E' ben noto da tempo che, sulla base della diversità genetica dei Citocromi (in particolare il Citocromo P450, CYP450), a sua volta dovuta alla presenza di varianti alleliche definite normali ma meno comuni (i polimorfismi genici), la popolazione generale può essere divisa in cinque fenotipi metabolici: metabolizzatori scarsi, intermedi, normali, rapidi e ultra-rapidi (Figura 1).

**Figura 1. Suddivisione dei pazienti sulla base della loro capacità di metabolizzare i composti xenobiotici**

Dal punto di vista metabolico, i **polimorfismi** dei geni CYP possono variare notevolmente l'attività enzimatica e determinare nelle popolazioni l'esistenza di diversi fenotipi, ed inoltre esistono sostanziali differenze etniche.

- **Poor Metabolizer (PM):** soggetti con capacità metabolica nulla o ridotta. Questi soggetti presentano una mutazione in entrambi gli alleli del gene (due alleli non attivi) e non sono in grado di eliminare efficientemente i loro substrati (più frequenti tra i neri rispetto ai bianchi);
- **Intermediate Metabolizer (IM):** soggetti con capacità metabolica intermedia. Sono soggetti portatori in eterozigosi di una mutazione (presentano un allele normale e uno attivo) e possono richiedere, per un'azione terapeutica ottimale, un dosaggio terapeutico inferiore alla norma;
- **Extensive Metabolizer (EM):** soggetti con capacità metabolica normale, ovvero soggetti dotati di un normale metabolismo; di solito presentano due alleli attivi del gene;
- **Ultra-Metabolizer (UM):** soggetti con capacità metabolica estremamente elevata. Sono soggetti con un'aumentata espressione di un gene farmaco metabolizzante (presentano tre o più alleli attivi, conseguenti alla duplicazione di un allele attivo), a causa della quale possono non beneficiare degli effetti terapeutici del farmaco (più frequenti tra le popolazioni del nord Africa e del Medio Oriente)

**Tumori del Distretto Testa-Collo: dati generali**

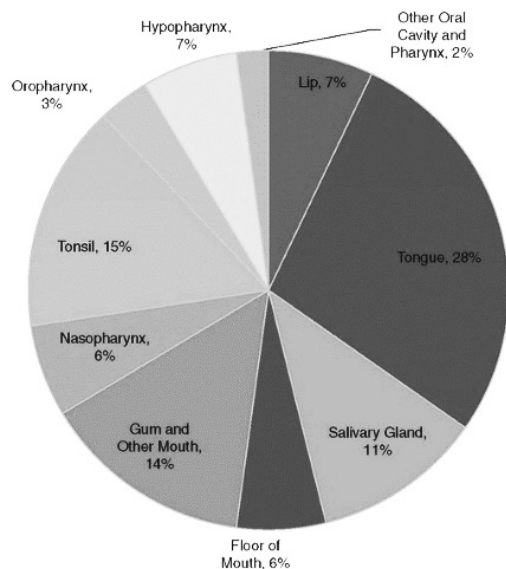
I tumori del distretto testa-collo comprendono un gruppo eterogeneo di neoplasie che originano nelle mucose delle vie aero-digestive superiori (cavità orale, faringe, laringe, cavità nasali e ghiandole salivari). Rappresentano circa il 4-5% di

tutti i tumori maligni nell'uomo e il 2% nella donna. La maggior parte (oltre il 90%) è costituita da carcinomi squamosi, derivanti dall'epitelio di rivestimento. I principali fattori di rischio sono tabacco, alcol e, per alcuni siti specifici (come l'orofaringe), l'infezione da HPV, soprattutto il genotipo 16. L'incidenza è maggiore nei soggetti di sesso maschile e tende a concentrarsi nella fascia d'età tra i 50 e i 70 anni. Negli ultimi anni si osserva un aumento dei casi correlati all'HPV nei giovani non fumatori. La figura 2 mostra i dati relativi all'incidenza dei Tumori-Testa-Collo nella popolazione generale.

**Tabella 3. frequenza stimata e dell'età tipica di insorgenza per i principali sottotipi di tumori del distretto testa-collo (TTC)**

Sottotipo	% stimato rispetto a tutti i TTC*	Età mediana o media stimata d'insorgenza
Cavità orale	~ 25-30%	~ 64 anni (USA)
Orofaringe	~ 20-25%	~ 60 anni (media 60,3 anni studi USA)
Laringe	~ 20%	~ 62-65 anni
Ipfaringe / faringe	~ 10-15%	> 60 anni (più comune dopo 55)
Ghiandole salivari / cavità nasali/seni paranasali	~ 5-10%	~ 60-70 anni (stima)
Altri (labro, naso, sinus paranasali)	<5%	~ 50-70 anni (stima)

**Figura 2. frequenza stimata e dell'età tipica di insorgenza per i principali sottotipi di tumori del distretto testa-collo (TTC)**



La diagnosi precoce e la prevenzione primaria restano fondamentali per migliorare prognosi e sopravvivenza. Nonostante i programmi di diagnosi precoce attivi sul territorio e gestiti dai Centri di Alta Specializzazione, un'ampia fetta di pazienti giunge alla diagnosi con malattia localmente avanzata o francamente avanzata. Questi ultimi vengono inquadrati e trattati dal Team Multidisciplinare, composto da più figure

professionali, ossia l'Oncologo Medico, il Radioterapista, il Chirurgo ORL-Maxillofaciale, il Nutrizionista, il Terapista del dolore ed il Logopedista.

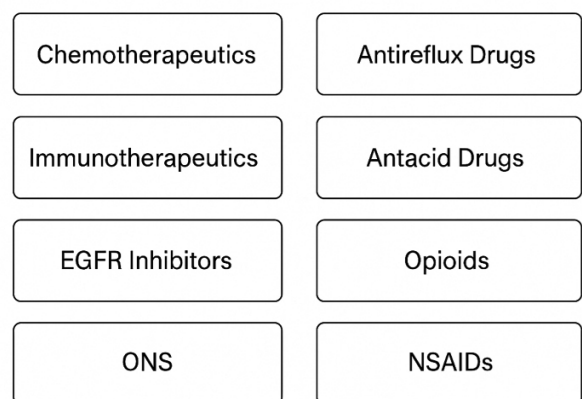
**Terapie Oncologiche impiegate in Oncologia Testa-Collo e DDI**

Il concetto di terapia oncologica si è molto evoluto nel corso degli anni. Nel 2010 Friedeland e collaboratori pubblicarono i dati di una meta-analisi su pazienti con diagnosi di carcinoma del distretto testa collo con malattia localmente avanzata/francamente avanzata e dimostrarono come la sopravvivenza di questi ultimi migliorava nettamente qualora essi fossero stati trattati in maniera Multidisciplinare e non dal singolo specialista. L'approccio Multidisciplinare, che consiste nell'inquadrare in maniera simultanea lo stesso paziente, prospettandogli il miglior iter diagnostico-terapeutico, spesso esita in una terapia multipla, ossia un'associazione di più farmaci che tiene conto delle varie condizioni patologiche, tra cui il tumore, la malnutrizione (frequentissima nei tumori Testa-Collo), il dolore ed il reflusso gastroesofageo (che peggiora con l'impiego di farmaci chemioterapici).

La Poli-farmaco-terapia (PFT) può quindi essere una conseguenza dell'approccio multidisciplinare. La figura 3 descrive la tipologia di farmaci che spesso vengono impiegati anche contemporaneamente nei pazienti con diagnosi di Tumore Testa-Collo valutati in prima istanza al Gruppo Oncologico Multidisciplinare.

**Figura 3. Farmaci spesso impiegati contemporaneamente in pazienti con diagnosi di tumori del distretto Testa-Collo in fase avanzata**

**Medications Often Used Concurrently in Patients with Locally Advanced or Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancers**



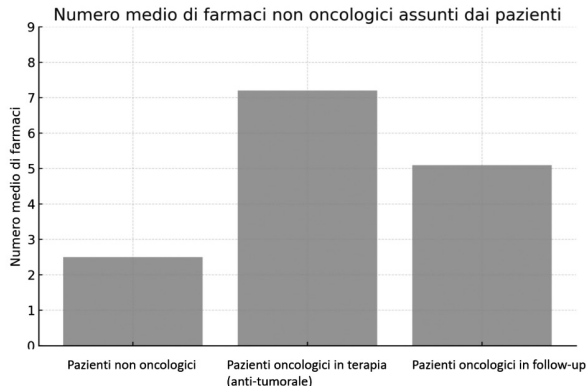
Se da un lato la PFT è spesso una conseguenza dell'approccio Multidisciplinare al paziente, d'altro canto è importante chiarire che i su menzionati farmaci hanno una notevole importanza e migliorano notevolmente la compliance del paziente ai trattamenti oncologici, migliorandone indi l'efficacia.

Va infine sottolineato che spesso il paziente con diagnosi di tumore del distretto Testa-Collo assume già di per se farmaci per altre e pre-esistenti condizioni patologiche croniche, tra le quali ipertensione arteriosa, Diabete Mellito, iperlipemia, aritmie cardiache etc. Figura 4

A conclusione di quanto detto, risulta utile e spesso di fondamentale importanza espletare all'atto della visita

Multidisciplinare una estesa valutazione della PFT e ciò è facilmente realizzabile impiegando sistemi online del tipo “DDI checker”.

**Figura 4. Polifarmacoterapia in pazienti oncologici. Epatoprotezione e sua importanza in Oncologia Testa-Collo**



I farmaci epato-protettori sono sostanze che mirano a preservare o migliorare la funzionalità epatica, a limitare il danno al fegato (da cause esogene o endogene) e, talvolta, a favorire la rigenerazione del parenchima epatico. Varie classi di molecole (o estratti naturali) sono utilizzate in patologie di tipo epatico (epatite, steatosi, disfunzione epato-biliare) con l’obiettivo di sostenere il fegato nel suo ruolo metabolico, detossificante e rigenerativo. Nel paziente oncologico, l’organo epatico può essere sottoposto a molteplici “stress”: terapia antitumorale (chemioterapia, targeted therapy, immunoterapia), coinvolgimento epatico da malattia metastatica o primaria, alterazioni funzionali epatiche correlate alla malattia di base (es. epatopatia cronica, steatosi), farmaci di supporto o concomitanti (antibiotici, analgesici, trasfusioni) e fattori generali (malnutrizione, infiammazione, alterazione della microcircolazione). In questo scenario, la funzionalità epatica può risultare compromessa e ciò comporta rischi sia per l’organo stesso che per il buon esito della terapia oncologica. Il fegato è organo centrale del metabolismo sistemico: sintetizza e degrada numerosi farmaci, glicidi, lipidi, proteine; svolge funzione di detossificazione (ad es. di metaboliti, radicali liberi, farmaci). Se il fegato è compromesso, la farmacocinetica e la farmacodinamica dei trattamenti antitumorali possono mutare, con rischio di tossicità aumentata o efficacia ridotta. In oncologia, molti trattamenti (chemioterapici, terapie biologiche, immunoterapie) hanno un potenziale epatotossico o possono agire in un contesto di riserva epatica già ridotta. Ad esempio, le tossicità epatiche correlate agli inibitori dei checkpoint immunitari sono state documentate: gli inibitori dei checkpoint immunitari, ad esempio, possono causare eventi avversi immuno-correlati e in qualche caso epatiti autoimmuni. La compromissione epatica può impedire o ridurre la dose dei trattamenti oncologici, peggiorare la tolleranza alle cure, aumentare le complicanze ed eventualmente limitare la sopravvivenza o la qualità di vita. Ad esempio, in letteratura è spesso segnalata che nei pazienti oncologici il fegato compromesso da farmaci antitumorali può rappresentare un ostacolo alla prosecuzione della terapia. Nei tumori epatici (primari o metastatici) la funzione epatica e la riserva epatica sono fattori prognostici: una maggiore funzionalità epatica consente maggiori opzioni terapeutiche, migliore tolleranza e potenzialmente migliori outcome.

Alla luce di quanto sopra, ecco i punti che motivano l’integrazione dei farmaci epato-protettori nel percorso del paziente oncologico: 1) prevenzione del danno epatico secondario alle terapie oncologiche, 2) mantenimento della riserva epatica e della capacità metabolica, 3) miglioramento della qualità di vita e della tollerabilità e, infine, 4) possibile effetto protettivo sulle recidive/complicanze epatiche.

Inoltre, mantenere una buona funzione epatica può aiutare in eventuali trattamenti successivi/ripetuti, in cui il fegato stesso è un fattore limitante.

La profonda conoscenza del metabolismo cui sono soggetti i farmaci impiegati in Oncologia Testa-Collo rende ancor più semplice applicare i concetti cruciali che con questa mini-review abbiamo provato a sottolineare, ossia: 1) necessità di valutare la DDI e 2) considerare l’impiego di epatoprotettori nel paziente sottoposto a terapie oncologiche. In Tabella 4 sono illustrate le principali notizie da conoscere riguardanti il metabolismo dei farmaci impiegati in Oncologia Testa-Collo.

#### Bibliografia.

- Hall S, Isaacs D, Clements JN: *Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist*. Clin Pharmacokinet, 2018 Dec;57(12):1529-1538
- Tomioka H: *Editorial: Current status and perspective on drug targets in tubercle bacilli and drug design of antituberculous agents based on structure-activity relationship*. Curr Pharm Des, 2014;20(27):4305-6
- Bobolea SŞ, Hinoveanu MI, Dimitriu A, Braşoveanu MA, Iliescu CN, Dinu-Pîrvu CE, Ghica MV, Anuţa V, Popa L, Prisada RM: *Exploring Artificial Intelligence’s Potential to Enhance Conventional Anticancer Drug Development*. Drug Dev Res, 2025 Nov;86(7):e70182
- Lehmann K: *Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences* Dtsch Arztebl Int, 2013 Feb;110(8):133
- Adamczyk K, Zuzda K, Jankowski M, Świerczyński R, Chudziński K, Czapski B, Szuldrzyński K: *Effects of Opioids in Cancer Pain: An Interplay Among Genetic Factors, Immune Response, and Clinical Outcomes—A Scoping Review*. Cancers (Basel), 2025 Mar 3;17(5):863
- Moukafih B, Abahssain H, Mrabti H, Errihani H, Rahali Y, Taoufik J, Chaibi A: *Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology ward in Morocco*. J Oncol Pharm Pract, 2021 Mar;27(2):305-311
- Yerolatsite M, Tsoukalas N, Gerotziakas G, Pappas C, Tournidou N, Lefkou E, Mauri D, Tselepis AD, Pantazi D: *Evaluating DDIs in cancer patients receiving anticoagulants and antineoplastics: a scoping review focusing on therapeutic efficacy and safety*. Med Oncol, 2025 Oct 10;42(11):511
- Hughes JE, Cahir C, Bennett KE: *Trends in drug-drug interaction prevalence and longitudinal associations with health outcomes in the older community-dwelling population: Findings from The Irish Longitudinal study on Ageing*. Br J Clin Pharmacol, 2025 Nov;91(11):3244-3256
- Yamagiwa T: *[Drug-drug interactions between antifungal agents and molecular-targeted agents]*. Rinsho Ketsueki, 2025;66(9):1215-1221.
- Friedland PL et al. *Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer*. Br J Cancer, 2011;104(8):1246-8
- El-Shabrawi K, Burkhardt V, Becker C: *Impact of a Multidisciplinary Head and Neck Tumor Board on Treatment*

**Tabella 4: Metabolismo, eliminazione ed emivita dei principali farmaci antineoplastici**

Farmaco	Classe	Metabolismo principale	Enzimi coinvolti	Eliminazione prevalente	t <sub>1/2</sub> (ore)	Aggiustamento dose (epatica/renale)	Note cliniche
<b>Cisplatino</b>	Platino	Non metabolizzato; idratazione spontanea	—	Renale (>90%)	20–30 h	↓ dose in insuff. renale; nessun aggiust. epatico	Nefrotossico; idratazione preventiva necessaria
<b>Carboplatino</b>	Platino	Idrolisi non enzimatica	—	Renale	2–6 h	Dose in base alla <b>GFR (Calvert formula)</b>	Meno nefrotossico; rischio mielosoppressione
<b>Oxaliplatino</b>	Platino	Idrolisi non enzimatica	—	Renale	9–25 h	↓ dose se ClCr < 30 ml/min	Neurotossicità sensoriale
<b>5-Fluorouracile</b>	Antimetabolita	Epatico	<b>DPD</b>	Renale (metaboliti)	8–20 min	↓ dose in insuff. epatica; prudenza in renale grave	Deficit DPD → tossicità fatale
<b>Paclitaxel</b>	Taxano	Epatico	<b>CYP2C8, CYP3A4</b>	Biliare/fecale	6–48 h	↓ dose in insuff. epatica; no aggiust. renale	Attenzione a interazioni CYP
<b>Docetaxel</b>	Taxano	Epatico	<b>CYP3A4</b>	Biliare/fecale	11–18 h	↓ dose in epatopatia; evitare se bilirubina ↑	Tossicità epatica e neutropenia
<b>Cetuximab</b>	mAb anti-EGFR	Catabolismo proteico	—	Reticolo endoteliale	~112 h	Nessun aggiustamento	Nessun metabolismo CYP
<b>Metotrexato</b>	Antifolato	Parziale epatico (7-OH-MTX)	<b>Aldehyde ossidasi</b>	Renale (80–90%)	3–10 h (dose bassa); 8–15 h (alta dose)	↓ dose in insuff. renale; attenzione epatopatie	Tossicità renale → usare leucovorina rescue
<b>Gemcitabina</b>	Analog. nucleosidico	Epatico/extraepatico	<b>Cytidine deaminasi (CDA)</b>	Renale (metaboliti)	0,3–1,6 h	↓ dose in epatopatia; monitorare renale	Deficit CDA → tossicità severa
<b>Epirubicina</b>	Antraciclina	Epatico	<b>Carbonil-reduttasi, UGT</b>	Biliare	~30 h	↓ dose in insuff. epatica	Cardiotossicità cumulativa
<b>Pembrolizumab</b>	mAb anti-PD-1	Catabolismo proteico	—	Reticolo endoteliale	22–26 giorni	Nessun aggiustamento	Nessuna interazione CYP
<b>Nivolumab</b>	mAb anti-PD-1	Catabolismo proteico	—	Reticolo endoteliale	25 giorni	Nessun aggiustamento	Simile a pembrolizumab
<b>Lenvatinib</b>	Tirosin-chinasico	Epatico	<b>CYP3A4, aldehyde oxidase</b>	Fecale (~65%), renale (~25%)	28 h	↓ dose in epatopatia o renale severa	Interazioni con inibitori/induttori CYP3A4
<b>Cabozantinib</b>	Tirosin-chinasico	Epatico	<b>CYP3A4</b>	Fecale (~54%), urinaria (~27%)	55–120 h	↓ dose in epatica moderata; evitare in grave	Attenzione a interazioni CYP3A4
<b>Larotrectinib</b>	TRK inibitore	Epatico	<b>CYP3A4, CYP3A5</b>	Fecale/urinaria (minima)	~3 h	↓ dose con inibitori CYP3A4 o epatopatia	Ben tollerato, pochi effetti collaterali
<b>Vinorelbina</b>	Alcaloide della Vinca	Epatico	<b>CYP3A4</b>	Biliare/fecale	27–43 h	↓ dose in epatopatia; no aggiust. renale	Tossicità ematologica e neurologica

and Survival in Laryngeal Carcinoma. *Curr Oncol*, 2023 Nov; 23;30(12):10085-10099

12. Azimi B, Kiani A, Noori T, Sureda A, Shirooie S: *Silymarin exerts antipsoriatic effects against imiquimod-induced psoriasis in mice via NF-kB/TLR4 signaling pathway*. *Iran J Basic Med Sci*, 2025;28(11):1523-1530
13. Eroglu N, Erduran E, Pinar Reis G, Bahadır A: *Therapeutic effect of N-acetylcysteine on chemotherapy-induced liver injury in children*. *Ir J Med Sci*, 2020 Nov;189(4):1189-1194
14. Mak KM, Shekhar AC: *Soybean polyenylphosphatidylcholine (PPC) is beneficial in liver and extrahepatic*

*tissue injury: An update in experimental research*. *Anat Rec (Hoboken)*, 2024 Jun;307(6):2162-2186

15. Vincenzi B et al.: *Revisione su gestione del DILI da terapie oncologiche e ruolo degli epatoprotettori*. review 2025 <https://www.chirurgiadelfegato.it/il-fegato/quali-tumori-poss-no-essere-ritrovati-nel-fegato/tumori-maligni-del-fegato-2/epatocarcinoma/linee-guida-easl-bclc-dellepatocarcinoma/>

Indirizzo per corrispondenza:

**Dott. Francesco Perri**  
e-mail: f.perri@istitutotumori.na.it

# Approccio multidisciplinare nel trattamento odontoiatrico di pazienti con la sindrome di Jacobsen

Salvatore Torrisi, Giuseppe Massimo Reitano, Giovanni Di Giacomo, Carmelo Leocata,  
Alessandra Scoglio, Giuseppe Riccardo Spampinato

U.O.C. Odontoiatria Speciale Riabilitativa nel Paziente Disabile – P.O. Santa Marta e Santa Venera – Acireale – ASP Catania

Ricevuto in Redazione il 10 settembre 2025

**Parole chiave:** Sindrome di Jacobsen; Ritardo globale dello sviluppo; Cardiopatia congenita; Delezione del braccio lungo del cromosoma 11.

**Key Words:** Jacobsen Syndrome; Global developmental delay; Congenital heart disease; Long arm chromosome 11 deletion.

## RIASSUNTO

Questo caso clinico descrive il trattamento odontoiatrico di una giovane paziente affetta da Sindrome di Jacobsen. Questa rara sindrome, causata da delezione terminale del braccio lungo del cromosoma 11, si manifesta con anomalie scheletriche, cardiopatie congenite, ritardo dello sviluppo e autismo. La Sindrome è di interesse clinico in relazione a un fenotipo specifico e a condizioni potenzialmente letali, ma curabili; per tali ragioni e per la scarsa collaborazione della paziente, si è reso necessario, ai fini del trattamento odontoiatrico, eseguire un'anestesia generale mediante intubazione.

La giovanissima paziente di anni 6, nata altresì prematura, giunge presso il nostro nosocomio con un quadro clinico complesso in quanto affetta da ritardo globale dello sviluppo, cardiopatia congenita complessa (pervietà della fossa ovale con shunt sinistro destro, ampio Dotto arterioso di Botallo pervio con shunt sinistro destro, Arco aortico Destro con succlavia sinistra aberrante retroesofagea, anello vascolare completo), ritardo del linguaggio, infezioni respiratorie ricorrenti, riarrangiamento genomico, consistente in una microdelezione a livello del braccio lungo di un cromosoma 11 in regione 24.3q25, estesa per circa 5,4 Mb e coinvolgente la regione critica per la Sindrome di Jacobsen. I genitori riferiscono episodi asessuali ricorrenti e sintomatologia algica in regione mascellare superiore sinistra ed inferiore di destra..

La corretta e precoce diagnosi ed un'adeguata gestione multidisciplinare sono la chiave per minimizzare gli impatti negativi e migliorare la qualità della vita di pazienti con diverse comorbidità e/o sindromi rare, dove la compliance risulta scarsa o nulla.

## SUMMARY

This clinical case report describes the dental treatment of a young female patient affected by Jacobsen Syndrome. This Syndrome, caused by a terminal deletion of the long arm of chromosome 11, — presents with skeletal abnormalities, congenital heart defects, developmental delay, and autism. The Syndrome is of clinical interest due to its specific phenotype and the presence of potentially life-threatening but treatable conditions. Due to these factors, and the patient's poor cooperation, general anesthesia with intubation was necessary to perform dental treatment.

The very young patient, aged 6, also born prematurely, was brought to our hospital by her parents with a complex clinical history. She was diagnosed with global developmental delay, complex congenital heart disease (including patent foramen ovale with left-to-right shunt; large patent ductus arteriosus with left-to-right shunt; right-sided aortic arch with aberrant retroesophageal left subclavian artery; complete vascular ring); speech delay; recurrent respiratory infections; and a genomic rearrangement consisting of a microdeletion on the long arm of chromosome 11 in region q24.3-q25, extending approximately 5.4 Mb and involving the critical region for Jacobsen Syndrome. The parents reported recurring abscesses and pain in the upper left and lower right maxillary regions.

Timely and accurate diagnosis, along with appropriate multidisciplinary management, is key to minimizing negative outcomes and improving the quality of life for patients with multiple comorbidities and/or rare syndromes, especially in cases where patient compliance is poor or absent.

## INTRODUZIONE

La sindrome di Jacobsen (JS) è una sindrome genica rara causata dalla delezione parziale del braccio lungo del cromosoma 11 q. La condizione è stata descritta per la prima volta da Jacobsen nel 1973 in una famiglia con più membri che ereditavano una traslocazione 11 derivante da un genitore portatore di traslocazione.<sup>(1)</sup>

Le caratteristiche cliniche più comuni della JS includono dismorfismi craniofacciali, cardiopatie congenite, disabilità intellettiva e problemi ematologici, come la malattia emorragica di Paris-Trousseau.<sup>(2,3)</sup>

- Si tratta di una malattia da geni contigui, caratterizzata da:
- Dismorfismi craniofacciali: le persone affette possono presentare caratteristiche facciali distintive, come macrocefalia, trigonocefalia, ipertelorismo, ptosi, rime palpebrali oblique verso il basso, epicanto, sella nasale ampia, naso camuso, bocca a "V" e orecchie piccole;
  - Craniosinistosi;
  - Anomalie Oculari;
  - Cardiopatie Congenite: sono comuni difetti cardiaci alla nascita;
  - Disabilità Intellettiva: la sindrome può causare ritardo nello sviluppo cognitivo;

- Problemi Comportamentali: Adhd e/o Autismo;
- Crisi Epiletiche;
- Malattia emorragica di Paris-Trousseau: diminuzione del numero di piastrine nel sangue con aumentato rischio di sanguinamento;
- Altri problemi: possono verificarsi anche difetti renali, immunodeficienza e problemi di crescita.<sup>(2,3)</sup>

La prevalenza alla nascita in Italia non è nota, ma negli Stati Uniti è stimata in 1/100.000 nati, con un rapporto femmine/maschi di 2:1.<sup>(2,3,4)</sup>

Circa il 90% delle mutazioni responsabili della malattia origina de novo (85% dei casi). Le rimanenti vengono ereditate da un genitore affetto, da un genitore portatore di una traslocazione bilanciata (responsabile di una traslocazione sbilanciata nei figli) oppure da un genitore portatore di una delezione terminale 11q.<sup>(1,2)</sup>

I pazienti con JS nascono a termine in oltre il 60% dei casi, il parto prematuro si verifica in circa il 30% dei casi, mentre il parto è post-termine in meno del 10% dei casi. Esiste un ampio spettro di gravità del fenotipo clinico. Metà dei pazienti riceve la diagnosi entro il primo anno di vita, solitamente nei bambini con le caratteristiche cliniche più evidenti del disturbo, mentre i bambini con caratteristiche più lievi possono ricevere la diagnosi in età più avanzata.

In generale le caratteristiche principali di questa Sindrome sono:

- Ritardo nella crescita fisica;
- Ritardo dello sviluppo psicomotorio con possibili problemi di linguaggio e nelle funzioni esecutive;
- Ritardo dello sviluppo cognitivo con possibili disabilità intellettive.<sup>(3,5,6,7)</sup>

Caratteristiche dismorfiche sono rappresentate da deformità del cranio (macrocrania, fronte alta e prominente, asimmetria facciale, trigonocefalia), ipertelorismo oculare, rime palpebrali oblique verso il basso, strabismo, ptosi palpebrale, sopracciglia rade, pieghe epicantali, coloboma palpebrale, ectropion, coloboma irideo, cataratta, tortuosità dei vasi retinici, ponte nasale piatto o prominente, naso corto, narici anteverse, columella prominente, ponte nasale largo, orecchie piccole, orecchie basse e ruotate posteriormente, orecchie esterne malformate, lobo ipoplasico, filtro lungo, filtro piatto, bocca a V, labbro superiore sottile.<sup>(8)</sup>

Diverse possono essere le malformazioni viscerali:

- **cardiache:** più frequenti sono i difetti del setto ventricolare o malformazioni ostruttive del cuore sinistro, anomalie delle valvole aortica o mitrale, coartazione dell'aorta, complesso di Shone o sindrome del cuore sinistro ipoplasico.<sup>(9)</sup> Le malformazioni cardiache, quando gravi, possono richiedere interventi chirurgici;
- **del tratto gastrointestinale:** come stenosi pilorica, anomalie anali (atresia o stenosi, o ano anteriorizzato), atresia duodenale, pancreas anulare o malrotazione intestinale;
- **del cervello:** ventricoli dilatati con o senza spina bifida, atrofia cerebrale, agenesia del corpo calloso, pachigiria;<sup>(9,10,11,12)</sup>
- **dell'apparato urinario:** come displasia renale monolaterale, ureteri doppi, doppio distretto renale, idronefrosi, reni multicistici.

La maggior parte dei pazienti con JS (88,5%) nasce con un disturbo piastrinico definito, sindrome di Paris-Trousseau.<sup>(13,14,15)</sup> Questa sindrome è caratterizzata da trombocitopenia neonatale che può risolversi nel tempo e da disfunzione piastrinica (che di solito è persistente).

Da ciò ne consegue che la diagnosi si basa su evidenze cliniche, come le caratteristiche dismorfiche, il deficit intellettivo e la trombocitopenia, e viene confermata con analisi citogenetiche, secondo Xagena.

La gestione della sindrome è multidisciplinare e richiede la collaborazione di molteplici specialisti, come pediatri, cardiologi, neurologi, ematologi, ecc).

I bambini con JS condividono alcune caratteristiche cliniche (bassa statura, collo corto, largo, a volte palmato, rime palpebrali oblique verso il basso, ptosi, stenosi aortica o polmonare) con le sindromi di Turner e Noonan. Nei pazienti con sindrome di Noonan, caratteristiche comuni ai pazienti con JS sono anche trombocitopenia e tendenza al sanguinamento. Occasionalmente, i bambini con JS hanno ricevuto una diagnosi clinica di sindrome di Kabuki (ritardo mentale, rime palpebrali insolite, bassa statura, polpastrelli). Emorragie neonatali e trombocitopenia possono essere erroneamente diagnosticati come trombocitopenia acquisita dovuta a sepsi.

La diagnosi prenatale della delezione 11q è possibile mediante amniocentesi o villocentesi e analisi citogenetica. Teoricamente, le delezioni possono essere individuate anche mediante test prenatale non invasivo su un campione di sangue materno, ma l'affidabilità di questo test per la sindrome di Jacobsen non è nota.<sup>(16,17)</sup>

Dal punto di vista storico, le cause più comuni di morte nei pazienti con JS sono le cardiopatie congenite, le emorragie e l'immunodeficienza. La diagnosi precoce permette di predisporre interventi salvavita, come la profilassi con trasfusioni di piastrine nei momenti di maggior rischio per prevenire le emorragie, la profilassi con antibiotici o le trasfusioni di IVIG per prevenire le infezioni potenzialmente letali, gli interventi medici o chirurgici precoci per le cardiopatie congenite complesse e le neuroimmagini per individuare gli aneurismi cerebrali potenzialmente letali. La disabilità può essere lieve o grave.

Una parte dei bambini con JS muore nel periodo neonatale, solitamente a causa di gravi malformazioni cardiache ed emorragie. Non è nota l'aspettativa di vita per i pazienti che sopravvivono oltre il periodo neonatale e la prima infanzia. Il paziente vivente più anziano con JS ha 45 anni. Apparentemente non si conosce un aumento del rischio di tumori maligni.

## IMPLICAZIONI CLINICHE E APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

Quasi tutti i pazienti JS (95%) presentano anomalie piastriniche (sindrome di Paris-Trousseau), con trombocitopenia, funzionalità alterata o piastrine giganti. Inoltre, la presenza di micrognazia, bocca anomala e collo corto può complicare l'intubazione. L'anestesia in sedazione generale deve quindi avvenire in ambiente altamente specializzato e preceduta da gestione emostatica adeguata (es. trasfusioni piastriniche).<sup>(18)</sup>

La presa in carico richiede la collaborazione di molteplici specialisti (pediatra, cardiologo, neurologo, ematologo, immunologo, genetista ecc.). A ciò si aggiunge l'odontoiatra specializzato in odontoiatria per bisogni speciali, preparato nel gestire pazienti con disabilità intellettive, difficoltà motorie o apparati anatomici complessi.<sup>(19)</sup>

Il follow-up specialistico varia da paziente a paziente, a seconda delle necessità individuali. La maggior parte dei pazienti presenta disabilità intellettiva (che va dalla lieve difficoltà di apprendimento fino alla disabilità intellettiva grave) e problemi comportamentali, che richiedono l'intervento di un pediatra specializzato in disabilità comportamentali/dello sviluppo. Le cardiopatie possono essere gravi e necessitare di correzione chirurgica in epoca neonatale. I neonati possono presentare difficoltà di alimentazione tali da richiedere l'uso di un sondino naso-gastrico. Si raccomanda di porre particolare attenzione ai problemi ematologici.

A livelli del cavo orale la sindrome di Jacobsen può avere diverse implicazioni. Queste possono includere anomalie nello sviluppo dei denti, della mandibola e della mascella, oltre a possibili problemi gengivali.

Implicazioni specifiche:

- Anomalie dentali: si possono osservare ritardi nell'eruzione dei denti, anomalie nella forma o nel numero dei denti, e alterazioni dello smalto dentale;
- Problemi alla mandibola e mascella: la sindrome può influenzare lo sviluppo osseo di queste strutture, portando a malocclusioni (morsi non corretti), dismorfismi del viso e difficoltà nella masticazione;
- Problemi gengivali: si possono verificare gengiviti, gengive gonfie e arrossate, e una maggiore suscettibilità alle malattie parodontali;
- Micrognazia: in alcuni casi, può essere presente una mandibola piccola che può influenzare la respirazione e la deglutizione.<sup>(19,20)</sup>

Ulteriori considerazioni:

- Variabilità: le manifestazioni orali della sindrome di Jacobsen possono variare notevolmente da individuo a individuo, sia per tipo che per gravità;
- Trattamento: la gestione delle problematiche orali può richiedere un approccio multidisciplinare, coinvolgendo odontoiatri, ortodontisti, e altri specialisti;
- Igiene orale: un'accurata igiene orale, insieme a controlli regolari, è fondamentale per prevenire e gestire le complicanze.

## CASO CLINICO

L'obiettivo di questo articolo è descrivere l'efficacia di un approccio multidisciplinare nel trattamento odontoiatrico di una piccola paziente di 6 anni affetta dalla Sindrome di Jacobsen.

La paziente, una bambina di 6 anni, è stata presa in carico presso la nostra Unità. I genitori riferivano difficoltà nell'ingestione del cibo, dovute a dolore associato a episodi ricorrenti di ascessi nella regione mascellare inferiore destra e superiore di sinistra; segnalavano inoltre la presenza di multiple lesioni cariose.

La paziente evidenziava un quadro clinico complesso, non solo da un punto di vista odontoiatrico, ma anche sistemico, in considerazione della sindrome di Jacobsen da cui è affetta.

L'anamnesi, integrata con la documentazione fornita dai genitori, indica che la paziente è la secondogenita di una coppia con una sorella maggiore; entrambi genitori e sorella risultano clinicamente sani.

La gravidanza è stata portata a termine alla 35<sup>a</sup> settimana di gestazione tramite parto cesareo, a seguito di alterazioni della flussimetria fetale e restrizione della crescita intrauterina documentata da circa tre settimane.

La diagnosi prenatale, effettuata alla 21<sup>a</sup> settimana, ha evidenziato un anello vascolare completo caratterizzato da arco aortico destro con dotto arterioso sinistro (dotto di Botallo) e sospetta arteria succlavia sinistra aberrante retroesofagea, associata a ploidramnios localizzato nei bacinetti renali.

Alla nascita, la paziente è stata ricoverata in Terapia Intensiva Cardiologica (TIC) con supporto in termoculla in respiro spontaneo, successivamente trasferita in Terapia Intensiva Neonatale (TIN).

All'età di sei anni, la paziente è stata sottoposta ad analisi genetico-molecolare mediante array-CGH (comparative genomic hybridization), condotta su DNA estratto da campione ematico presso l'U.O.S. di Genetica Medica del P.O. Maria Paternò Arezzo dell'ASP di Ragusa. L'analisi ha evidenziato un riarrangiamento genomico submicroscopico consistente in una microdelezione di circa 5,5 Mb localizzata nel braccio lungo del cromosoma 11, regione 11q24.3q25 (coordinate cromosomiche hg19: 129,570,431–134,927,114, comprensiva della regione critica associata alla sindrome di Jacobsen.

La collaborazione parziale della paziente ha impedito l'esecuzione completa dell'esame intraorale.

L'esame extraorale ha evidenziato ipertelorismo orbitario, rime palpebrali obliquamente declinanti, naso camuso, orecchie piccole, bocca a "V", incompetenza labiale e morso aperto anteriore, in accordo con il fenotipo craniofaciale tipico associato alla sindrome di Jacobsen (Fig. 1).



Fig.1: Esame extraorale

Dopo aver valutato la complessità delle problematiche odontostomatologiche e sistemiche della paziente, si è deciso di procedere con il ricovero in regime di Day Hospital.

Durante la fase di pre-ricovero sono stati eseguiti gli esami ematochimici di routine, la valutazione cardiologica comprensiva di elettrocardiogramma. Al completamento della

raccolta anamnestica e della compilazione della cartella clinica, è stata programmata la data per l'intervento chirurgico.

Dopo la valutazione anestesiológica pre-operatoria, la paziente è stata ricoverata in regime di Day Hospital.

Successivamente, trasferita in sala operatoria, è stato avviato il monitoraggio emodinamico continuo, mediante ECG, pulsossimetria per il monitoraggio della saturazione di ossigeno e la misurazione non invasiva della pressione arteriosa.

È stato quindi effettuato un accesso venoso periferico, attraverso il quale sono stati somministrati i farmaci per l'induzione dell'anestesia generale, il controllo del dolore (analgesia) e il rilassamento muscolare, in conformità con le indicazioni dell'anestesista.

Al termine dell'induzione anestesiológica e della perdita dei riflessi protettivi, la paziente è stata intubata e posta in ventilazione meccanica assistita.

Una volta che l'anestesista ha fornito il consenso, si è proceduto con una visita intra-operatoria per identificare con precisione le problematiche odontoiatriche della paziente (Fig. 2, 3, 4).



Fig. 2: Ascesso gengivale elemento dentale 8.5 e lesione cariosa elemento dentale 7.5



Fig.3: Particolare dell'ascesso gengivale dell'elemento dentario 8.5



Fig. 4: Lesione cariosa elemento dentario 7.5

L'esame clinico ha rivelato la presenza di numerose lesioni cariose in diversi elementi dentari, un ascesso gengivale localizzato nella regione mascellare inferiore destra (8.5) (Fig. 3) e una carie distruttrice a carico dell'elemento dentario nella regione mascellare superiore sinistra (6.4) (Fig. 4).

In base a tali riscontri, il piano terapeutico ha previsto:

- l'estrazione di due elementi dentari irrecuperabili (8.5 e 6.4);
- trattamenti conservativi per numerosi altri denti affetti da lesioni cariose.

Sono stati somministrati farmaci per garantire una copertura antibiotica e analgesica pre- e post-operatoria.

Si è deciso di iniziare con l'estrazione del secondo molare deciduo inferiore destro (8.5), ritenuto l'elemento più compromesso (Fig. 3).

L'intervento è iniziato con anestesia loco-regionale, seguita dall'estrazione dell'elemento dentario mediante l'impiego di pinze appropriate. In considerazione della presenza di un episodio ascessuale in fase attiva, si è proceduto con il curettage dell'alveolo utilizzando un cucchiaio di Lucas, seguito da un lavaggio con soluzione antibiotica.

Sono state eseguite fotografie intra-operatorie per documentare l'aspetto dell'alveolo post-estrattivo (Fig. 5) e dell'elemento dentario estratto (Fig. 6, 7).



Fig. 5: Foto alveolo post-estrattivo



Fig. 6: Foto elemento dentario estratto (vista laterale)

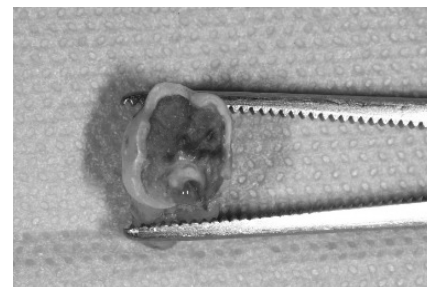


Fig. 7: Foto elemento dentario estratto (vista oclusale)

Si è deciso di non eseguire suture e di lasciare guarire l'alveolo per seconda intenzione. Dopo il controllo dell'emostasi, si è proceduto con l'anestesia loco-regionale per il primo molare deciduo superiore sinistro (6.4), ritenuto anch'esso irrecuperabile (Fig. 8). L'estrazione è stata eseguita con pinze adeguate e, una volta estratto l'elemento dentario, si è provveduto a curettare l'alveolo con cucchiaio di Lucas (Fig. 9) e a rimuovere il tessuto di granulazione presente nella regione apicale dell'alveolo tramite pinza Klemmer (Fig. 10). Anche in questo caso, si è deciso di non eseguire suture e di consentire la guarigione dell'alveolo per seconda intenzione. Sono state acquisite le fotografie intra-operatorie dell'alveolo post estrattivo (Fig. 11) e dell'elemento dentario estratto (Fig. 12, 13).



Fig. 8: Particolare dell'elemento dentario 6.4



Fig. 9: Pulizia dell'alveolo mediante cucchiaio di Lucas



Fig. 10: Rimozione del tessuto di granulazione mediante pinza di Klemmer



Fig. 11: Alveolo post-estrattivo elemento dentario 6.4

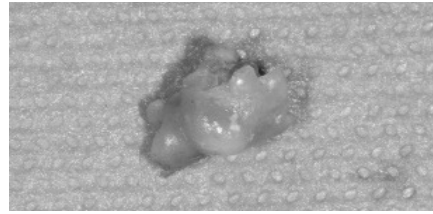


Fig. 12: Foto elemento dentario estratto (vista laterale)

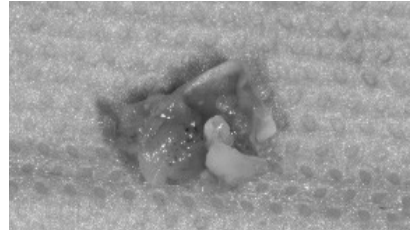


Fig. 13: Foto elemento dentario estratto (vista oclusale)

Successivamente, si è proceduto con il trattamento conservativo degli elementi dentari che risultavano compromessi da lesioni cariose, ma giudicati ancora recuperabili. In particolare:

- a) primo molare deciduo superiore destro (5.4) (Fig. 14),
- b) secondo molare deciduo inferiore sinistro (7.5) (Fig. 15).



Fig. 14: Lesione cariosa elemento dentario 5.4



Fig. 15: Lesione cariosa elemento dentario 7.5

Per entrambi gli elementi, il trattamento conservativo ha seguito i seguenti passaggi:

- a) rimozione della lesione cariosa: è stata effettuata mediante strumenti rotanti ad alta velocità (turbina) (Fig. 16) e a bassa velocità (micromotore) con frese diamantate e frese in carburo di tungsteno;
- b) esame del disegno cavitario: una volta rimossa la carie, è stato eseguito un esame dell'integrità della struttura dentale residua con l'ausilio di un escavatore dentale (Fig. 17).



Fig. 16: Cura lesione cariosa mediante strumento rotante ad alta velocità (turbina)



Fig. 17: Rettifica e verifica della cavità di Black mediante escavatore

Una volta verificata la buona preparazione della cavità, si è proceduto con la ricostruzione dei denti utilizzando resine composite fluide. La procedura di ricostruzione è stata suddivisa in due fasi:

- condizionamento del tessuto dentale mediante acido ortofosforico (Fig. 18).
- adesione smalto-dentale utilizzando un primer e bonding contenuti in un unico flacone (Fig. 19i, 20).

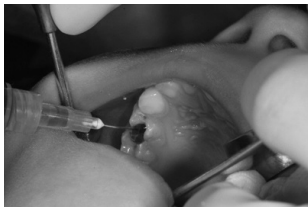


Fig. 18: Condizionamento della cavità mediante acido ortofosforico



Fig. 19: Fasi dell'adesione dentale mediante primer e bonding



Fig. 20: Particolare della cavità dopo condizionamento ed adesione

Dopo la fase di adesione, si è proceduto con la fotopolimerizzazione delle resine composite (Fig. 21). L'otturazione finale è stata rifinita utilizzando frese diamantate montate su strumenti rotanti ad alta velocità (turbina) (Fig. 22, 23).

Al termine dell'intervento, i farmaci somministrati per l'anestesia generale sono stati gradualmente sospesi. La paziente ha iniziato a risvegliarsi dalla sedazione, con il ripristino progressivo dei riflessi protettivi e delle funzioni neurologiche. Dopo la stabilizzazione dei parametri vitali, in particolare la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la saturazione di ossigeno, è stata valutata la capacità respiratoria autonoma.

Una volta che la paziente ha ripreso una respirazione spontanea e i riflessi di deglutizione sono tornati, è stata estubata in sicurezza. Durante il periodo di recupero post-operatorio, la paziente è stata monitorata costantemente in sala risveglio, con particolare attenzione alla gestione del dolore, alle eventuali reazioni avverse e alla prevenzione di complicanze post-anestesia, come l'ipossia o l'ipotensione.

Il controllo del dolore post-operatorio è stato effettuato tramite somministrazione di analgesici sistemici, in accordo con il piano terapeutico definito dall'anestesista. L'emostasi è stata accuratamente verificata e mantenuta durante l'intero periodo di recupero.

Successivamente, la paziente è stata trasferita in reparto per il monitoraggio clinico post-operatorio, dove sono stati verificati i parametri vitali in modo continuo. Una volta soddisfatti i criteri di stabilità clinica e senza segni di complicanze immediate, è stata prevista la dimissione in buone condizioni generali.



Fig. 21: Riempimento della cavità mediante resine composite fluide



Fig. 22: Rifinitura superficie occlusale mediante strumenti rotanti



Fig. 23: Particolare dell'otturazione cavitaria

La paziente è stata mantenuta sotto osservazione per un certo periodo, durante il quale è stato monitorato il suo stato clinico e la risposta ai trattamenti post-operatori. A seguito della valutazione favorevole dei parametri vitali e del recupero della stabilità generale, la paziente è stata dimessa nel tardo pomeriggio dello stesso giorno.

Prima delle dimissioni, i genitori sono stati istruiti sui principali aspetti del post-operatorio, con particolare attenzione alla gestione domiciliare. Sono stati forniti dettagli sul corretto regime terapeutico, comprendente terapia antibiotica ad ampio spettro e antinfiammatoria, oltre alle raccomandazioni relative all'alimentazione, che doveva essere limitata inizialmente a liquidi freddi per favorire il processo di guarigione e prevenire possibili traumi agli alveoli estrattivi.

È stata programmata una visita di controllo a dieci giorni di distanza, per monitorare l'andamento della guarigione e verificare la presenza di eventuali complicanze.

Inoltre, è stato fornito un piano di follow-up a lungo termine, che include visite odontoiatriche periodiche per il monitoraggio della guarigione post-estrattiva e la gestione delle problematiche odontoiatriche residue. I genitori sono stati anche informati sull'importanza di un controllo continuo per la gestione delle lesioni cariose rimanenti e per prevenire future complicanze orali.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo articolo presenta un approccio multidisciplinare integrato per la gestione odontoiatrica di un paziente affetto dalla Sindrome di Jacobsen, una condizione caratterizzata

da un quadro clinico complesso, con anomalie e dismorfismi che pongono significative sfide sia sul piano sistemico che odontostomatologico.

La nostra esperienza, pur essendo stata intrapresa in una fase tardiva, ha mostrato un netto miglioramento della salute orale della paziente durante i follow-up, evidenziando un miglior controllo dell'igiene orale domiciliare e l'assenza di nuove lesioni cariose.

Un aspetto fondamentale del trattamento è stato l'impatto psicologico che ha avuto sulla famiglia della paziente. I genitori si sono sentiti maggiormente coinvolti nel processo di cura della figlia, riconoscendo il trattamento odontoiatrico come un elemento chiave nella gestione complessiva della salute, con conseguente incremento dell'adesione alle indicazioni terapeutiche, sia in ambito odontoiatrico che nutrizionale.

In conclusione, il trattamento odontoiatrico dei pazienti con Sindrome di Jacobsen richiede un approccio altamente specializzato e multidisciplinare, che consideri le peculiarità di questa condizione genetica e le sue implicazioni sullo sviluppo anatomico e funzionale. Una gestione personalizzata è essenziale per garantire una cura adeguata e migliorare la qualità della vita del paziente.

#### BIBLIOGRAFIA

- Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip J: *An (11;21) Translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study.* Hum Hered, 1973; 23: 568–585. doi: 10.1159/000152624
- Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC, Bergoffen J, Cunniff C, Fryns JP, Grace E, Graham JM, Jr, Kousseff B, Mattina T, Syme J, Voullaire L, Zelante L, Zenger-Hain J, Jones OW, Evans GA: *Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletion.* Am J Hum Genet, 1995; 56: 676–683
- Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, Jones C: *The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases.* Am J Med Genet, 2004; 129A: 51–61. doi: 10.1002/ajmg.a.30090
- Pivnick EK, Velagaleti GV, Wilroy RS, Smith ME, Rose ME, Tipton RE, Tharapel AT: *Jacobsen Syndrome: Report of a patient with severe eye anomalies, growth hormone deficiency, and hypothyroidism associated with deletion 11 (q23q25) and review of 52 cases.* J Med Genet, 1996; 33: 772–778. doi: 10.1136/jmg.33.9.772
- Coldren CD, Lai Z, Shragg P, Rossi E, Glidewell SC, Zuffardi O, Mattina T, Ivy DD, Curfs LM, Mattson SN, Riley EP, Treier M, Grossfeld P: *Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioural defects in the 11q terminal deletion disorder (Jacobsen syndrome).* Neurogenetics, 2008. doi: 10.1007/s10048-008-0157-x
- Neavel CB, Soukup S: *Deletion of (11)(q24.2) in a mother and daughter with similar phenotypes.* Am J Med Genet, 1994; 53: 321–324. doi: 10.1002/ajmg.1320530404
- Böhm D, Hoffmann K, Laccone F, Wilken B, Dechent P, Frahm J, Bartels I, Bohlander SK: *Association of Jacobsen Syndrome and bipolar affective disorder in a patient with a de novo 11q terminal deletion.* Am J Med Genet, 2006; 140: 378–382. doi: 10.1002/ajmg.a.31088
- Azimi C, Kennedy SJ, Chitayat D, Chakraborty P, Clarke JT, Forrest C, Teebi AS: *Clinical and genetic aspects of trigonocephaly: a study of 25 cases.* Am J Med Genet, 2003; 117A: 127–135. doi: 10.1002/ajmg.a.10021.
- Leegte B, Kerstjens-Frederikse WS, Deelstra K, Begeer JH, van Essen AJ: *11q- syndrome: three cases and a review of the literature.* Genet Couns, 1999; 10: 305–313
- Lin JH, Hou JW, Teng RJ, Tien HF, Lin KH: *Jacobsen distal 11q deletion syndrome with myelodysplastic change of haemopoietic cells.* Am J Med Genet, 1998; 75: 341–344. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980203)75:4<#x0003c;341:AID-AJMG1<#x0003e;3.0.CO;2-T
- Wardinsky TD, Weinberger E, Pagon RA, Clarren SK, Thuline HC: *Partial deletion of the long arm of chromosome 11 [del(11)(q23.3----qter)] with abnormal white matter.* Am J Med Genet, 1990; 35: 60–63. doi: 10.1002/ajmg.1320350111
- Ono J, Hasegawa T, Sugama S, Sagehashi N, Hase Y, Oku K, Endo Y, Ohdo S, Ishikiriya S, Tsukamoto H, Okada S: *Partial deletion of the long arm of chromosome 11: ten Japanese children.* Clin Genet, 1996; 50: 474–478. doi: 10.1111/j.1399-0004.1996.tb02715.x
- Favier R, Douay L, Esteva B, Portnoi MF, Gaulard P, Lecompte T, Perot C, Adam M, Lecrubier C, Akker J Van den, et al.: *A novel genetic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with platelet inclusions, dysmegakaryopoiesis and chromosome deletion AT 11q23.* C R Acad Sci III, 1993; 316: 698–701
- Favier R, Jondeau K, Boutard P, Grossfeld P, Reinert P, Jones C, Bertoni F, Cramer EM: *Paris-Trousseau syndrome: clinical, haematological, molecular data of ten new cases.* Thromb Haemost, 2003; 90: 893–897. doi: 10.1160/TH03-02-0120
- Krishnamurti L, Neglia JP, Nagarajan R, Berry SA, Lohr J, Hirsch B, White JG: *Paris-Trousseau syndrome platelets in a child with Jacobsen's syndrome.* Am J Med Haematol, 2001; 66: 295–299. doi: 10.1002/ajh.1061
- Chen CP, Chern SR, Chang TY, Tzen CY, Lee CC, Chen WL, Chen LF, Wang W: *Prenatal diagnosis of the distal 11q deletion and review of the literature.* Prenat Diagn, 2004; 24: 130–136. doi: 10.1002/pd.802
- Boehm D, Laccone F, Burfeind P, Herold S, Schubert C, Zoll B, Männer J, Pauer HU, Bartels I: *Prenatal diagnosis of a large de novo terminal deletion of chromosome 11q.* Prenat Diagn, 2006; 26: 286–290. doi: 10.1002/pd.1408
- Blaine Easley R, Sanders D, McElrath-Schwartz J, Martin J, Mark Redmond J: *Anesthetic implications of Jacobsen syndrome.* Paediatr Anaesth, 2006 Jan; 16(1): 66–71. doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01597.x
- Matthew P O'Brien, Morales A: *Jacobsen Syndrome (11q Terminal Deletion Syndrome).* In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
- Mattina T1, Perrotta CS, Grossfeld P: *Jacobsen syndrome.* Orphanet J Rare Dis, 2009 Mar 7; 4: 9. doi: 10.1186/1750-1172-4-9

Indirizzo per corrispondenza:  
**Dott. Salvatore Torrisi**  
 e-mail: staolr88@gmail.com

# Farmaci innovativi nella terapia del tumore mammario

Vincenzo Di Lauro, Michelino De Laurentiis

Dipartimento Corp-S assistenziale e di ricerca dei percorsi oncologici del Distretto Toracico –  
S.C. Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia  
Istituto Nazionale Tumori IRCCS 'Fondazione G. Pascale' - Napoli

Ricevuto in Redazione il 9 dicembre 2025

**Parole chiave:** Tumore mammario, Farmaci innovativi, Immunoterapia, PARP-inibitori, CDK4/6-inibitori, Farmaci anticorpo-coniugati.

**Key Words:** Breast cancer, Innovative drugs, Immunotherapy, Parp-inhibitors, CDK4/6 inhibitors, Antibody-Drug Conjugates.

## RIASSUNTO

Il panorama terapeutico del cancro al seno è stato rivoluzionato dall'introduzione di terapie mirate e innovative. Grazie a una migliore comprensione della biologia molecolare della malattia, l'approccio al trattamento è sempre più personalizzato in base al sottotipo (Luminale, HER2+, Triplo Negativo) e allo stadio (precoce o avanzato). Nuove classi di farmaci come gli inibitori di CDK4/6, l'immunoterapia e gli Antibody-Drug Conjugates (ADC) hanno migliorato significativamente la sopravvivenza e la qualità di vita. L'integrazione di questi nuovi agenti, assieme all'esplorazione di bersagli emergenti come le mutazioni del gene *ESR1* e la via *PIK3CA-AKT-PTEN*, definisce la nuova frontiera dell'oncologia mammaria.

## SUMMARY

The therapeutic landscape of breast cancer has been revolutionized by the introduction of targeted therapies and innovative drugs. Thanks to an improved understanding of the disease's molecular biology, the treatment approach is becoming increasingly personalized based on the subtype (Luminal, HER2+, Triple-Negative) and stage (early or advanced). New drug classes, such as CDK4/6 inhibitors, immunotherapy and Antibody-Drug Conjugates (ADCs), have significantly improved survival and quality of life. The integration of these new agents, along with the exploration of emerging targets like *ESR1* gene mutations and the *PIK3CA-AKT-PTEN* pathway, defines the new frontier of breast oncology.

## INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario, la neoplasia più frequente nel sesso femminile, non è una singola malattia, ma un insieme eterogeneo di neoplasie. La sua classificazione molecolare ha permesso di sviluppare strategie terapeutiche specifiche, allontanandosi dalla chemioterapia *standard* come unico approccio. L'obiettivo delle terapie innovative è massimizzare l'efficacia (aumentando la sopravvivenza e riducendo il rischio di recidiva) e al contempo minimizzare la tossicità, offrendo soluzioni anche nelle forme resistenti o metastatiche. La ricerca si concentra sull'identificazione di nuovi bersagli e sulla combinazione sinergica di farmaci sempre più innovativi e altamente performanti.

## FARMACI INNOVATIVI E MECCANISMI D'AZIONE

Vi presenteremo sinteticamente in questo articolo solo alcune delle più importanti novità farmacologiche che hanno cambiato gli attuali approcci terapeutici del tumore mammario in ogni stadio e tipo di malattia.

### 1. CDK4/6-Inibitori

- **Meccanismo d'Azione:** Bloccano le chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6), impedendo la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (Rb) e l'avanzamento del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S<sup>(1)</sup> causando la morte delle cellule tumorali.
- **Sottotipo:** Principalmente nei tumori Luminali (ER+/HER2-), il più frequente sottotipo di tumore mammario, in stadio precoce o metastatico.
- **Dati di Efficacia:** Hanno dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) dapprima nel setting metastatico, sia in prima che in seconda linea<sup>(2)</sup>. Studi come ad esempio i trials MONALEESA hanno raggiunto una PFS mediana di 25,3 mesi con Ribociclib in prima linea<sup>(3)</sup>, 20,5 mesi in seconda linea<sup>(4)</sup> e 23,8 mesi nel setting pre-menopausale<sup>(5)</sup>, mediane di sopravvivenza impareggiabili in questa malattia. Nel setting metastatico questi farmaci hanno completamente sostituito la chemioterapia standard nelle prime linee, ad eccezione dei casi di severa disfunzione viscerale (crisi d'organo). Entrambi gli inibitori delle cicline abemaciclib e ribociclib hanno dimostrato di ridurre in maniera significativa le recidive precoci, con una riduzione significativa di morte del 16% con abemaciclib nella malattia precoce ad alto rischio di recidiva<sup>(6)</sup>. Ribociclib è stato testato con successo anche nei rischi intermedi nei tumori in fase iniziale<sup>(7)</sup>.
- **Tossicità:** Le tossicità più comuni includono la neutropenia (maggiore con palbociclib), tossicità epatica e cardiologica (specie con ribociclib) e diarrea (quest'ultima maggiore con abemaciclib), facilmente gestibili con interruzioni o riduzioni della dose.
- **Prospettive Future:** Si sta valutando in diversi studi ongoing<sup>(8,9)</sup> l'efficacia di questi farmaci in combinazione con farmaci anti-HER2 e nel setting neoadiuvante in associazione ad altri agenti ormonali.

## 2. Immunoterapia

- Meccanismo d'Azione: Agenti come gli inibitori del *checkpoint* immunitario (es. anti-PD-L1) sbloccano il freno immunitario indotto dalla neoplasia, permettendo alle cellule T di riconoscere e distruggere le cellule tumorali<sup>(10)</sup>.
- Sottotipo: Principalmente nel carcinoma mammario Triplo Negativo (TNBC), specialmente nei tumori che esprimono il biomarcatore PD-L1 (pembrolizumab, atezolizumab). Dati preliminari ma limitati anche negli altri sottotipi di tumore mammario<sup>(11)</sup>.
- Dati di Efficacia: L'aggiunta di immunoterapia alla chemioterapia ha dimostrato un aumento dei tassi di risposta patologica completa (pCR) (il cui raggiungimento è associato a migliori risultati di sopravvivenza) nel setting neoadiuvante nei tumori localmente avanzati indipendentemente dal PD-L1<sup>(12)</sup> e un miglioramento della PFS e dell'OS nel TNBC metastatico che esprimono il PD-L1, tanto da diventare il nuovo standard di cura in prima linea per questi tumori<sup>(13)</sup>.
- Tossicità: A differenza delle tossicità correlate alla chemioterapia, gli eventi avversi immuno-correlati (irAEs) possono coinvolgere diversi organi (es. tiroiditi, colite, epatite, ecc.), manifestarsi con diversi gradi di severità e richiedere ospedalizzazione e ricovero nei casi più gravi<sup>(14)</sup>.
- Prospettive Future: L'identificazione di biomarcatori predittivi oltre a PD-L1 e l'uso in combinazione con vaccini o terapie oncolitiche rappresentano una sfida affascinante per questo tipo di tumori a prognosi più sfavorevole nell'ottica di individuare nuovi bersagli molecolari e target terapeutici<sup>(15)</sup> e aumentare l'immunogenicità dei tumori.

## 3. Antibody-Drug Conjugates (ADCs) (Tumori Avanzati)

- Meccanismo d'Azione: Sono farmaci "intelligenti" che legano un agente chemioterapico altamente potente (*payload*) a un anticorpo monoclonale (Ab) che riconosce uno specifico antigene di superficie (es. HER2 per Trastuzumab Deruxtecan, Trop-2 per Sacituzumab Govitecan e Datopotamab Deruxtecan). L'ADC rilascia la chemioterapia selettivamente nella cellula tumorale, aumentando l'efficacia e riducendo la tossicità sistemica. Inoltre questi farmaci possiedono anche la capacità di raggiungere cellule tumorali viciniori anche con bassa espressione di HER2 diffondendo nel microambiente<sup>(16)</sup>.
- Sottotipo: Hanno dimostrato risultati ineguagliabili nei sottotipi HER2-positivo, HER2-low, e Triplo Negativo nel setting metastatico, rappresentando la vera rivoluzione del trattamento della patologia mammaria degli ultimi anni.
- Dati di Efficacia: Hanno mostrato una notevole attività clinica e un'accettabile tollerabilità in pazienti pretrattate anche con metastasi encefaliche<sup>(17)</sup> (es. Trastuzumab Deruxtecan per tumori HER2+ e con bassa espressione di HER2 (HER2-low) e pesantemente trattate (es. Sacituzumab Govitecan per TNBC e HER2-low). T-DXd ha dimostrato una superiorità significativa rispetto a

T-DM1 nelle linee successive (DESTINY-Breast03)<sup>(18)</sup> mentre nel DESTINY-Breast06, la PFS con T-DXd è stata significativamente più lunga rispetto alla chemioterapia standard (HR 0.59)<sup>(19)</sup>. Nel TROPICS-02, un altro ADC, il Sacituzumab govitecan, ha prodotto un miglioramento di PFS e OS (HR 0.77 per OS) nel MBC HR+/HER2-pretrattato<sup>(20)</sup>.

- Tossicità: La tossicità è correlata al *payload* e include mielosoppressione, nausea, alopecia e, per alcuni ADCs, tossicità polmonare (polmonite interstiziale) con una frequenza maggiore rispetto alla chemioterapia standard<sup>(21)</sup>.
- Prospettive Future: Sono in sviluppo nuovi *payloads*, nuovi *linker* e nuovi bersagli (ad esempio HER3+ per Patritumab deruxtecan<sup>(22)</sup>) per ampliare l'uso a tutti i sottotipi e nei diversi setting di malattia (anche nei tumori HER2 0). All'ultimo congresso europeo di oncologia risultati sorprendenti sono stati mostrati con Trastuzumab Deruxtecan nella malattia HER2+ in stadio iniziale che potrebbero soppiantare gli attuali standard di trattamento<sup>(23,24)</sup>. Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd), un altro ADC anti-Trop2, è in fase di studio avanzata (TROPION-Breast01)<sup>(25)</sup>. Inoltre, studi come DESTINY-Breast09 stanno valutando T-DXd in combinazione con Pertuzumab in prima linea per la malattia metastatica, suggerendo un potenziale trend positivo precoce in OS<sup>(26)</sup>.

## 4. Anti-ESR1

- Meccanismo d'Azione: Nuovi agenti ormonali, come i Degradatori Selettivi del Recettore Estrogenico (SERD) orali (es. Elacestrant), che degradano il recettore degli estrogeni (ER) e sono attivi contro le forme mutate *ESR1* e ormonoresistenti<sup>(27)</sup>.
- Sottotipo: Tumori Luminali (ER+) che sviluppano resistenza alla terapia endocrina, spesso a causa di mutazioni acquisite nel gene *ESR1* che si manifestano con una frequenza fino al 40% dei casi sottoposti a una terapia ormonale di prima linea.
- Dati di Efficacia: Hanno dimostrato attività clinica in pazienti con mutazioni di *ESR1* nel setting avanzato, vincendo la resistenza alla terapia standard. Lo studio EMERALD ha mostrato un miglioramento dell'OS proprio in questa popolazione mutata<sup>(28)</sup>.
- Tossicità: Generalmente ben tollerati; gli effetti collaterali includono tra l'altro nausea e dolori muscoloscheletrici maggiormente di basso grado<sup>(29)</sup>.
- Prospettive Future: Uso precoce in combinazione con inibitori di CDK4/6 per prevenire lo sviluppo di resistenza nei tumori ESRI mutati<sup>(30)</sup>. Altri SERD orali sono in fase di studio anche nella fase adiuvante<sup>(31)</sup> e si stanno studiando nuovi SERD orali (es. PROTAC) che hanno già dimostrato promettenti risultati in termini di efficacia e tollerabilità<sup>(32)</sup>.

## 5. Inibitori della via PIK3CA-AKT-PTEN

- Meccanismo d'Azione: Bloccano la cascata di segnalazione PI3K/AKT/mTOR, una delle vie di trasduzione del segnale più frequentemente alterate nel cancro al

seno ormonoresponsivo e responsabile della resistenza endocrina costitutiva<sup>(33)</sup>.

- Sottotipo: Tumori Luminali (ER+) avanzati con mutazioni attivanti del gene *PIK3CA*.
- Dati di Efficacia: Hanno migliorato la PFS in combinazione con la terapia endocrina (es. Alpelisib) in pazienti con mutazioni di *PIK3CA* precedentemente trattate. Lo studio SOLAR-1 ha dimostrato un beneficio in OS in questa coorte di pazienti<sup>(34)</sup>. Capivasertib con Fulvestrant è attualmente indicato in presenza di mutazioni in *PIK3CA*, *AKT*, o *PTEN* dopo terapia con *CDK4/6* inibitori specialmente se di lunga durata<sup>(35)</sup>.
- Tossicità: Iperglicemia, rash cutaneo, diarrea e stomatite che richiedono un'ottimale selezione dei pazienti candidabili a questi trattamenti<sup>(36)</sup>.
- Prospettive Future: Sviluppo di inibitori di *AKT* più selettivi e ricerca di biomarcatori predittivi più precisi. Sono in sviluppo combinazioni come Inavolisib con Palbociclib e Fulvestrant (INAVO-122)<sup>(37)</sup> per il targeting precoce della pathway *PIK3CA* nella malattia metastatica non pretrattata.

#### 6. PARP-Inibitori

- Meccanismo d'Azione: Inibiscono le poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP), enzimi chiave nella riparazione del danno al DNA, sfruttando il meccanismo della "letalità sintetica" nelle cellule con difetti preesistenti (es. mutazioni *BRCA1/2*)<sup>(38)</sup> che causano la morte cellulare.
- Sottotipo: Pazienti con mutazioni germinali (g*BRCA1/2*) nel carcinoma mammario HER2-negativo, inclusi TNBC e Luminali ad alto rischio e/o con residuo di malattia dopo terapia preoperatoria che rappresentano appena il 5% dei tumori mammari<sup>(39)</sup>. Nel tumore mammario metastatico ormonopositivo risultati significativi di efficacia si sono avuti anche con talazoparib<sup>(40)</sup>.
- Dati di Efficacia: Significativo miglioramento della PFS e dell'OS nel setting metastatico<sup>(41)</sup> e riduzione delle recidive nel setting adiuvante con olaparib per pazienti con mutazione di g*BRCA1/2* che sono ad alto rischio di recidiva mammaria e di sviluppare diversi tumori primitivi correlati alla mutazione genetica<sup>(42)</sup>.
- Tossicità: Anemia, neutropenia, trombocitopenia e affaticamento, facilmente gestibili e tollerati<sup>(43)</sup>.
- Prospettive Future: Espansione del loro uso in pazienti con difetti di riparazione del DNA (HRD) diversi da *BRCA* e in combinazione con agenti che danneggiano il DNA, terapie target e immunoterapia<sup>(44,45)</sup>.

#### CONCLUSIONI

Il rapido sviluppo di farmaci innovativi in tutti gli istotipi di malattia ha trasformato il tumore mammario da una malattia con opzioni limitate alla chemioterapia e a poche terapie target a una patologia con strategie terapeutiche altamente selettive, efficaci e tollerate. L'adozione di questi trattamenti, come gli inibitori di *CDK4/6* e gli ADCs, ha migliorato l'outcome clinico anche nei casi ad alto carico di malattia e a prognosi più sfavorevole. Le sfide future riguarderanno l'ottimizzazione

delle sequenze terapeutiche, la gestione delle nuove tossicità, l'identificazione di biomarcatori precoci per la selezione ottimale dei pazienti e l'accesso equo a queste terapie.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Militello AM et al.: *Mechanism of Action and Clinical Efficacy of CDK4/6 Inhibitors in BRCA-Mutated, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancers: Case Report and Literature Review*. Front Oncol. 2019;9:759
2. Provenzano L et al.: *Real-world effectiveness comparison of first-line palbociclib, ribociclib or abemaciclib plus endocrine therapy in advanced HR-positive/HER2-negative BC patients: results from the multicenter PALMARES-2 study*. Ann Oncol. 2025;36(7):762-774
3. Hortobagyi GN et al.: *Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer*. Ann Oncol. 2018;29(7):1541-47
4. Slamon DJ et al.: *Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3*. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465-72
5. Tripathy D et al.: *Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2018;19(7):904-15
6. Alexiou S et al.: *CDK4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Early-Stage HR+/HER2- Breast Cancer: Updated Meta-Analysis of Phase III Trials*. Cancers (Basel). 2025;17(21):3538
7. Fasching PA et al.: *Ribociclib Plus Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive/ERBB2-Negative Early Breast Cancer: 4-Year Outcomes From the NATALEE Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol. 2025;11(11):1364-72
8. Corti C et al.: *Decoding Clinical Trials in Metastatic Breast Cancer: Practical Insights for Optimal Therapy Sequencing*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2025 Jun;45(3):e100053
9. Hurvitz SA et al.: *Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- Breast Cancer*. Clin Cancer Res, 2020 Feb 1;26(3):566-580
10. Ahmadi R et al.: *Recent findings on the PD-1/PD-L1 Axis in breast cancer: Molecular mechanisms, immunotherapeutic potentials, and clinical implications*. Crit Rev Oncol Hematol, 2025 Dec;216:104989
11. Loi S et al.: *Plain language summary of publication: Comparing nivolumab and neoadjuvant chemotherapy with placebo and neoadjuvant chemotherapy in participants with newly diagnosed estrogen receptor-positive breast cancer in the CheckMate 7FL clinical trial*. Future Oncol, 2025 Oct;21(24):3091-3101
12. Schmid P et al.: *Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer*. N Engl J Med. 2020;382(9):810-21
13. Cortes J et al.: *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. N Engl J Med. 2022;387(3):217-26
14. Brahmer JR et al.: *Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint*

- Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768
15. Rehman SU et al.: *The development of predictive biomarkers and immunologic markers for breast cancer: current status and future perspectives.* Braz J Biol, 2025 May 26;85:e292947
  16. O'Meara TA et al.: *Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: The Road Towards Biologically-Informed Selection and Sequencing.* Curr Oncol Rep, 2025 Jan;27(1):68-79
  17. Hsiao SY et al.: *Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in HER2-high and HER2-low breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Chemother, 2025 Dec 4:1-14
  18. Cortes J et al.: *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.* N Engl J Med. 2022;386(12):1143-54
  19. Jin J, Liu T, Cai M, Zhao M, Guo D, Lv H, Wang L, Wang B, Wang H, Tao Z, Yang W, Hu X: *Clinical and genomic characteristics of HER2-ultralow breast cancer and implications for T-DXd therapy.* Precis Clin Med, 2025 Oct 23;8(4):pbaf026
  20. Buonaiuti R et al.: *Efficacy and safety of systemic therapies following progression on CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis.* EClinicalMedicine, 2025 Sep 30;89:103535
  21. Woodford R et al.: *Toxicity and efficacy of antibody-drug conjugates in advanced solid tumors: a retrospective single-center analysis of clinical trials.* ESMO Open, 2025 Sep;10(9):105573
  22. Krop IE et al.: *Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd), a Human Epidermal Growth Factor Receptor 3-Directed Antibody-Drug Conjugate, in Patients With Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 3-Expressing Metastatic Breast Cancer: A Multicenter, Phase I/II Trial.* J Clin Oncol. 2023;41(36):5550-60
  23. Najdi T et al.: *Navigating antibody-drug conjugates (ADCs): from metastatic to early breast cancer treatment strategies.* Invest New Drugs. 2025;43(3):466-503
  24. Harbeck N et al.: *Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial.* Ann Oncol. 2025;S0923-7534(25)04968-3
  25. Bardia A et al.: *Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in pre-treated inoperable or metastatic HR+/HER2-breast cancer: Primary results from TROPION-Breast01.* J Clin Oncol. 2024;43(3):285-96
  26. Li J et al.: *DESTINY-Breast09, new breakthroughs in first-line therapy for HER2-positive advanced breast cancer.* Transl Breast Cancer Res. 2025;6:28
  27. Lloyd MR et al.: *Clinical and genomic factors associated with elacestrant outcomes in ESR1-mutant metastatic breast cancer.* Clin Cancer Res, 2025 Nov 7
  28. Bidard FC et al.: *Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial.* J Clin Oncol. 2022;40(28):3246-56
  29. Lv T et al.: *Evaluation of Safety of Elacestrant in Patients with Breast Cancer: Insights from Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database Analysis.* Breast Care (Basel), 2025 Jun 4
  30. Mayer EL et al.: *Patient-reported outcomes in the SE-RENA-6 trial of camizestrant plus CDK4/6 inhibitor in patients with advanced breast cancer and emergent ESR1 mutations during first-line endocrine-based therapy.* Ann Oncol, 2025 Oct 20;S0923-7534(25)04949-X
  31. Ascione L et al.: *Endocrine therapy for early breast cancer in the era of oral selective estrogen receptor degraders: challenges and future perspectives.* Curr Opin Oncol. 2024;36(6):465-73
  32. Chen Z et al.: *Targeting chimera technology: A new tool for undruggable in breast cancer.* Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2025 Jul 28;50(7):1244-1254
  33. Gencel-Augusto J et al.: *Conventional and alternative approaches for targeting PIK3CA and PTEN alterations in head and neck, breast, and other cancers.* Adv Biol Regul, 2025 Sep 26:101117
  34. Rugo HS et al.: *Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study.* Lancet Oncol, 2024 Dec;25(12):e629-e638
  35. Turner NC et al.: *Capivasertib in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer.* N Engl J Med. 2023;388(22):2058-70
  36. Lark C et al.: *Efficacy and safety of phosphoinositide 3-kinase inhibitors and AKT-inhibitors in combination with fulvestrant in PIK3CA mutated, HR-positive, HER2-negative invasive breast cancer: A systematic review.* J Oncol Pharm Pract, 2025 Jun 17:10781552251350959
  37. Zhu R et al.: *Mechanistic optimization of inavolisib combined with CDK4/6 inhibitors in the treatment of PIK3CA-mutated breast tumors.* Front Immunol, 2025 Nov 6;16:1693927
  38. Xu Y et al.: *Design, development, and therapeutic applications of PARP-1 selective inhibitors.* Future Med Chem, 2025 Oct;17(20):2511-2525
  39. Tan JZC et al.: *BRCA and Beyond: Impact on Therapeutic Choices Across Cancer.* Cancers (Basel). 2024;17(1):8
  40. Litton JK et al.: *Talazoparib in Patients with Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation.* N Engl J Med. 2018;379(8):753-63
  41. Balmaña J et al.: *Clinical effectiveness and safety of olaparib in BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting: final analysis of LUCY.* Breast Cancer Res Treat, 2024 Apr;204(2):237-248
  42. Lukac S et al.: *Adjuvant Targeted Treatment of Early Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer: Olaparib, Abemaciclib or Ribociclib - Which One, How and For Whom? Geburtshilfe Frauenheilkd, 2025 Apr 22;85(6):590-598*
  43. Tzang CC et al.: *Effectiveness and safety of PARP inhibitors in breast cancer: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses.* Crit Rev Oncol Hematol, 2025 Nov 22;217:105048
  44. Olivier T et al.: *Adding adjuvant drugs from distinct breast cancer trials.* J Cancer Policy. 2025;45:100568
  45. Guiu S et al.: *Combination of Olaparib, Durvalumab, and Fulvestrant in Patients with Advanced ER+/HER2- Breast Cancer and Selected Genomic Alterations: Results of the DOLAF Trial.* Clin Cancer Res. 2025;31(22):4633-43

Indirizzo per corrispondenza:

**Dott. Vincenzo Di Lauro**

e-mail: dilaurovincenzo87@gmail.com



# INDICI

Rivista bimestrale del  
Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica" - Salerno

## Indice dei Contenuti

<b>Volume XLVI</b>	<b>Gennaio - Aprile 2025</b>	<b>n. 1/2</b>
<b>Intelligenza Artificiale e Radiologia: impatti attuali e prospettive future per il ruolo dei Radiologi</b>		
<i>Amato Infante, Martina Schiavo, Simona Gaudino</i>		pag. 1
<b>Gestione chirurgica di ascesso mandibolare in paziente con Artrogriposi Multipla Congenita: un Case Report</b>		
<i>Flavia Papale, Giuseppe M. Reitano, Giovanni Di Giacomo, Alessandra Scoglio, Carmelo Leocata, Maria Luisa Distefano, Anna Marcella D'Amico, Marco Terranova</i>		pag. 5
<b>Raccomandazioni per viaggiare nell'emergenza climatica</b>		
<i>Andrea Ubiali, Paola Perrone, Michela Stillo, Elena Bovolenta, Giulia Masetti, Alberto Tomasi</i>		pag. 8
<b>Gestione delle tossicità relative alla terapia ormonale nelle pazienti affette da tumore mammario</b>		
<i>Giuseppe Battimelli</i>		pag. 12
 <b>Volume XLVI</b>	 <b>Maggio - Agosto 2025</b>	 <b>n. 3/4</b>
<b>Efficiency of a new purification system using an inert gas mixture: study carried out on a water system in a dental department for disabled and special needs patients</b>		
<i>Flavia Papale, Giuseppe Massimo Reitano, Carmelo Leocata, Giovanni Di Giacomo, Valeria Piticchio, Giuseppe Riccardo Spampinato</i>		pag. 17
<b>Le cure palliative evitano il ricorso al suicidio assistito?</b>		
<i>Giuseppe Battimelli</i>		pag. 21
<b>Determinazione delle tossine di Clostridium difficile in pazienti di area critica</b>		
<i>Bruno Talento, Francesca Cuzzo, Maurizio Gallo</i>		pag. 24
<b>Paziente di screening e gestione della paziente con tumore mammario</b>		
<i>Vincenzo Di Lauro, Michelino De Laurentiis</i>		pag. 27
 <b>Volume XLVI</b>	 <b>Settembre - Dicembre 2025</b>	 <b>n. 5/6</b>
<b>Razionale per l'assessment routinario della Drug-Drug Interaction (DDI) e per l'impiego degli epatoprotettori in oncologia Testa-Collo</b>		
<i>Francesco Perri, Giuseppina Della Vittoria Scarpati, Maria Luisa Marciano, Alessia Zotta, Monica Pontone, Fabiana Raffaella Rampetta, Moretta Fasano</i>		pag. 29
<b>Approccio multidisciplinare nel trattamento odontoiatrico di pazienti con la sindrome di Jacobsen</b>		
<i>Salvatore Torrisi, Giuseppe Massimo Reitano, Giovanni Di Giacomo, Carmelo Leocata, Alessandra Scoglio, Giuseppe Riccardo Spampinato</i>		pag. 34
<b>Farmaci innovativi nella terapia del tumore mammario</b>		
<i>Vincenzo Di Lauro, Michelino De Laurentiis</i>		pag. 41

*Indice degli Autori*

<b>B</b>			
Battimelli Giuseppe	21		
Bovolenta Elena	8		
<b>C</b>			
Cuozzo Francesca	24		
<b>D</b>			
D'amico Anna Marcella	5		
De Laurentiis Michelino	12, 27, 41		
Della Vittoria Scarpati Giuseppina	29		
Di Giacomo Giovanni	5, 17, 34		
Di Lauro Vincenzo	12, 27, 41		
Di Stefano Maria Luisa	5		
<b>F</b>			
Fasano Morena	29		
<b>G</b>			
Gaudino Simona	1		
Gallo Maurizio	24		
<b>I</b>			
Infante Amato	1		
<b>L</b>			
Leocata Carmelo	5, 17, 34		
<b>M</b>			
Marciano Maria Luisa	29		
Masetti Giulia	8		
<b>P</b>			
Papale Flavia		5, 17	
Perri Franceco		29	
Perrone Paola		8	
Piticchio Valeria		17	
Pontone Monica		29	
<b>R</b>			
Rampetta Fabiana Raffaella		29	
Reitano Giuseppe M.		5, 17, 34	
<b>S</b>			
Schiavo Martina		1	
Scoglio Alessandra		5, 34	
Spampinato Giuseppe Riccardo		17, 34	
Stillo Michela		8	
<b>T</b>			
Terranova Marco		5	
Talento Bruno		24	
Tomasi Alberto		8	
Torrisi Salvatore		34	
<b>U</b>			
Ubiali Andrea		8	
<b>Z</b>			
Zotta Alessia		29	

## Parole Chiave

<b>A</b>		<b>J</b>	
Acqua, trattamento dell'	17	Jacobsen, sindrome di	34
Agar, difficile	24		
Ambiente sanitario	17	<b>L</b>	
Anestesia generale	5	Lamp, tecnica	24
Applicazioni cliniche dell'AI	1	Legionella	17
Artrogriposi multipla congenita	5		
		<b>M</b>	
<b>B</b>		Mammella, tumore della	12, 27, 41
Biofilm	17	Management della tossicità	12
		Multidisciplinarietà	29
<b>C</b>			
Cancro del distretto testa-collo	29	<b>O</b>	
Cardiopatìa congenita	34	Odontoiatria	5
CDK4/6-inibitori	42	Ormonale, terapia	12
Chirurgia orale	5		
Clostridium	24	<b>P</b>	
Cromosoma 11, delezione del braccio lungo	34	PARP-inibitori	41
Counseling	8	Pazienti special needs	5
Cure palliative	21	Polifarmacoterapia	29
		Procedure di screening	25
<b>D</b>			
Delezione del braccio lungo del cromosoma 11	34	<b>R</b>	
Diagnosi precoce	27	Radiologia	1
“ , tecniche di	27	Rischio per la salute	8
Difficile agar	24	Ritardo globale dello sviluppo	34
Distretto testa-collo, cancro del	29	Ruoli futuri dell'AI	1
<b>E</b>		<b>S</b>	
Effetti collaterali	12	Salute, rischi per	8
Emergenza climatica	8	Sanitario, ambiente	17
Empowerment	8	Screening, procedure di	27
		Sfida tecnologia	1
<b>F</b>		Sindrome di Jacobsen	34
Farmaci anticorpo-coniugati	42	Sviluppo, ritardo globale dello	34
“ epatoprotettori	29	Suicidio medicalmente assistito	21
“ innovatori	42		
“ , interazioni	29	<b>T</b>	
Fine vita	21	Tecnica Lamp	24
		Tecniche diagnostiche	27
<b>G</b>		Terapia ormonale	12
Gastroenterite batteriche	24	Terreno cromogeno chromID C	24
		Tossicità, management delle	12
<b>I</b>		Tossine	24
IA	1	Trattamento dell'acqua	17
Immunoterapia	41	Tumore mammario	12, 27, 41
Inibitori, PARP	41		
“ , CDK4/6	41	<b>V</b>	
Intelligenza artificiale	1	Viaggi	8
Interazioni farmaologiche	29		



