

Aiom

Rivista dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica

notizie

VI Conferenza nazionale Bersagli molecolari e nuove terapie

**Operazione Giove:
truffati e truffatori**

**Approccio
personalizzato
per il cancro
al cervello**



L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (www.aiom.it) è la società clinico-scientifica degli oncologi medici italiani. Fondata il 7 novembre 1973, l'AIOM conta oggi 1500 iscritti, è amministrata da un consiglio direttivo costituito da 12 membri ed è presieduta dal prof. Francesco Cognetti. Raggruppa tutte le componenti dell'Oncologia Medica italiana, dalle strutture di ricovero e cura degli ospedali e del Servizio Sanitario Nazionale, alle facoltà di Medicina, agli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, dai medici specialisti a tutto il personale assistenziale operante nella specifica branca e nell'area oncologica pubblica e privata.

I principali scopi dell'associazione sono: riunire i cultori dell'Oncologia Medica (cioè quella branca dell'Oncologia Clinica la cui attività principale consiste nello studio degli aspetti medici delle neoplasie e della terapia dei tumori mediante trattamenti medici, in particolare chimici, endocrini, immunologici e riabilitativi), al fine di promuovere il progresso nel campo sperimentale, clinico e sociale, facilitare i rapporti tra gli oncologi medici e i cultori di altre branche specialistiche e stabilire relazioni scientifiche con analoghe associazioni italiane ed estere.

L'AIOM, inoltre, si propone di promuovere la ricerca clinica e sperimentale, la prevenzione primaria, la diagnosi precoce, la terapia riabilitativa di supporto e palliativa, di incentivare a tutti i livelli campagne di educazione. Particolare interesse riveste la formazione professionale di oncologi medici e operatori sanitari e la promozione della formazione di strutture intra ed extra ospedaliere per l'assistenza al malato con neoplasia.

La sede dell'Associazione è in via Nöe, 23 - 20133 Milano, tel. 02/70630279; fax 02/2360018. All'estero l'AIOM è rappresentata dall'ESMO. "European Society for Medical Oncology" (www.esmo.org), la Società scientifica Europea di Oncologia Medica.

L'Ufficio Stampa è affidato all'agenzia giornalistica Intermedia.

Reg. Trib. di BS n° 35/2001
del 2/7/2001

Direttore responsabile
Mauro Boldrini

Coordinamento redazionale
Sabrina Smerrieri,
Gino Tomasini

Redazione
Carlo Buffoli,
Sergio Ceccone,
Viviana Colombassi,
Alain Gelibter,
Maria Vascon

Editore
INTERMEDIA SRL
Via Cefalonia, 24 - 25124 Brescia
Tel. 030.226105 - Fax 030.2420472
via Costantino Morin, 44 - 00195 Roma
Tel. e Fax 06.3723187
imediabs@tin.it

**Consiglio direttivo
nazionale AIOM**

Presidente
Prof. Francesco Cognetti

Presidente Eletto
Dr. Roberto Labianca

Segretario
Prof. Francesco Di Costanzo

Tesoriere
Dr. Giovanni Bernardo

Consiglieri
Prof. Vincenzo Adamo
Dr. Sandro Barni
Dr. Lucio Crinò
Prof. Sabino De Placido
Dr. Luigi Manzione
Dr. Giovanni Rosti
Dr. Armando Santoro
Dr. Marco Venturini

Stampa
Officine Grafiche Sta.g.ed.
via Alessandro Volta, 21
25010 San Zeno Naviglio (Bs)



2 Editoriale

4 Attualità Truffe, truffati e truffatori

10 Corsi AIOM-SIMG La fatigue da cancro

12 Ricerca Quando i virus provocano i tumori

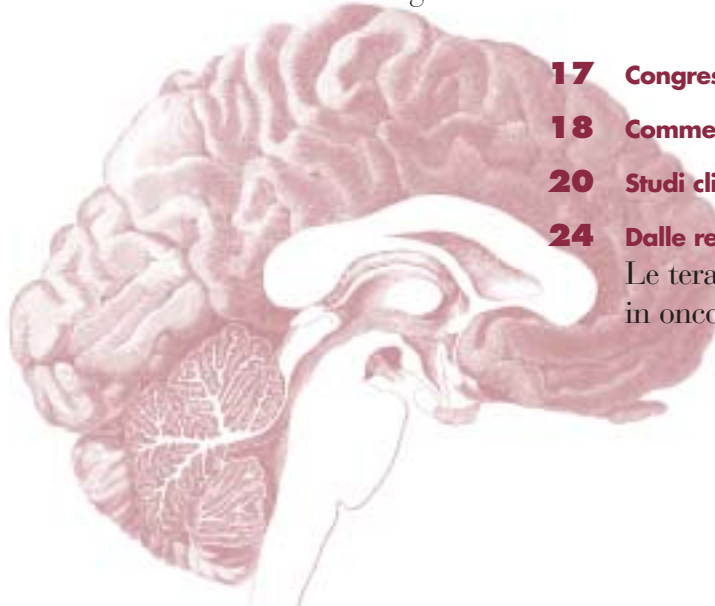
14 Speciale VI Conferenza Nazionale AIOM Bersagli molecolari e nuove terapie biologiche in oncologia

17 Congressi

18 Commenti

20 Studi clinici

24 Dalle regioni Le terapie integrate in oncologia



Scandali al sole

Devo dire che nel tourbillon delle notizie diffuse nell'immediatezza di quello che, per comodità, chiamerò lo "scandalo Glaxo", mi sono perso lo scandalo. Nel senso che non ho ben capito se questa vicenda sia legata a comportamenti poco etici di una singola azienda, oppure se, come molti ritengono, rappresenti la punta dell'iceberg di un fenomeno di "malaffare" estremamente diffuso e che coinvolge, a vario titolo, tutti i protagonisti del sistema sanitario. Chiarisco subito che non intendo fare alcuna difesa d'ufficio, ma solo alcune riflessioni. Riflessioni che, tra l'altro, mi pare vengano condivise anche dal dott. Leoni, ex presidente di Farmindustria (oltre che presidente di GlaxoSmithkline) e dal dott. Cricelli, presidente della società scientifica dei medici di famiglia, con cui abbiamo organizzato il forum che trovate all'interno di questo numero.

Detto che la magistratura valuterà le violazioni al codice penale e giudicherà di conseguenza, che il paragoglio è una pratica indegna, così come i viaggi di piacere mascherati da convegni, ritengo però che ci sia stata una sovrapposizione di due problemi diversi. Il primo è legato ai rapporti tra industria farmaceutica e medici, il secondo alle attività di aggiornamento come, appunto, quelle congressuali. Le due cose, che pure fanno parte del medesimo tema, non mi pare possano far parte della stessa vicenda giudiziaria. Tanto è vero che in questo momento il governo, il ministro, lo stesso mondo farmaceutico, stavano cercando di regolamentare con maggiore precisione tutto il modello normativo e autorizzativo dell'informazione medico scientifica. Alla fine – per comodità?, per superficialità? – è passato un messaggio perlomeno discutibile: sono cioè stati messi sullo stesso piano i rapporti (sottinteso distorti) tra l'industria farmaceutica e i medici, e l'organizzazione di congressi. Non vorrei che qui qualcuno ci marciasse. L'educazione medica continua, l'assegnazione da parte del ministero dei crediti formativi, ha infatti eliminato alla radice il problema, se mai fosse esistito, dei congressi truffa. Sarebbe stato più giusto non confondere le acque e spiegare ai cittadini questo passaggio fondamentale: i congressi che vengono organizzati in Italia sono tutti di alto valore scientifico e i medici che li frequentano lo fanno per aggiornarsi e mettere a disposizione dei propri pazienti le conoscenze acquisite. Definire la validità di un appuntamento dalla presenza o meno del cocktail di benvenuto mi sembra francamente un insulto all'intelligenza di tutti noi.

Prof. Francesco Cognetti

Presidente nazionale AIOM

Alcune settimane fa sul quotidiano La Repubblica e il 21 aprile sul Corriere Salute è stata pubblicata la lettera di una paziente che ripropone all'attenzione generale il problema del rapporto medico paziente e della necessità di una maggiore sensibilità negli scambi in ambulatorio e in corsia. Senza voler dare giudizi sull'operato dei colleghi, riteniamo sia importante sottoporla all'attenzione dei soci AIOM perché sia per tutti noi da stimolo e da monito.

Non dimentichiamo mai che una delle virtù attribuite al prof. Di Bella fu proprio quella di aver "umanizzato" il problema cancro, facendo sentire il paziente al centro assoluto dell'attenzione e non un numero percentuale.

Ospedale dei tumori, avanti il prossimo

(Lettera firmata)

Ho 46 anni, sono ammalata di tumore e sono in cura presso un ospedale romano. Cerco di vivere questa situazione difficile e delicata con sufficiente dignità, ma il fatto è che quando entro in ospedale provo una curiosa sensazione: mi dissolvo in un punto percentuale, un numero, o, se va bene, in un "caso clinico". Racconto un solo episodio... Dopo un'attesa di due ore entro finalmente nell'ambulatorio. Il medico mi saluta appena, con la mano indica il mucchietto di analisi che ho in mano e comincia a esaminarle. Un sopracciglio si aggrotta. Penso: ci deve essere qualcosa che non va. Squilla il telefono: un quarto d'ora a colloquio con un altro paziente. Il medico riprende la lettura, ora le sopracciglia aggrottate sono due. Penso: la situazione si complica. Due medici entrano parlando a voce alta, attaccano alcune radiografie sul pannello, ne discutono approfonditamente. Entra la caposala: due parole col dottore e via. E io sto lì e aspetto il verdetto come il detenuto attende la sentenza. La sentenza arriva ma è inutile sprecare troppe parole e spiegazioni, avanti il prossimo. Siamo tanti, è vero, e tutti malati seriamente. Ma perché in un mondo (giustamente?) così sensibile alle sofferenze di tutte le forme viventi, noi malati siamo costretti a subire, oltre agli inevitabili insulti della malattia, anche chi dovrebbe aver cura di noi?

Non si può che essere d'accordo con quanto scrive la paziente: la relazione "a tutto tondo" tra malato di neoplasia e oncologo rappresenta un valore fondamentale e un elemento insostituibile per un corretto ed efficace approccio terapeutico. Compito del medico è quello di instaurare una autentica alleanza con il paziente e di farsi suo "compagno di viaggio" durante tutto il percorso della malattia; purtroppo questo obiettivo è spesso messo in pericolo dal sovraffollamento degli ambulatori, dai carichi di lavoro e dalla famigerata "mancanza di tempo". È necessario che oncologi e pazienti lottino insieme perché le Amministrazioni mettano a disposizione spazi adeguati ed organici sufficienti (e tutti sappiamo in quali difficili condizioni ci si trovi troppo spesso costretti ad operare), ma nel frattempo il "cancer doctor" propugnato da anni da Gianni Bonadonna non deve rinunciare alla sua missione di stare accanto all'ammalato e di prestargli l'ascolto e l'attenzione di cui ha sacrosanto diritto.

prof. Roberto Labianca

Truffe, truffati e truffatori

Tutti sospettati

La cosa che mi preoccupa maggiormente di tutta questa vicenda è il clima di sospetto che si è instaurato tra i pazienti e i medici e tra questi ultimi e il sistema. Il bombardamento mediatico di una medicina ormai corrotta, di dottori che prescrivono solo in base al proprio tornaconto personale, sta minando il fondamentale rapporto di fiducia medico/paziente. Oggi chi entra in un ambulatorio ha più paura. A quella legittima per le proprie condizioni di salute, si somma il timore di 'subire' trattamenti non congrui. I malati chiedono quindi informazioni sui farmaci prescritti, vogliono sapere se ne esistano altri altrettanto efficaci, indagano sulle motivazioni di quella specifica scelta. Tutto legittimo, per carità: ma capite bene che passa un'enorme differenza tra l'esigenza di sapere e un approccio prevenuto in partenza.

Di contro gli stessi medici si stanno chiudendo a riccio: cercano di evitare, o subiscono con disagio, qualsiasi colloquio con l'industria farmaceutica. Disertano congressi di elevato livello scientifico che un tempo andavano esauriti. Stiamo vivendo, insomma, una situazione irrealistica, che rischia di collocarci fuori dall'Europa.

Onestamente non credo si possa sovrapporre il problema del comparaggio o della corruzione con i congressi scientifici. Il primo risponde a reati precisi previsti dal codice penale e per questi c'è un'istituzione competente chiamata a giudicare. Il secondo rientra in una normale attività di formazione e di aggiornamento. Insinuare il dubbio della presenza in Italia di congressi truffa, quando tutti sanno che da anni i programmi dei meeting passano sotto la lente d'ingrandimento del Ministero, è un colpo basso, dannoso e controproducente per gli stessi pazienti. Non ci si può dar di gomito con ragionamenti da tavolo della briscola quando si parla della salute dei cittadini. Per questo mi auguro che venga presto fatta luce sulla vicenda giudiziaria in corso e che non si continui con questo gioco al massacro.

prof. Francesco Di Costanzo

La Polizia tributaria della Guardia di Finanza l'ha chiamata *Operazione Giove*, pare dal nome del software in cui sono state trovate tutte le 'vergogne' della GlaxoSmithkline: un complesso sistema informatico di rilevamento del rapporto tra valore dell'investimento (regalie, mazzette, ecc.) e resa del singolo medico coinvolto, in termini cioè di aumento delle prescrizioni. In linguaggio legale questo *do ut des* si definisce comparaggio ed è un reato previsto dall'art. 170 del testo unico delle leggi sanitarie, approvate con regio decreto addirittura il 27 luglio 1934. "Il medico o il veterinario che ricevano, per sé o per altri, denaro o altra utilità ovvero ne accettino la promessa, allo scopo di agevolare, con prestazioni mediche o in qualsiasi altro modo, la diffusione di specialità medicinali o di ogni altro prodotto a uso farmaceutico, sono puniti con l'arresto fino ad un anno e con l'ammenda fino a 5.000 lire (la sanzione è logicamente da indicizzare ndr)". Il comparaggio è peraltro proibito dal codice deontologico dei medici e la condanna comporta la sospensione dall'esercizio della professione per un periodo di tempo pari alla durata della pena inflitta.

Una precisazione doverosa questa,

Per il presidente della SIMG è necessario che i medici stringano un patto di trasparenza con ognuno dei propri pazienti per sgombrare il campo da qualsiasi ombra di interessi privati

per chiarire anche il titolo un po' forzato dell'articolo. È evidente che dal punto di vista del codice di procedura penale probabilmente nessuno è imputato o imputabile di truffa. Di conseguenza, per la legge non ci sono truffati. Rimane però il danno che industria e medici hanno fatto al sistema sanitario e ai cittadini. E in linguaggio corrente chi si sente preso in giro generalmente non bada ai sofismi, ma utilizza perifrasi poco ortodosse o si definisce, appunto, truffato.

Il nostro obiettivo qui non è comunque quello di dividere la lavagna in due e scrivere da una parte il nome dei buoni e dall'altra quello dei cattivi. Le Fiamme Gialle hanno già dato alcune indicazioni in merito e saranno poi i giudici a valutare la posizione di ognuno. Ci interessa invece fare un passo avanti e, con Giampietro Leoni, presidente di Farmindustria in carica al momento dell'intervista e Claudio Cricelli, presidente della Società Italiana di Medicina Generale, capire cosa ha prodotto questa situazione e cosa si deve fare per non ricaderci. Un'ultima annotazione di ordine mitologico. Giove, figlio di Cronos e di Rea, non era solo re degli dei ma anche degli uomini: rappresentava per loro la giustizia, la fede ed era considerato il custode delle eterne leggi dell'universo e di tutto ciò che di sacro vi è sulla terra nei rapporti dei cittadini tra loro e nei confronti dello Stato. Sicuramente è solo una coincidenza: in ogni caso l'operazione non avrebbe potuto avere denominazione migliore.

Gino Tomasini

«Più trasparenza e un nuovo codice etico»

Un codice etico, un patto di trasparenza che ogni medico deve stringere con ognuno dei propri pazienti, per sgombrare il campo da qualsiasi ombra di interessi privati nella prescrizione dei farmaci. È la proposta di Claudio Cricelli, presidente della SIMG, per uscire dal "Caso Glaxo", che rischia di intaccare la credibilità del mondo sanitario del nostro Paese e in particolare dei medici di famiglia.

Dott. Cricelli, la domanda è volutamente provocatoria: secondo lei in questa vicenda chi sono i truffati e chi sono i truffatori?

Accetto la provocazione, ma credo sarebbe troppo riduttivo dire adesso che i truffatori sono tutti gli indagati dalla magistratura e i truffati tutti i cittadini. È indubbio comunque che, anche se non esiste il reato di truffa, la gente si senta presa in giro: non riesce più a capire che tipo di rapporti ci siano effettivamente tra la medicina e l'informazione sul farmaco. Per uscire da questo inghippo credo che l'industria farmaceutica e la professione medica debbano cambiare radicalmente. A mio avviso è necessario fare un passo avanti, un vero e proprio scatto d'orgoglio e di dignità. D'ora in poi ritengo sia fondamentale



Claudio Cricelli

che le associazioni mediche, tutti i medici, al di là del dettato della legge, dicano chiaramente al mondo esterno, e lo esponcano nei propri studi, se sono o meno coinvolti in attività con l'industria farmaceutica e, nel caso, che non faranno e non diranno nulla che non sia in scienza e coscienza.

I farmaci non sono un fatto privato tra medici e industria. I pazienti oggi vogliono sapere; nei nostri ambulatori si

presentano persone che ci chiedono: ma lei come si comporta nei miei confronti. Questo implica un profondo cambiamento. È impensabile, per esempio, non parlare con il paziente del costo di un farmaco. Per questo ritengo che il medico di famiglia deve dichiarare che uno dei suoi obiettivi è quello di curare bene, onestamente e al minor costo possibile; che è consapevole che sprecare risorse oggi è un atto eticamente delittuoso; ma soprattutto che in nessun caso approfitterà del suo ruolo privilegiato di intermediario tra l'industria e il cittadino con comportamenti che non siano specchiati.

Per completare la risposta dico che la responsabilità è anche di coloro i quali, pur non avendo commesso infrazioni, stentano a percepire il cambiamento dell'etica sociale in atto in tutti i paesi del mondo. Ovunque, soprattutto in momenti di crisi economica, i cittadini si pongono il problema di usare con grande rigore le risorse. E se noi medici non ci rendiamo conto di ciò, scandalo o non scandalo, usciremo comunque sconfitti e in ritardo rispetto all'evoluzione dei tempi e alla sensibilità delle persone.

Possiamo dire che è tutta colpa del co-marketing?

Le regole del co-marketing derivano da esigenze commerciali legate al sistema produttivo, un elemento di competizione tra le aziende che si risolve con un'azione di pressing sul medico per accattivarsene la simpatia. Uno degli snodi cruciali che incentiva la rottura delle regole è che sul piatto c'è una quantità considerevole di risorse, di interessi e di persone. Alla fine del gioco le sollecitazioni sono numerose. Il secondo ele-

mento è l'eccesso di competitività su questo mercato.

Veniamo ai congressi. Nell'immaginario collettivo è passato il messaggio che i congressi scientifici non sono altro che il set di un film di Vanzina: cene, champagne e spettacoli. Forse è una forzatura, ma cosa ha prestato il fianco a questa lettura?

Ci sono cose che fino ad oggi molti hanno ritenuto innocenti, come le cene congressuali o i cocktail di benvenuto, ma che invece inquietano l'opinione pubblica.

Anche in questo caso devono essere le società scientifiche a darsi un codice etico e dire che, pur rappresentando una quota marginale nell'allestimento di un congresso, gli "eventi mondani" non verranno più previsti perché i cittadini li vivono come inopportuni. Non è più accettabile, per esempio, che un congresso scientifico abbia delle appendici sociali sontuose, indipendentemente dal fatto che la legge lo consenta o meno. Come non è più accettabile che un'occasione di formazione e informazione medica preveda un'ampia discrezionalità di partecipazione. I cittadini sono disposti ad accettare che il medico si formi, partecipi ad un congresso, ma si aspetta che lo faccia per motivi esclusivamente scientifici e che eventuali fuori programma siano assolutamente trascurabili. E questo, indipendentemente che sia scritto o meno nella legge, è un'imposizione derivante ormai dalla sensibilità sociale. La medesima etica sociale vorrebbe che l'industria farmaceutica e i medici avessero rapporti solo ed esclusivamente per quello che riguarda l'informazione sul farmaco. I

cittadini esigono che questa informazione sia corretta e del tutto asettica e vedono qualunque altra interferenza, fino al gadget di basso costo, come una cosa fuori luogo. Se questa è la verità, occorre che la professione da una parte e l'industria farmaceutica dall'altra definiscano delle regole che tengano conto di questo.

L'industria farmaceutica esce a pezzi da questo scandalo, ma forse quel che è peggio è che anche i medici di famiglia ci perdono un po' la faccia. Cosa deve fare la categoria per riconquistare credibilità?

La vera novità di tutta la vicenda è che, forse per la prima volta, i cittadini non sono spettatori passivi ma possono diventare un efficacissimo strumento di controllo sociale anche delle tentazioni malandrine dell'industria farmaceutica e dei medici. La gente è molto più coinvolta rispetto a prima e i medici devono cogliere questa occasione per aprirsi all'esterno e rinnovare completamente le regole interne della medicina. Siamo sicuri di non poter fare a meno di buona parte delle cose che abbiamo fatto finora? Vogliamo perlomeno rifletterci, darci un codice etico, pubblicarlo, vogliamo farne un'ostensione pubblica?

Per questo dico che è indifferibile la carta congiunta dei diritti delle persone nel rapporto con i medici. Io mi auguro che la federazione nazionale degli ordini e la federazione delle società scientifiche si facciano carico di ciò in maniera concorde. Un documento da appendere negli studi con una dichiarazione d'intenti: solo così si acquista onorabilità e credibilità.

Secondo il dott. Gianpietro Leoni, l'informazione sul farmaco rimane un'attività imprescindibile e solo le aziende hanno il know how per farla



Gianpietro Leoni

«Via libera solo ai congressi certificati»

Dott. Leoni, la domanda è d'obbligo: in questa vicenda chi sono i truffati e chi sono i truffatori?

Più che di truffe parlerei di infrazione di codici etici. Per accusare e poi condannare qualcuno è infatti necessario provare che abbia violato la legge per trarne vantaggi personali. Con le informazioni a disposizione ho la ragionevole certezza, e la convinzione personale, che almeno il 90% delle ipotesi di reato del caso Gsk risulteranno infondate. Soprattutto se le indagini vengono condotte verificando l'andamento delle vendite dei prodotti. La teoria che accomuna in modo univoco un aumento delle prescrizioni con un'azione impropria e con la partecipazione di un medico o di uno specialista ad un congresso è semplicemente tanto assurda quanto improbabile. Ci troviamo di fronte ad una situazione di assoluto isterismo. Quindi consiglieri molta prudenza e ricorderei a tutti che queste accuse sono da provare. Anche se è chiaro che in un universo vasto come quello farmaceutico ci possono essere casi di comportamenti impropri.

A un certo punto non le è sembrato di rivivere un po' il clima di tangentopoli: tutti sapevano ma facevano finta di nulla, finché è 'caduto' Mario

Chiesa e la pentola è stata scoperchiata?

Anche in questo caso si è sbattuto il mostro in prima pagina. Quando, ad indagini concluse, si dovrà informare sui proscioglimenti degli imputati "perché il fatto non sussiste" la notizia finirà in un trafiletto nascosto in ventesima pagina. Ma intanto il danno è fatto.

Di chi è la responsabilità di questo scandalo?

La responsabilità è di chi ha commesso atti contrari alla legge. Non confondiamo la non osservanza di regole etiche con la non osservanza della legge. Vorrei ricordare che l'informazione medico scientifica è un diritto-dovere delle aziende farmaceutiche. Un diritto perché nessun altro – specialmente all'inizio della vita commerciale di un prodotto – ha informazioni migliori di chi ha seguito la ricerca e lo sviluppo della molecola. Ed è giusto che l'informazione, sempre all'interno del codice deontologico e secondo i criteri stabiliti dalla legge, sia sviluppata dalle aziende che hanno il know-how sul farmaco. Ma è anche un dovere. La legge italiana, seguendo la normativa europea, ha emesso un decreto, il 541/92, in cui si afferma che la pubblicità è legale se segue le regole stabilite. Cioè non deve essere rivolta direttamente al pubblico attraver-

so i media laici, ma al medico e allo specialista attraverso canali specializzati, come le riviste mediche.

Su questa base ritengo sia un'attività positiva, fondamentale, perché porta a conoscenza del medico le opportunità terapeutiche esistenti e gli consente di scegliere, in scienza e coscienza, la terapia più adeguata alla malattia da affrontare.

Ogni eccesso è responsabilità personale. La teoria della troppa pressione delle aziende sugli informatori scientifici del farmaco è infondata ed utilizzata in modo strumentale dall'Associazione di categoria. Posso assicurare che si tratta di una normale pressione aziendale: del resto nessuno è più disposto a rinunciare agli incentivi, ai premi trimestrali sulla base delle performance di vendita.

Anche sui congressi c'è maretta. Sui media è passato il messaggio che tutti questi appuntamenti non sono altro che un'occasione per fare baldoria. Tutti sanno che è una banalizzazione senza senso, ma cosa ha prestato il fianco a questa lettura?

I congressi ed i convegni sono uno strumento importante e validissimo per il trasferimento di know-how e di informazioni ai medici. Convegni e congressi sono, ad oggi, tutti autorizzati dal Ministero della Salute. Se una quota, anche minima, ha avuto o ha caratteristiche più promozionali che scientifiche, allora è necessario sedersi attorno ad un tavolo per rivedere leggi e regolamenti e fare in modo che incontri non coerenti con il concetto di informazione di qualità siano impediti. Gli eccessi di cui siamo venuti a conoscenza, soprattutto

quando sono andati al di là delle regole imposte del codice deontologico di Farmindustria, sono stati repressi ed anche sanzionati. Ma un conto è parlare di eccessi che infrangono le norme etiche, un conto è parlare di comportamenti illegittimi dal punto di vista normativo e legislativo. Una discriminante potrebbe essere che solo i congressi validati ai fini dell'ECM siano accettabili. Così come in questi casi si dovrebbe accettare la deducibilità fiscale delle spese. Altri, come gli incontri locali e i mini convegni, andrebbero invece esclusi.

La presenza del co-marketing in un settore delicato come quello farmaceutico non rischia di svilire un prodotto che ha contribuito a migliorare la vita delle persone a livello di un detergente?

La pratica del co-marketing è una attività consentita dalla legge. Ed è svolta in tutto il mondo occidentale. In Giappone, per esempio, i prodotti farmaceutici sono quasi tutti venduti dopo una attività di co-sviluppo. Non avendo sufficiente presenza organizzativa sul territorio, le aziende del Sol Levante si avvalgono quindi della possibilità di unire le forze di vendita. Il co-marketing ha inoltre la funzione di allargare e potenziare la capacità di informazione medico scientifica di un prodotto. La penetrazione sul mercato in tempi rapidi, oltre che per la classe medica, è un vantaggio per i pazienti. Anche in Italia il co-marketing ha avuto (ed ha tuttora) la funzione di concedere possibilità di sviluppo a molte industrie italiane medio-piccole. Questa attività ha permesso loro di iniziare il lavoro di ricerca e di sviluppo sul territorio nazionale. Menarini-biotech, per esempio, ha recentemente

inaugurato un importante centro di ricerca a Verona. Il grande sviluppo di quest'azienda è avvenuto attraverso la pratica del co-marketing con la vendita dello Zantac. Questo farmaco ha rappresentato una grande opportunità per Menarini: nel 1978, quando è entrato in vigore il brevetto, aveva 188 dipendenti nel mondo. Ora ne ha 9.200 ed è previsto che per fine anno arriveranno a 10 mila. Menarini oggi è la 17° azienda in Europa, la 44° nel mondo; investe importanti capitali in ricerca e sviluppo in Italia e in altri Paesi: ha 5 o 6 prodotti dalla fase 1 alla fase 3 che daranno risultati in un prossimo futuro. Se questa azienda non avesse avuto la possibilità di svolgere attività di co-marketing, probabilmente non sarebbe stata in grado di produrre risultati di questa rilevanza. Lo stesso si dica per Sigma-Tau o Recordati. Quest'ultima, per esempio, ha scoperto la lecardinipina che sta diventando un prodotto di livello internazionale di grande successo ed è quella che in borsa ha avuto le migliori performance negli ultimi 2 o 3 anni. Insomma: val sempre la pena di analizzare non solo i lati negativi ma anche quelli positivi. È chiaro che il co-marketing è causa di un leggero aumento di spesa a livello di sistema. Però ha dato la possibilità a molte aziende italiane di sopravvivere alla competizione con le grandi multinazionali ed assumere dimensioni competitive anche in termini di capacità di investimento.

Il farmaco è un prodotto con funzioni diverse rispetto a un qualsiasi altro prodotto di consumo. Qualcuno dice che è un bene pubblico: io credo che sia un bene particolare, ma non pubblico. La salute è un bene pubblico. Se le aziende non realizzano ricavi dalla vendita dei

farmaci, non potranno mai investire, recuperare i capitali investiti e competere in campo internazionale.

L'industria farmaceutica non ha mai suscitato grandi simpatie nell'opinione pubblica. Questo scandalo rischia di farle perdere ulteriore credibilità: cosa intende fare Farmindustria per uscire dall'empasse?

Abbiamo aderito con entusiasmo alla proposta del ministro relativa alla definizione di un "manifesto etico". In questo modo potremo dare indicazioni di comportamento ai nostri associati. Dalla stesura di questo manifesto dovrebbe derivare una revisione e un aggiornamento della normativa legislativa in tema di informazione medico-scientifica e pubblicità sui farmaci. Cioè la revisione della legge 541, una norma redatta nel 1992, che contiene alcuni passaggi superati dagli eventi, dalle nuove tecnologie e tecniche di comunicazione. Una richiesta di questo tipo, tra l'altro, era già stata inoltrata al ministro Veronesi oltre 2 anni fa e ribadita all'attuale ministro 18 mesi fa. Già ora il nostro codice etico proibisce l'organizzazione di convegni e congressi in stazioni climatiche importanti in alta stagione. Inoltre è indicato che vengano svolti in località coerenti con le istituzioni universitarie o con le organizzazioni di eccellenza promotrici dell'evento. Infine medici di medicina generale e farmacisti ospedalieri non possono essere spesati per la partecipazione a questi eventi. In buona sostanza a congressi e convegno partecipano solo gli specialisti, che possono essere invitati solo se direttamente coinvolti dall'argomento. Uno specialista, insomma, può essere invita-

to soltanto a congressi che riguardano la sua specializzazione, deve arrivare non prima di 12 ore dall'inizio e deve partire non dopo le 12 ore dalla fine dei lavori. Anche se abbiamo posto restrizioni severe, siamo del parere che se ne possano inserire altre. Per esempio il divieto di tenere congressi in località turistiche internazionali.

Tuttavia, una volta regolamentati adeguatamente credo sia fondamentale che le aziende farmaceutiche riprendano

pubbliche molto velocemente. Dunque, chi è contrario ai congressi indichi quali sono i metodi alternativi. Nessun altro operatore (sia del servizio sanitario che delle società scientifiche) può mettere in campo risorse finanziarie sostitutive. Non credo, infatti, si possa parlare di informazione medico scientifica da parte del SSN o del ministero. Si tratta allora di qualificare i congressi dal punto di vista dei contenuti scientifici e di consentire lo svolgimento solamente di

Federico Nazzari, nuovo presidente di Farmindustria

Federico Nazzari è il nuovo presidente di Farmindustria. Nazzari, che ha già ricoperto l'incarico per due bienni consecutivi, dal 1995 al 1999, è vicepresidente del Gruppo Bracco. Nel suo intervento di insediamento, Nazzari ha affermato che "le imprese farmaceutiche non sono semplicemente un fattore di costo per il bilancio dello Stato, ma offrono un apporto essenziale per lo sviluppo del sistema Paese, per la ricerca, per gli investimenti produttivi, per i progetti di internazionalizzazione e per l'occupazione qualificata". Sempre secondo il neo presidente di Farmindustria "è però cruciale definire, nell'ambito di un dialogo costruttivo con il governo, il Parlamento e le Regioni, un progetto di politica industriale farmaceutica che consenta la programmazione dell'attività di investimento delle imprese stesse".

ad organizzare e sponsorizzare convegni e congressi. Nessuno, tranne le aziende produttrici, può infatti trasferire alla classe medica e specialistica le informazioni sui nuovi farmaci, l'esperienza svolta sul campo in tema di indicazioni, efficacia, effetti collaterali. Si tratta di dati esclusivi che, messi a disposizione dei medici, possono fornire indicazioni importanti su sicurezza, qualità ed efficacia del prodotto. Diffuse ad un congresso queste informazioni diventano

eventi validati ai fini dell'ECM. Nella revisione della 541 esiste anche la proposta di un "corpo ispettivo", alle dipendenze del ministero della salute, che verifichi la correttezza dei comportamenti dei medici ai congressi: dalla completa partecipazione alla interazione con gli speaker, dalla compilazione dei questionari alla corretta acquisizione delle informazioni.

Carlo Buffoli

La fatigue da cancro

I pazienti oncologici lamentano questo disturbo in una percentuale elevata, compresa tra il 78 e il 96%. La maggioranza, però, non comunica al medico questo problema. Prova ne è che oggi solo il 9% di chi soffre di fatigue viene sottoposto a cure. Parte il primo progetto nazionale dell'AIOM realizzato con la SIMG, la Società Italiana dei Medici di Medicina Generale.

Il National Institute of Health (l'Istituto di sanità americano) ha condotto nel 2000 uno studio presso il National Cancer Institute di Bethesda sulla qualità di vita di centinaia di pazienti oncologici e dei loro familiari: dalla ricerca è emerso che più della metà è costretto ad abbandonare il lavoro, mentre il 35% deve ridurre le proprie responsabilità per lo stress emotivo e la mancanza di energie dovute alla patologia. Anche i familiari o le persone che assistono sono a volte costretti a lasciare il proprio lavoro per dedicarsi al malato o, nel 20% dei casi, sono obbligati a prendere dei giorni di permesso o comunque a ridurre il proprio impegno lavorativo.

I malati che soffrono di cancro lamentano anche fatigue in una percentuale elevatissima, compresa tra il 78 e il 96%. Più o meno 200mila persone ogni anno in Italia soffrono quindi di questa 'patologia nella patologia' che altera nel profondo la vita del malato: gli aspetti lavorativi, relazionali e familiari. E cambia

intensamente anche la quotidianità di chi assiste il paziente.

La maggioranza dei pazienti non comunica però ai medici questo problema clinico, sia perché lo ritiene una conseguenza inevitabile della patologia prin-

Ecco perché questa iniziativa è vincente

Il 29 marzo si è tenuto a Milano il Corso Master dedicato al tema "La fatigue da cancro: progetto di formazione per medici generali" organizzato dall'AIOM e dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) cui hanno partecipato una quarantina di medici di famiglia.

All'organizzazione del corso ha attivamente lavorato un Comitato Scientifico composto dai rappresentanti di entrambe le società e diretto dai dott. Oscar Bertetto e Giuseppe Ventriglia, rispettivamente responsabili scientifici di AIOM e SIMG. Obiettivo di questo Master è stata la messa a punto di un programma didattico sulla qualità di vita del paziente neoplastico e, in particolare, sulla fatigue; il modello attuato a Milano ha costituito la base organizzativa di 40 interventi analoghi che si svolgeranno nei prossimi mesi in altrettante città italiane e che coinvolgeranno complessivamente un migliaio di medici di famiglia.

L'intento è quello di esportare "in periferia" la possibilità di un aggiornamento in campo oncologico attra-

cipale, sia per il timore di apparire un 'cattivo malato' agli occhi dell'oncologo o del proprio medico di famiglia. Non esiste infatti ancora una 'cultura' su questa patologia, spesso considerata una condanna inevitabile. Prova di questo è che oggi solo il 9% di chi ne soffre viene sottoposto a cure nonostante esistano trattamenti specifici.

Ecco dunque i motivi per attivare un'iniziativa educativa, di formazione, di scambio di esperienze, che coinvolga ai massimi livelli società scientifiche, Istituzioni e anche mass-media. Gli obiettivi sono di sensibilizzare lo specialista e il medico di famiglia all'importanza della

malattia e a combatterla con le terapie attualmente a disposizione, implementare i rapporti con gli oncologi e i rappresentanti della medicina di famiglia, soprattutto a livello locale, coinvolgere le Istituzioni centrali (Ministero) e periferiche (Regioni) perché la qualità di vita diventi un problema di sanità pubblica.

I corsi si svolgeranno in oltre 40 città italiane, distribuite equamente sul territorio nazionale, promossi dalle società scientifiche di riferimento (AIOM e SIMG) con la collaborazione delle associazioni dei pazienti.

Ciascun corso – della durata di mezza giornata e aperto alla partecipazione

di una trentina medici del territorio – sarà tenuto da un medico di famiglia tutor, formato durante un corso master, dall'oncologo medico di riferimento e, dove sarà possibile, da un rappresentante delle associazioni dei pazienti. A tutti i partecipanti verrà fornito un cd-rom con il materiale didattico di documentazione e studio, realizzato dall'AIOM e dalla SIMG. Prevista la compilazione di un questionario di ingresso e di uscita dal corso.

Durante i congressi 2003 delle due società scientifiche sono già previsti spazi scientifici per la discussione dei risultati del Progetto.

S.C.

verso una reale interattività fra il corpo docente e i discenti, allo scopo di sviluppare maggiore collaborazione tra l'AIOM e SIMG, promuovendo nel contempo attenzione nei confronti della qualità di vita del paziente neoplastico da parte sia dell'oncologo medico, sia del medico di medicina generale.

Prima dell'inizio del corso e al termine dei lavori i medici sono stati invitati a compilare un questionario di valutazione, composto da una serie di domande a risposta multipla, per verificare autonomamente l'apprendimento delle tematiche in discussione.

Il corso è stato aperto dagli interventi del prof. Francesco Di Costanzo (segretario nazionale AIOM) e del dott. Ovidio Brignoli (vicepresidente SIMG); si è quindi passati alla prima sessione del mattino dal titolo "Riconoscere e quantificare la fatigue", il cui intento educativo era l'acquisizione delle conoscenze e delle competenze necessarie per identificare i segni e i sintomi della fatigue correlata con il tumore e quantificarne l'impatto sulla qualità di vita del paziente. La sessione si è aperta con la proiezione di due filmati in cui due uomini, affetti da neoplasia polmonare, hanno raccontato la propria storia clinica, i sintomi della malattia, gli effetti collaterali delle terapie, le loro emozioni, il loro vissuto anche nei

confronti del rapporto con i familiari. Alla fine delle due proiezioni è stato richiesto ai partecipanti di evidenziare quello che nel racconto dei pazienti li aveva colpiti maggiormente; gli interventi al riguardo sono stati numerosi e, con la stimolante guida del dott. Ventriglia, si è aperta un'ampia discussione, particolarmente vivace e piena di spunti di notevole interesse soprattutto nei confronti delle problematiche inerenti la fatigue.

Le relazioni successive hanno riguardato rispettivamente la definizione delle caratteristiche cliniche della fatigue (sindrome multifattoriale dominata da un'astenia importante con netta diminuzione dell'energia nello svolgere le azioni della vita quotidiana e aumentata necessità di riposo) e la sua misurazione (impiego di strumenti idonei alla quantificazione).

La mattinata si è chiusa con un intervento dedicato al tema dei problemi della comunicazione con i pazienti che sono portatori di fatigue cancro-correlata ma che non sempre riescono a denunciarla adeguatamente.

La sessione pomeridiana ha avuto come obiettivo educativo quello di fornire le conoscenze e gli strumenti necessari a curare la fatigue attraverso l'impiego di presidi farmacologici e non farmacologici, che a loro volta possono essere messi in atto dal

medico di medicina generale, dall'équipe multidisciplinare, dalla famiglia stessa.

Si è proceduto alla formazione di piccoli gruppi di lavoro, ciascuno dei quali si è impegnato su casi didattici presentando alla fine la sintesi delle proposte in discussione plenaria.

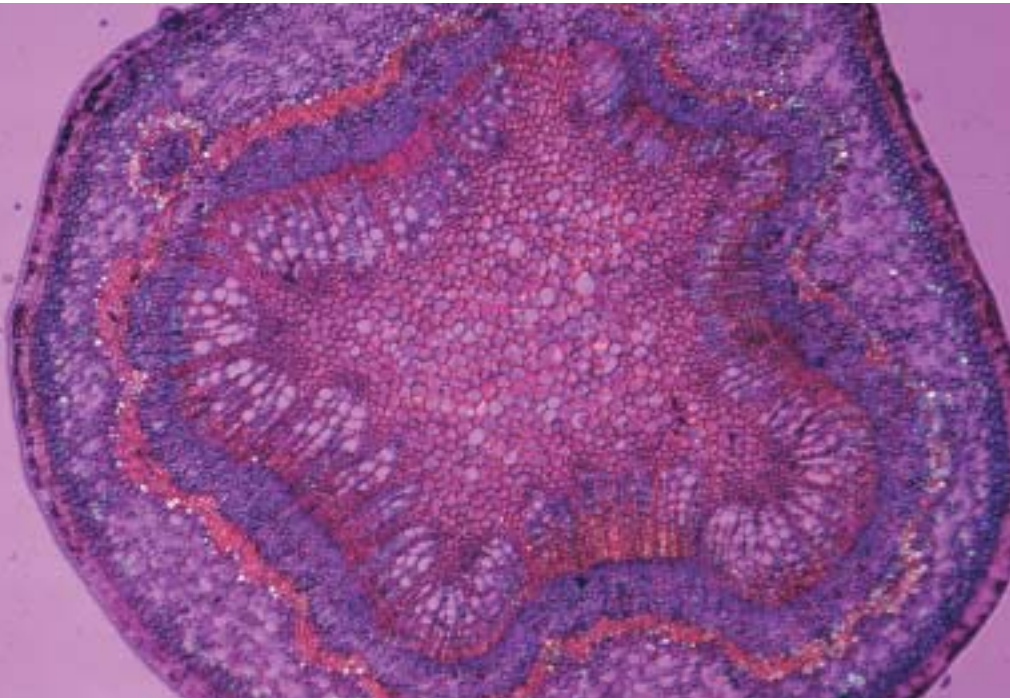
La giornata si è conclusa con un ultimo intervento riguardante un tema di grande interesse non solo medico, ma anche psico-sociale: il ruolo dell'alleanza terapeutica fra il medico, il paziente e la sua famiglia.

A mio avviso il modello organizzativo proposto si è dimostrato particolarmente soddisfacente sia per l'audience, sia per i docenti impegnati nel lavoro; l'interattività e il grande spazio lasciato alla discussione sono risultati vincenti così da auspicarne la stessa ricaduta nei corsi che verranno organizzati successivamente nelle varie città con le medesime modalità di lavoro.

Un ringraziamento al comitato scientifico (O. Bertetto, G. Ventriglia, G. Bernardo, O. Brignoli, L. Ciuffreda, F. Cognetti, C. Cricelli, F. Di Costanzo, G. Ferrero, R. Labianca, M. Mistrangelo, C. Nicolai) e alla disponibilità della Ortho Biotech che ha fornito assistenza al percorso educativo, ed è uno dei partner del progetto.

prof. Gianni Bernardo

Quando i virus provocano i tumori



Un attacco possibile al meccanismo attraverso il quale i virus oncogeni producono i tumori nelle cellule umane. È quanto si cerca di attuare nei laboratori dell'Istituto Regina Elena di Roma e dell'Istituto di Biologia e Patologia Molecolari del CNR di Roma, dove vengono studiati alcuni virus (Adenovirus e Papillomavirus) che provocano tumori comuni, come quello della cervice uterina e altre neoplasie epiteliali. Grazie a queste ricerche, nate dalla collaborazione tra il gruppo coordinato dal prof. Marco G. Paggi all'Istituto Regina Elena e quello della dr.ssa Patrizia Lavia al CNR, è stato possibile comprendere co-

me un virus sconvolge il delicato meccanismo con cui le cellule si dividono. Questa comprensione potrebbe aiutare a trovare la via per proteggersi dall'attacco del virus, impedendo la trasformazione delle cellule sane in tumorali. E in un futuro un po' più lontano addirittura contrastare il cancro ristabilendo ciò che il virus ha modificato. Lo studio è stato pubblicato a marzo su *Cancer Research*.

“Durante la proliferazione cellulare – spiegano gli autori – la divisione mitotica garantisce una distribuzione fedele dei cromosomi tra le due cellule figlie: attraverso questo processo può quindi

essere propagata una popolazione di cellule identiche, geneticamente stabili. Tuttavia, alcuni di questi controlli vengono persi a causa dell'azione del virus e quindi la divisione può avvenire in condizioni aberranti e dare luogo ad una progenie cellulare con cromosomi mancanti, o, al contrario, in sovrannumero. La comparsa di cellule di questo tipo è alla base del fenomeno dell'instabilità genetica”.

È noto da tempo che le oncoproteine virali prodotte da virus oncogeni a DNA sono in grado di indurre instabilità genetica nelle cellule infettate, interferendo con la funzione normalmente svolta da fattori cellulari che regolano la divisione mitotica. Non sono del tutto identificate né le molecole bersaglio delle oncoproteine virali, né i meccanismi con cui questa interferenza produce instabilità genetica.

“I nostri gruppi di ricerca – aggiungono Paggi e Lavia – hanno intrapreso una ricerca volta ad individuare nuovi bersagli cellulari delle oncoproteine virali. In questo quadro, abbiamo dimostrato che l'oncoproteina E1A di Adenovirus (molto studiata come modello di oncoproteina trasformante) interagisce fisicamente con Ran, una piccola proteina nucleare, normalmente coinvolta in molti processi di segnalazione nella cellula e in grado di controllare anche l'apparato mitotico.

L'identificazione di una nuova interazione tra E1A e Ran ci è apparsa subito importante in quanto poteva suggerire che almeno alcune delle attività

oncogeniche di E1A fossero esplicate proprio attraverso Ran. In accordo con questa ipotesi, abbiamo infatti osservato che cellule che esprimono E1A vanno incontro a divisioni mitotiche anomale, con una distribuzione aberrante dei cromosomi che può preludere ad una segregazione sbilanciata tra le due cellule figlie. Inoltre, questo specifico effetto di E1A è evidente solo in cellule in cui il network di Ran sia funzionale”.

“Estendendo i nostri studi ad altre oncoproteine di virus oncogeni a DNA, abbiamo infine osservato che anche E7 codificata dal Papillomavirus è in grado di interagire fisicamente, al pari di E1A, con Ran. Questi risultati suggeriscono che la normale attività di Ran sia essenziale per lo svolgimento di una corretta divisione mitotica, e che proprio questa attività rappresenti il bersaglio di molti agenti oncogeni in grado di dare luogo alla proliferazione di cellule geneticamente instabili. I nostri risultati, quindi, pongono le oncoproteine di virus trasformanti a DNA a monte di processi che regolano la fedeltà e la stabilità della trasmissione genetica. Ciò può essere rilevante nella comprensione delle cause molecolari della trasformazione tumorale indotta da questi virus. L'identificazione di Ran come molecola centrale nella via attraverso la quale le oncoproteine virali causano instabilità genetica potrà contribuire ad identificare ulteriori fattori cellulari e tratti genetici che favoriscono la trasformazione cellulare”.

Nella realizzazione di questo progetto hanno avuto un ruolo centrale l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) e la Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (FIRC) L'AIRC finanzia da molti anni l'attività di ricerca in entrambi i laboratori di Lavia e di Paggi, mentre alcuni dei principali collaboratori allo studio sono assegnatari di borse di studio della FIRC, ed uno di loro di una Scholarship FIRC.

Difendiamo la ricerca indipendente

Il taglio di 4 milioni di euro previsti dal governo per le attività di ricerca ridurranno ulteriormente gli spazi anche per la ricerca indipendente in oncologia. Questo porterà di fatto un rallentamento dei progressi nella pratica clinica, con grave nocuo-mento per i pazienti.

Le ricerche promosse dall'industria sono quasi esclusivamente di ordine registrativo, per l'introduzione in commercio di un nuovo farmaco, per cambiarne o ampliarne le indicazioni. Spesso non sono studi di grande interesse scientifico, molte volte solo di equivalenza. Ciò che ha fatto la nostra storia, che ci ha permesso di ottenere risultati importanti e una visibilità a livello internazionale è sicuramente la ricerca spontanea. Ricordo soltanto gli studi sulla terapia adiuvante nella mammella, con il famoso CMF di Bonadonna degli anni '70, promosso da un Istituto Tumori, o gli studi sulla terapia adiuvante del colon (il fluorouracile + folato verso niente), oppure gli studi del gruppo INTACC.

Certo per mettere a punto queste iniziative non basta la nostra fantasia: servono soprattutto i fondi. Fondi che al momento in Italia vengono distribuiti solo dal CNR e dall'AIRC, ma che non sono nemmeno lontanamente sufficienti per soddisfare le reali esigenze. La stessa AIRC, meritoria quanto si vuole, facilita studi di tipo pre-clinico, mentre quelli clinici fanno fatica a trovare una strada di finanziamento. Che fare per uscire da questo empasse? Per quanto ci riguarda da più di un anno stiamo lavorando per costituire una Fondazione che faccia da catalizzatore a possibili contributi privati, in modo da sostenere, senza vincoli o pressioni, studi proposti da singole Istituzioni oppure dai tanti gruppi cooperativi che lavorano in Italia. Non vi nascondo le difficoltà di un progetto del genere: credo comunque sia l'unico modo per evitare che in futuro ci siano solo studi di tipo registrativo o, al contrario, un uso selvaggio di farmaci nella pratica clinica, dove ognuno fa ciò che vuole.

Quello che mi conforta è vedere che ancora oggi, malgrado tutte le difficoltà, l'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica del Ministero della Salute accredita l'oncologia al primo posto tra le specialità mediche per numero di studi. Ma ancora più interessante è il dettaglio di questo dato: tra tutti gli studi spontanei, i 2/3 sono stati condotti proprio da noi. Questo significa che, tutto sommato, nel nostro Paese la ricerca indipendente è ancora viva. Facciamo in modo, insieme, di non lasciarla morire.

prof. Roberto Labianca

VI Conferenza Nazionale AIOM

Alghero, 30 marzo - 1 aprile

Bersagli molecolari e nuove terapie biologiche in oncologia



Nelle immagini, alcuni momenti della conferenza nazionale di Alghero.

Negli ultimi anni la ricerca sui nuovi farmaci antineoplastici ha suscitato grandi speranze ed aspettative per terapie più specifiche e meno tossiche in ambito oncologico. L'oncologia è in ogni caso tra le branche della medicina che hanno avuto nel corso degli ultimi anni una significativa evoluzione sia per quanto attiene alle conoscenze che agli attecchia-



peutiche antineoplastiche. Il superamento della chemioterapia potrebbe infatti realizzarsi poiché, con il progredire della caratterizzazione biologica delle neoplasie, i diversi compartimenti e le diverse funzioni della cellula tumorale, come pure il microambiente tumorale, sono diventati il bersaglio di terapie sempre più specifiche.



menti terapeutici. Appare pertanto contraddittorio constatare che il trattamento dei tumori solidi in fase avanzata, come in ambito precauzionale, è ancora basato essenzialmente sulla chemioterapia.

Fatta questa precisazione è possibile affermare che la principale novità nella terapia medica del cancro è rappresentata dal fatto che il DNA e la replicazione cellulare non costituiscono più l'unico possibile bersaglio delle strategie tera-

I Recettori per i fattori di crescita e le vie di trasduzione del segnale intracellulare rappresentano il bersaglio della maggior parte dei nuovi farmaci antineoplastici. L'azione di queste molecole è specifica e ciò le rende potenzialmente più efficaci e meno tossiche. Lo "spettro d'azione" è però limitato a quei particolari sottogruppi di neoplasie che, pur condividendo il fenotipo istologico, dipendono da specifiche alterazioni molecolari. Dati derivati dalla recente ricerca clinica sostengono la possibilità di impie-

gare un'ampia gamma di agenti indirizzati sui differenti bersagli molecolari: anticorpi monoclonali diretti al dominio extracellulare dei recettori per l'epidermal growth factor (EGFR) di tipo 1 e 2; composti quinazolinici specifici inibitori delle proteine tirosin-chinasi associate all'EGFR; agenti specifici per l'inibizione della tirosin kinasi associata al recettore c-kit; inibitori della farnesilazione della oncoproteina Ras; oligonucleotidi antisenso che interferiscono con l'mRNA della Protein Kinasi C; modulatori della trascrizione che agiscono inibendo la deacetilazione degli istoni.

Alcuni di questi nuovi farmaci hanno superato celermente le fasi della sperimentazione controllata diventando di comune impiego nella pratica clinica. Herceptin e Glivec sono infatti risultati determinanti nel produrre rispettivamente un aumento della sopravvivenza mediana di pazienti con neoplasie mammaria HER-2-positiva o nel permettere una prolungata remissione di malattia in tumori stromali dell'apparato gastroenterico inoperabili. Per altre molecole (Iressa ad esempio) rimane invece da definire l'ambito di impiego dato che non hanno dimostrato una sicura efficacia come singoli agenti o in aggiunta alla chemioterapia.

Ci sono alcuni aspetti rilevabili dalla sperimentazione clinica che accomunano i nuovi farmaci: I) l'azione selettiva su particolari substrati delle cellule tumorali, II) la modesta insorgenza di effetti indesiderati anche nel caso di impiego prolungato nel tempo, III) la possibilità di essere somministrati, in alcuni casi, per via orale mantenendo il paziente in ambito ambulatoriale; IV) l'inibizione della crescita tumorale con un limitato effetto "debulking" sulla massa neoplastica (ad eccezione di Glivec nell'ambito dei GISTs).

Esistono però anche aspetti contraddittori. Nella maggior parte degli studi basati sull'associazione tra anticorpi mo-

noclonali (anti-HER-2, anti-EGFR-1, anti-VEGF) e la chemioterapia viene riportato un significativo sinergismo. Questo dato non è però riproducibile in neoplasie differenti. Gli inibitori tirosin kinasici ed Iressa in particolare non hanno invece dimostrato un'utile interazione con la chemioterapia mentre, impiegati come singoli agenti possono produrre regressione tumorale o una prolungata stabilità di malattia in un limitato numero di pazienti che non sappiamo ancora identificare come sottogruppo. Infine va sottolineato il fatto che solo una minima parte delle molecole proposte dalla speri-



mentazione preclinica supera con successo la fase clinica degli studi randomizzati. Questo significa che la ricerca relativa alla biologia del cancro non ha ancora prodotto conoscenze sufficienti che per-

Contu: «l'obiettivo è cronicizzare il male»

Esce dalla sala visibilmente soddisfatto, Antonio Contu. La VI Conferenza nazionale AIOM è appena andata in archivio e il suo presidente può finalmente tirare un sospiro di sollievo. Viste le premesse ne ha ben donde: a poco più di 15 giorni dall'apertura dei lavori, alla segreteria organizzativa risultavano solo nove iscritti. Alla fine sono invece arrivati ad Alghero 160 oncologi, il numero che più o meno si attendevano gli organizzatori al momento della stesura del programma. Una presenza qualificata e "non occasionale", ci tiene a sottolineare Contu, motivata da un tema scientificamente molto affascinante - Bersagli molecolari e nuove terapie biologiche in oncologia - ma altrettanto specialistico. "Inutile dire - afferma il presidente - che tutte le relazioni sono state di grande spessore: credo che chi è intervenuto abbia portato un contributo importante alla comprensione delle applicazioni in clinica di queste nuove terapie e di quali sono i presupposti operativi su cui si muoverà l'oncologia nell'immediato futuro". Negli ultimi 20 anni si è infatti assistito all'esplosione delle conoscenze nel campo della biologia tumorale. Per la prima volta i ricercatori hanno avuto a disposizione una serie di tecniche sempre più sofisticate per studiare i geni, i loro prodotti proteici, i vari aspetti del ciclo cellulare. Grazie all'identificazione di molecole che interagiscono con un difetto specifico, siamo passati da una farmacologia basata sulla malattia ad una terapia trasversale guidata sul difetto molecolare. "Sono convinto che la strada da perseguire sia questa - aggiunge il prof. Contu - andranno corretti e compresi meglio alcuni meccanismi, ma l'approccio giusto è sicuramente quello di colpire selettivamente i differenti bersagli molecolari. Questo non significa che la chemioterapia andrà in pensione. I risultati migliori si avranno con le integrazioni tra i diversi componenti: la difficoltà maggiore sarà capire il momento esatto di inserimento dei vari farmaci".

Per quanto riguarda le prospettive nell'immediato futuro, Contu si definisce "ottimista con prudenza". "Il sogno di tutti noi è la vittoria definitiva sul male. Ma anche arrivare a cronicizzare il tumore, personalizzando la terapia, sarebbe un grande successo. Non dimentichiamoci che non molti anni fa patologie come il diabete, con cui oggi si convive, erano mortali".

Newsletter AIOM per i pazienti

Informare per dare speranza e coraggio, per dire al malato di tumore che ce la può fare, che oggi le cure possono anche guarire. A volte si pensa che questi concetti siano ormai stati recepiti dalla grande maggioranza dei cittadini. Invece non è così. La necessità di ribadirli e diffonderli il più possibile ha quindi fatto nascere AIOM InfoSocietà, una newsletter mensile di otto pagine distribuita nei centri italiani di oncologia medica. Con questa rivista l'AIOM inaugura una nuova strada. È infatti la prima Società scientifica che si interfaccia direttamente con i propri pazienti attraverso una pubblicazione periodica.

Perché il primo nemico da sconfiggere per il malato è la non conoscenza e quindi la perdita della speranza di guarigione. La diagnosi di tumore causa ancora troppo spesso un grave abbattimento psicologico nel malato e nei suoi famigliari. Questo rende il paziente debole e incapace di affrontare il percorso di cura e le difficoltà che la malattia inevitabilmente comporta. AIOM InfoSocietà è uno strumento divulgativo che parla del male in senso positivo, che informa sulle scoperte, sulle novità, sulle possibilità di curare e guarire. Uno strumento che offre risposte alle domande dei cittadini. Che spiega loro i concetti fondamentali della malattia ma anche i comportamenti da seguire per prevenirla, a partire da uno stile di vita sano.

Il secondo progetto è dedicato agli oncologi ed è una newsletter elettronica, inviata ogni 15 giorni via email, che contiene alcune segnalazioni di studi clinici e dove reperire gli approfondimenti. Anche in questo caso pensiamo si tratti di un'iniziativa utile, ma soprattutto interattiva, perché sarà pronta ad accogliere notizie in esclusiva, commenti, interviste, proposte, provenienti dagli iscritti all'AIOM attraverso un indirizzo di redazione a cui poter scrivere.

mettano di selezionare i pazienti da trattare con farmaci diretti su specifici bersagli molecolari.

Le ricerche sul microambiente tumorale hanno creato forti presupposti teorici per lo sviluppo di farmaci antiangiogenetici e l'immunoterapia. I risultati relativi all'inibizione dell'angiogenesi sono preliminari, mentre un certo interesse ha destato la sperimentazione dell'anticorpo monoclonale anti-VEGF (bevacizumab) impiegato con successo in associazione alla chemioterapia nelle neoplasie del polmone e del colon.

La ricerca immunologica è una crescente fonte di informazioni relativamente ai processi di tumorigenesi e diffusione delle neoplasie, cosicché le recenti conoscenze sulle proteine antigeniche tumore-specifiche permettono di mettere a punto strategie di vaccinoterapia che hanno maggiori probabilità di successo. Diventano inoltre praticabili gli approcci basati sulla terapia cellulare che attualmente prevedono l'impiego di cellule dendritiche ingegnerizzate. Infine la chemioterapia a dosi submieloablative con miniallotrapianto di cellule staminali periferiche e linfociti T potrebbe costituire una consistente opzione terapeutica per pazienti con cancro del rene metastatizzato o nel caso di linfomi chemiorefrattari.

È per ora difficile stabilire se i nuovi farmaci non chemioterapici saranno in grado di cambiare significativamente la prognosi delle neoplasie maligne non ematologiche. Tra le nuove possibili strategie terapeutiche vi è l'impiego di tali agenti per tempi prolungati con l'obiettivo di "cronicizzare" la malattia neoplasica

attraverso una protratta inibizione della crescita tumorale senza pretendere la completa regressione della malattia. La rapida riduzione della massa tumorale che avviene talvolta impiegando la chemioterapia è infatti invariabilmente seguita da una inesorabile ripresa che porta al decesso del paziente. I nuovi farmaci antitumorali potrebbero invece produrre un allungamento della sopravvivenza del malato oncologico, interferendo solo con la crescita e la diffusione del tumore, senza produrre importanti tossicità e senza compromettere la qualità della vita del paziente. A questo proposito sembra necessario modificare il disegno degli studi prevedendo nella valutazione più che il tasso di risposta alla terapia il tempo alla progressione e il beneficio clinico.

Inoltre i futuri studi clinici dovranno essere disegnati non solo per ottenere una valutazione dell'efficacia dei farmaci ma anche per individuare i determinanti biologici e molecolari della malattia e le caratteristiche genetiche del paziente predittivi della risposta al trattamento.

Questo potrebbe consentire di ampliare lo spettro delle strategie terapeutiche antineoplastiche e al contempo di specializzare l'intervento terapeutico interferendo con specifici meccanismi coinvolti nella patogenesi molecolare di ogni determinata neoplasia e arrivare, attraverso i progressi della farmacogenomica, a individualizzare la terapia.

**Dr Lucio Crinò,
Dr Giovanni Benedetti**

U.O. Oncologia Ospedale Bellaria
Bologna

Da maggio l'AIOM attiverà un numero verde gratuito (800237303) per fornire ai cittadini gli indirizzi dei centri di oncologia medica più vicini alla loro città di residenza e alcune informazioni di base sulla prevenzione dei tumori, raccogliere segnalazioni, suggerimenti, lamentele, ecc.

Il servizio funzionerà dal lunedì al venerdì, dalle 13 alle 17.

Cervello, test genetici e terapia personalizzata

Un test genetico e un approccio terapeutico personalizzato: sono queste le due strategie su cui oggi fanno grande affidamento i ricercatori per combattere efficacemente il cancro al cervello, neoplasia in preoccupante aumento, in particolare nella fascia tra i 20 e i 40 anni. Con i test genetici è possibile identificare il miglior percorso di cura di ogni malato. Per esempio individuare quei pazienti con tumore a lenta crescita, i cosiddetti gliomi a basso grado, che traggono beneficio dalla sola chemioterapia orale. La personalizzazione terapeutica si fonda invece sull'impiego, secondo modi e tempi variabili per ogni paziente, della temozolomide, il farmaco standard di cura. Di questo si è parlato al II International Conference in Neuro-Oncology, presieduta dalla dott.ssa Alba Brandes, tenutasi a marzo a Padova.

“Dopo 30 anni di ricerche – afferma Brandes, responsabile di neurooncologia dell'azienda-ospedale di Padova e vice presidente del Brain Tumor Group dell'EORTC - si sono finalmente aperti concreti spiragli di speranza per le circa 7.000 persone che annualmente in Italia vengono colpite da questa forma tumorale. La messa a punto di nuovi e più selettivi chemioterapici, ma in particolare i progressi dell'ingegneria genetica, consentono di predisporre terapie personalizzate. Il nuovo millennio ha sancito un passaggio epocale: i successi terapeutici permettono oggi non solo di pensare alla terapia del tumore ma anche alla riabilitazione e alla qualità della vita di chi sopravvive. Questo significa, per esempio, aiutare i malati a recuperare le normali funzioni quotidiane e consentire loro di riacquistare l'aspetto estetico

temporaneamente compromesso dalle cure”. La Neuroncologia di Padova è attualmente l'unico Centro italiano dove è possibile studiare questa sensibilità alla chemioterapia e dove possono essere arruolati pazienti nei trial clinici di sperimentazione di nuovi farmaci. “In questo momento – spiega Brandes – stiamo valutando l'efficacia di molecole come l'i-

rinotecan e l'oxaliplatino, già impiegati nei tumori del colon, e tutta una serie di nuovi prodotti che agiscono bloccando la formazione dei vasi sanguigni, togliendo quindi l'ossigeno al tumore. Grande interesse sta suscitando inoltre la sperimentazione del Glivec, farmaco orale che ha cambiato la storia della leucemia mieloide cronica e dei Gist”.

Bergamo, riflettori sui tumori gastroenterici

Abbinare il tema della ricerca con quello dell'assistenza, partendo dal concetto che la ricerca aiuta l'oncologo a curare meglio il paziente nella quotidianità. È stato questo un po' il filo conduttore del XII convegno nazionale del GISCAD, svoltosi a febbraio a Bergamo e che aveva per tema la cura e la ricerca nei tumori dell'apparato digerente.

Alla base dell'incontro alcuni problemi estremamente attuali: quello delle linee guida italiane e internazionali, dei percorsi terapeutici e dell'evidenza che deriva dalla letteratura medica. Sono inoltre state ripercorse le regole della ricerca clinica partendo dai dati ministeriali (Osservatorio del Ministero della Salute), dai risultati della ricerca in Europa e, ovviamente, dal contributo del gruppo cooperativo Giscad.

Innanzitutto è stato ribadito il ruolo fondamentale del chirurgo: da alcuni dati inediti sul tumore dello stomaco, presentati in quest'occasione, risulta infatti che la qualità dell'intervento chirurgico e dell'asportazione dei linfonodi è un elemento determinante per condizionare la guaribilità o la lunga sopravvivenza del paziente. In alcuni tipi di tumori, soprattutto dell'ano, del retto, dell'esofago, del pancreas e dello stomaco, un aspetto di cura altrettanto determinante è la radioterapia.

Il tema della chemioterapia è stato affrontato dal prof. Jacques Wils, chairman dell'EORTC gastroenterico, che ha approfondito le tematiche relative alla fase adiuvante dopo resezione del tumore per prevenire le recidive o le metastasi. In questo contesto sono stati presentati vari studi sul tumore del colon nei quali c'è stata una presenza molto qualificata dei ricercatori italiani. Molte evidenze nuove sono state ottenute grazie al metodo della ricerca clinica.

Il percorso terapeutico del paziente oncologico è assai complesso e deve essere affrontato nell'ambito di una strategia multidisciplinare in un programma continuo di assistenza. Le direttive di AIOM e AIRO

Radiochirurgia, i consigli delle società scientifiche

Negli ultimi mesi è stato più volte riferito dai mezzi di comunicazione televisivi e dalla stampa l'interesse per una metodica di radioterapia denominata "radiochirurgia", applicabile in diverse sedi corporee e destinata alla cura di pazienti con tumore, anche metastatico. Tale terapia è risultata essere praticabile solo all'estero, a Stoccolma prima ed ora in un centro negli Stati Uniti, a New York. Si stima che molti pazienti italiani, oltre 11.000, abbiano avuto un consulto circa l'indicazione a questo trattamento e che, di questi, circa mille siano stati sottoposti a radiochirurgia. In alcuni casi il contatto dei pazienti con i centri stranieri è avvenuto direttamente, in altri attraverso la mediazione di un'organizzazione non sanitaria del nostro Paese, costituita allo scopo. Poiché questa forma di radioterapia, assai costosa (circa ventimila Euro), viene spesso richiesta come assistenza indiretta alle varie commissioni regionali per l'autorizzazione delle prestazioni all'estero appare agli scriventi, quali rappresentanti delle associazioni scientifiche operanti nel settore dell'oncologia, utile fornire elementi di corretta informazione. Questo al fine di facilitare il percorso per accedervi a chi può trarre beneficio da questa tera-

pia, ed agli altri evitare illusioni o sprechi.

Occorre infatti chiarire che il percorso terapeutico del paziente oncologico è assai complesso e deve essere affrontato nell'ambito di una strategia multidisciplinare, inserendo ogni terapia, e quindi anche la radiochirurgia, in un programma continuo di assistenza. La rapida diffusione delle nuove tecnologie o dei nuovi farmaci è un fenomeno che riguarda tutta la comunità scientifica internazionale, ed è ovvio immaginare che quanto già disponibile in paesi stranieri sia altrettanto conosciuto e praticato in Italia. L'attesa per "i nuovi trattamenti" è spesso molto alta. Questo sentimento, che gli oncologi condividono quotidianamente con i loro pazienti, deve però essere razionalizzato, ponendo le giuste indicazioni.

Cos'è la radiochirurgia

Come già detto, il termine di "radiochirurgia" fa riferimento ad una particolare forma di radioterapia (e quindi il termine "chirurgia" attribuito a questa metodica è per molti versi improprio), utilizzata per il trattamento di lesioni individuate attraverso metodi stereotassici estremamente accurati. Per le sue caratteristiche la radiochirurgia consente di

erogare una dose singola di radiazioni ad un bersaglio di dimensione limitata e, contemporaneamente, di limitare l'esposizione dei tessuti sani circostanti. La precisione della metodica presuppone una elevata disponibilità delle moderne attrezzature di diagnostica radiologica (tomografia computerizzata, risonanza magnetica, tomografia ad emissione di positroni o PET) per l'identificazione del bersaglio, una particolare accuratezza nel posizionare il paziente ed una elevata qualità nel trasferire il trattamento dalla fase di impostazione e di calcolo a quella di esecuzione.

Le prime esperienze di radiochirurgia risalgono agli anni '50, quando fu usata nel trattamento delle malformazioni artero-venose cerebrali. Nel corso degli anni l'uso è stato esteso alle patologie tumorali, benigne e maligne, primitive o secondarie a carico del cervello, le cui dimensioni massime non superino i 3 cm di diametro. Per l'esecuzione della radiochirurgia cerebrale esistono apparecchi dedicati, chiamati "Gamma-Knife" (in Italia ne esistono quattro), ma analoghi risultati sono ottenibili usando acceleratori lineari dotati di particolari strumenti per l'irradiazione stereotassica. Il censimento recentemente condotto dall'AIRO ha identificato in circa 40 il numero di reparti di radioterapia nei quali è possibile praticare questo trattamento. La predilezione per l'applicazione della radiochirurgia alle sedi craniche deriva dalla relativa assenza di movimenti delle strutture da trattare, nonché dalla possibilità, attraverso sistemi di immobilizzazione rigidamente applicati all'osso cranico, di ottenere un sistema solido tra paziente ed apparecchiatura (casco stereotassico), tale da garantire l'accuratezza del trattamento.

La radioterapia stereotassica

La recente disponibilità di sistemi meno rigidi per l'immobilizzazione ed il posizionamento del paziente hanno consentito, in caso di lesioni di dimensioni maggiori o per trattamenti in sedi prossi-

me a strutture particolarmente radiosensibili, di introdurre la possibilità di frazionare la dose totale in più sedute di trattamento, riducendo, specie per alcuni tessuti o organi sani, la dose biologica, conseguentemente diminuendo il rischio di complicazioni. Da questo concetto deriva una particolare modalità di trattamento nota come radioterapia stereotassica, analoga alla radiochirurgia, con l'unica differenza legata alla possibilità di praticare più sedute quando le caratteristiche della sede da trattare lo richiedano.

Il medesimo razionale è stato applicato più recentemente alla terapia di lesioni localizzate al di fuori del cranio, definendo questa modalità ancora come "radiochirurgia corporea ("radiosurgery body") se eseguita in un'unica frazione, o radioterapia stereotassica corporea ("stereotactic radiation therapy body"), se praticata in più sedute. In particolare, nel trattamento di sedi extracraniche l'accuratezza è associata alla necessità di valutare e calcolare i movimenti diretti o indiretti degli organi compresi nel campo di irradiazione. A questo proposito grande importanza ha il monitoraggio degli atti respiratori, per la loro influenza sulle variazioni di posizione della lesione bersaglio e degli organi in genere. Tranne che per tale specifico problema il trattamento delle lesioni corporee non differisce concettualmente e tecnicamente da quello delle lesioni cerebrali. Sono infatti impiegati i medesimi principi di localizzazione stereotassica dei volumi bersaglio, nonché delle strutture critiche da salvaguardare. I trattamenti sono generalmente eseguiti mediante acceleratori lineari dotati di particolari collimatori ed in grado di erogare fasci multipli non coplanari di radiazioni che convergono in modo molto selettivo sul bersaglio, con un notevole risparmio di tessuto sano. La dose può essere frazionata in due, tre o quattro sedute, anche se spesso la terapia viene praticata in una sola volta.

Il principale vantaggio della radiochirurgia e della radioterapia stereotassica

"body" è quindi quello di irradiare sedi e lesioni difficilmente raggiungibili con le metodiche convenzionali, con una durata del ciclo terapeutico molto breve (al massimo una settimana). Gli organi nei quali questa tecnica può essere applicata sono molteplici: polmone, fegato, pancreas, rene, ma anche masse diverse in sede addominale o pelvica.

Le dimensioni delle lesioni da trattare devono essere limitate (non oltre i 5 cm nel massimo diametro). La presenza di malattia diffusa, con più di due o tre sedi interessate, rappresenta un limite all'indicazione radiochirurgica. In queste situazioni, purtroppo assai frequenti, deve essere chiaro il ruolo palliativo, rivolto alla cura dei sintomi (dolore, sanguinamento, compressione...) della metodica. In ogni caso l'indicazione deve essere posta in un ambito di approccio complessivo della situazione clinica.

Le esperienze internazionali

Dai primi anni '90 ad oggi numerosi ospedali hanno praticato la radiochirurgia o la radioterapia stereotassica corporea, inizialmente privilegiando il trattamento di lesioni localizzate ma giudicate non suscettibili di chirurgia o trattamenti convenzionali, così come il trattamento di lesioni metastatiche. Tra le esperienze più significative, quella del Karolinska Hospital di Stoccolma, con risultati incoraggianti e percentuali di controllo della malattia trattata dell'80%. Analoghi risultati sono stati riferiti in esperienze di altri centri europei, americani e giapponesi. In molti casi l'intento è palliativo: in queste situazioni è possibile ottenere un miglioramento o la scomparsa del dolore o di altri sintomi. Tuttavia si tratta di casi che sono ancora limitate, tipiche dei trattamenti innovativi, spesso assai eterogenee, tali da rendere estremamente difficile una completa definizione del ruolo che essa riveste nell'ambito della strategia terapeutica oncologica. Un ulteriore aspetto da sottolineare riguarda la necessità, dettata dalle regole della "medicina basata sulle

evidenze", di attraversare le diverse fasi della sperimentazione clinica, dagli studi di fattibilità e tossicità a quelli di efficacia, sino alla dimostrazione di un reale vantaggio rispetto ad una terapia "standard" confermato da studi randomizzati. Alla luce di tutto questo, pur confermando l'estremo interesse scientifico per una metodica sicuramente innovativa e dalle indiscusse prospettive, allo stato attuale delle conoscenze non è possibile affermare che essa rappresenti una alternativa superiore ai trattamenti convenzionali se non in situazioni cliniche selezionate.

... e quelle italiane

Anche in Italia sono iniziate esperienze in questo settore. Esistono sul territorio nazionale almeno 4 o 5 centri di radioterapia già in grado di fornire questa prestazione ed altri seguiranno tra breve. Un corso di aggiornamento per gli specialisti in radioterapia è già stato organizzato e si svolgerà in cinque diverse città italiane tra maggio ed ottobre prossimo. Dalla fine del mese di marzo è disponibile l'aggiornamento del Censimento delle strutture e dell'attività di radioterapia in Italia sul sito Internet dell'AIRO www.radioterapiaitalia.it, contenente oltre all'elenco di tutti i centri di radioterapia, un indirizzario dei centri a cui è possibile ottenere la prestazione di radiochirurgia. Questo strumento consentirà di indirizzare i pazienti presso tali strutture, evitando viaggi e spese all'estero. In ogni caso, e sin da ora è, comunque raccomandabile che il paziente interessato si rivolga al centro oncologico di riferimento della sua città o della sua regione, dove potrà ottenere un parere motivato sull'indicazione al trattamento e sul modo migliore per affrontarlo.

Prof. Roberto Orecchia,

Presidente Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

Prof. Francesco Cognetti,

Presidente Associazione Italiana di Oncologia Medica

Cancer 2003;97: 527–36

Impact of Germline BRCA1 Mutations and Overexpression of p53 on Prognosis and Response to Treatment following Breast Carcinoma 10-Year Follow-Up Data

JOHN R. GOFFIN, M.D., PIERRE O. CHAPPUIS, M.D., LOUIS R. BE´GIN, M.D., NORA WONG, M.Sc., JEAN-SE´ BASTIEN BRUNET, M.Sc., NANCY HAMEL, M.Sc., ANN-JOSE´E PARADIS, B.Sc., JEFF BOYD, Ph.D., WILLIAM D. FOULKES, M.B., Ph.D.

ABSTRACT

Background: Overexpression of p53 has been associated with poor survival following breast carcinoma. BRCA1 interacts biochemically with p53 and may also contribute to poor outcome when constitutionally mutated. The joint effect of both abnormalities has not been studied. The primary objective of this study was to assess the impact of germline BRCA1 mutations and p53 overexpression on survival after 10 years of follow-up.

Methods: A historical cohort of Ashkenazi Jewish women 65 years or younger with invasive breast carcinoma was tested for BRCA1 founder mutations. p53 overexpression was assessed by immunohistochemistry. Clinicopathologic information was obtained by chart review.

Results: In total, 278 women were analyzed. On univariate analysis, p53 overexpression (n 63) was prognostic for worse overall survival (relative risk [RR] 2.6, P 0.001) whereas BRCA1 germline mutations (n 30) were of borderline significance (RR 1.9, P 0.052). In the lymph node-negative subpopulation, BRCA1 mutation status conferred a higher mortality on univariate (RR 5.6, P 0.001) and multivariate (RR 3.5, P 0.03) analyses. There was a trend in favor of a worse prognosis for women who carried a germline BRCA1 mutation and whose tumor overexpressed p53. When compared with noncarriers, BRCA1 mutation carriers had a worse overall survival if they did not receive adjuvant chemotherapy (RR 3.3, P 0.01) or adjuvant hormonal therapy (RR 2.3, P 0.02).

Conclusions: Germline BRCA1 mutations and p53 overexpression carry a negative prognosis that is not additive to known prognostic factors. Given the experimental sensitivity of BRCA1-mutated cells to chemotherapy, the worse survival among BRCA1 mutation-carrying lymph node-negative breast carcinoma patients may be partly explained by the significantly lower proportion of lymph node-negative patients who received adjuvant chemotherapy (P 0.001).

COMMENTO

Il tumore alla mammella rappresenta la prima causa di morte per tumore nella donna, in particolare nelle donne tra i 35 e i 55 anni. A circa 183.000 donne viene diagnosticato ogni anno un tumore alla mammella, e circa 41.000 muoiono per questa malattia. (CA Cancer J Clin 2000).

I geni BRCA appartengono alla categoria dei geni oncosoppressori e sono implicati nella riparazione del DNA. Alcune caratteristiche patologiche associate ad una prognosi peggiore sembrano presentarsi nei tumori mammari con mutazione del BRCA-1 (grading elevato e negatività dei recettori per gli estrogeni e i progestinici)

Per ciò che concerne la correlazione tra la mutazione di BRCA1 e BRCA2 e la risposta alla chemioterapia, è stato evidenziato che pazienti portatori di queste mutazioni raggiungevano superiori risposte cliniche e patologiche dopo chemioterapia neoadiuvante, rispetto ai non-carriers. (J Med Genet. 2002).

In questo articolo è stata valutata una coorte selezionata di donne ashkenazite affette da carcinoma mammario per valutare l'interazione tra la mutazione di BRCA-1, l'overespressione di p53 e la prognosi. Delle 278 pazienti analizzate, le neoplasie mammarie con mutazione di BRCA-1 hanno una maggiore possibilità di essere diagnosticate in età più giovane (46.7 vs. 53.8 anni), di avere un grading più alto ($p=0,0001$) e di avere una maggiore positività alla p53 (48,3% vs 20,5%) rispetto ai tumori senza mutazione di BRCA-1.

Gli autori concludono che sebbene la presenza contemporanea di BRCA-1 mutato e overespressione della p53 comporta una prognosi negativa, questa non risulta essere additiva rispetto ai fattori prognostici precedentemente noti. Chiaramente, ulteriori studi prospettici sono necessari per poter stabilire la migliore strategia per le donne affette da neoplasia mammaria ereditaria.

J Clin Oncol 21:976-983

Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer

BY I. CRAIG HENDERSON, DONALD A. BERRY, GEORGE D. DEMETRI, CONSTANCE T. CIRINCIONE, LORI J. GOLDSTEIN, SILVANA MARTINO, JAMES N. INGLE, M. ROBERT COOPER, DANIEL F. HAYES, KATHERINE H. TKACZUK, GINI FLEMING, JAMES F. HOLLAND, DAVID B. DUGGAN, JOHN T. CARPENTER, EMIL FREI III, RICHARD L. SCHILSKY, WILLIAM C. WOOD, HYMAN B. MUSS, AND LARRY NORTON

ABSTRACT

Purpose: This study was designed to determine whether increasing the dose of doxorubicin in or adding paclitaxel to a standard adjuvant chemotherapy regimen for breast cancer patients would prolong time to recurrence and survival.

Patients and Methods: After surgical treatment, 3,121 women with operable breast cancer and involved lymph nodes were randomly assigned to receive a combination of cyclophosphamide (C), 600 mg/m², with one of three doses of doxorubicin (A), 60, 75, or 90 mg/m², for four cycles followed by either no further therapy or four cycles of paclitaxel at 175 mg/m². Tamoxifen was given to 94% of patients with hormone receptor-positive tumors.

Results: There was no evidence of a doxorubicin dose effect. At 5 years, disease-free survival was 69%, 66%, and 67% for patients randomly assigned to 60, 75, and 90 mg/m², respectively. The hazard reductions from adding paclitaxel to CA were 17% for recurrence (adjusted Wald 2 P.0023; unadjusted Wilcoxon P.0011) and 18% for death (adjusted P.0064; unadjusted P.0098). At 5 years, the disease-free survival (SE) was 65% (1) and 70% (1), and overall survival was 77% (1) and 80% (1) after CA alone or CA plus paclitaxel, respectively. The effects of adding paclitaxel were not significantly different in subsets defined by the protocol, but in an unplanned subset analysis, the hazard ratio of CA plus paclitaxel versus CA alone was 0.72 (95% confidence interval, 0.59 to 0.86) for those with estrogen receptor-negative tumors and only 0.91 (95% confidence interval, 0.78 to 1.07) for patients with estrogen receptor-positive tumors, almost all of whom received adju-

vant tamoxifen. The additional toxicity from adding four cycles of paclitaxel was generally modest.

Conclusion: The addition of four cycles of paclitaxel after the completion of a standard course of CA improves the disease-free and overall survival of patients with early breast cancer.

COMMENTO

Il trial qui riportato è stato disegnato per valutare se i benefici derivanti da 4 cicli di chemioterapia secondo lo schema AC (Doxorubicina e Ciclofosfamide) possono essere incrementati dall'aumento della dose della doxorubicina o dall'aggiunta del paclitaxel, farmaco noto per la non cross-resistenza con le antracicline. La diminuzione delle dosi della doxorubicina, della ciclofosfamide e del fluorouracile sotto i livelli standard hanno dimostrato di compromettere i benefici derivanti dalla chemioterapia adiuvante. (J Natl Cancer Inst 90:1205-1211, 1998). Inoltre due studi che hanno valutato l'incremento di dose della ciclofosfamide sopra i livelli standard, hanno fallito nel dimostrare benefici addizionali. In questo studio sono state arruolate 3.121 pazienti operate per un carcinoma della mammella con linfonodi positivi. Le pazienti dopo l'intervento sono state randomizzate per effettuare un trattamento adiuvante che prevedeva l'uso della ciclofosfamide alla dose di 600 mg/mq associata alla doxorubicina a tre diversi dosaggi: 60, 75, o 90 mg/mq. Per un totale di 4 cicli. Al termine dei 4 cicli i pazienti erano selezionati per ricevere o meno ulteriori 4 cicli di paclitaxel alla dose di 175 mg/mq. Alle pazienti che ricevevano la doxorubicina alla dose di 90 mg/mq veniva somministrato routinariamente il G-CSF e la ciprofloxacina. Negli altri gruppi questo trattamento veniva effettuato solamente dopo un episodio di neutropenia febbrile.

La dose escalation della doxorubicina in questo gruppo di pazienti non ha prodotto risultati significativi. Infatti, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 5 anni è stata del 69%, 66% e 67% nelle pazienti che hanno ricevuto rispettivamente la doxorubicina alle dosi di 60, 75 e 90 mg/mq.

Invece l'aggiunta di 4 cicli di paclitaxel ai 4 cicli di AC ha mostrato notevoli benefici. Infatti, a 5 anni, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS) sono state del 70 e dell'80% rispetto al 65% e 77% dei pazienti che non avevano ricevuto il taxano.

Cancer 2003;97:960-8.

Vascular Endothelial Growth Factor, CD68, and Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Survival in Patients with Stage II and Stage III Colon Carcinoma A Role for the Host Response in Prognosis

ALOK A. KHORANA, M.D., CHARLOTTE K. RYAN, M.D., CHRISTOPHER COX, PH.D., SHIRLEY EBERLY, M.S., DEEPAK M. SAHASRABUDHE, M.D.

ABSTRACT

Background: The elucidation of new therapeutic targets of prognostic significance in colon carcinoma is necessary to improve outcomes. In the current study, the authors examined the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in primary colon carcinoma cases and VEGF in tumor-associated macrophages (TAM)/stroma, and their correlation with survival.

Methods: The authors identified 131 consecutive American Joint Committee on Cancer Stage II and Stage III colon carcinoma patients seen at the University of Rochester between 1990–1995. Expression of VEGF, EGFR, and CD68 were examined by immunohistochemistry in paraffin-embedded primary colon tumors and graded as the percentage of cells stained. Data were analyzed using a multivariate Cox proportional hazards model.

Results: VEGF expression in tumor was not found to be significantly associated with survival. However, 42% of the patients expressed VEGF in TAM/stroma. The median survival in this group was 9.7 years versus 4.3 years in the VEGF-negative (TAM/stroma) group (hazards ratio of 0.57, 95% confidence interval [95% CI], 0.34–0.95; P 0.03). Although TAM infiltration alone was not found to be significant in multivariate analysis, the presence of both CD68 and VEGF (TAM/stroma) was predictive of improved survival (hazards ratio of 0.48, 95% CI, 0.28–0.83; P 0.006). High grades of EGFR expression (Grade 2) were found to be associated with a trend toward worsened survival.

Conclusions: The greater than twofold increase in median survival associated with VEGF-expressing TAM suggests a hitherto unknown role for this subset of cells in the host response to colon carcinoma and requires further investigation. Overexpression of EGFR may be associated with worsened survival, providing a rationale for trials of anti-EGFR agents as adjuvant therapy. Cancer 2003;97:960–8.

COMMENTO

Il carcinoma del colon-retto è una delle principali cause di morte cancro-correlate. In tutto il mondo ogni anno vengono diagnosticati circa 900.000 nuovi casi e 500.000 sono i morti dovuti a questa patologia.

Attualmente il più importante fattore in grado di predire la sopravvivenza è rappresentato dallo status linfonodale. D'altra parte questa variabile non è sufficiente a predire la prognosi del paziente. Infatti, circa il 20% dei pazienti affetti da carcinoma coloretale al II stadio e il 50% di quelli al III stadio non saranno vivi a 5 anni dall'intervento chirurgico radicale.

L'angiogenesi rappresenta una delle tappe fondamentali per la crescita tumorale e per lo sviluppo e la diffusione metastatica. Il VEGF oltre ad agire come citochina pro-angiogenica, stimola la migrazione dei macrofagi.

In questo articolo viene investigata la correlazione tra l'espressione dell'EGFR e del VEGF da parte delle cellule tumorali e da parte dei macrofagi associati al tumore (TAM/stroma) in campioni di tumori primitivi del colon.

Tra il 1990 e il 1995 sono stati valutati 131 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma del colon; tutti i pazienti appartenevano agli stadi II e III secondo la classificazione dell' American Joint Committee on Cancer.

I risultati a cui sono giunti gli autori sono interessanti. Infatti il 42% dei pazienti appartenenti agli stadi II e III presentavano macrofagi associati al tumore (TAM).

Questi risultati sono associati ad un aumento della mediana di sopravvivenza (MS) di circa 2 volte. Potrebbero inoltre suggerirci che la presenza in sede tumorale di questa popolazione cellulare con espressione del VEGF al momento dell'intervento chirurgico possa rappresentare un fenomeno di risposta dell'ospite al tumore del colon. Sarebbe così spiegata la differente mediana di sopravvivenza tra i pazienti che presentano TAM con espressione del VEGF e pazienti che invece non presentano questa caratteristica.

Infine, una elevata espressione dell'EGFR nelle cellule tumorali sembra essere associata ad una minore sopravvivenza.

Dall'11 al 14 maggio è in programma a Taormina la VII Conferenza Nazionale AIOM

Le terapie integrate in oncologia

La VII Conferenza Nazionale AIOM ha per tema "Le terapie integrate in oncologia" e si terrà tra Messina e Taormina dall'11 al 14 maggio.

L'obiettivo principale di questa importante manifestazione scientifica è di fare un update e di definire, passando dall'empirismo del passato alla realtà clinica di oggi, dove siamo e dove stiamo andando in merito al complesso processo di integrazione multidisciplinare antitumorale. Tale evento contribuisce a completare un percorso iniziato nel

1999 con l'incontro Regionale Siciliano AIOM-AIRO e proseguito nel 2001 con il convegno interregionale Sud-Isole AIOM-AIRO-SICO.

La Conferenza Nazionale, divenuta una delle manifestazioni più importanti nell'ambito della programmazione congressuale AIOM, costituisce un momento di riflessione su tematiche di grande rilievo. Sono convinto che anche questo appuntamento sarà una nuova importante occasione di vero confronto e aggiornamento tra tutte le realtà operanti in campo oncologico.

La manifestazione prevede infatti la partecipazione di illustri colleghi, chirurghi e radioterapisti, e il coinvolgimento delle due più importanti società scientifiche, la SICO e l'AIRO.

La Conferenza si articolerà in letture magistrali, tavole rotonde, simposi e dibattiti; sono previsti contributi su tematiche inerenti la patologia neoplastica solida di maggiore incidenza; interventi mirati a fare il punto sul ruolo del chirurgo, del radioterapista e dell'oncologo medico in una visione multidisciplinare del problema, oltre ad una serie di *pro e contro* sui temi più controversi. Scorrendo il programma è inoltre possibile notare come nelle varie sessioni e tavole

rotonde verranno messi in discussione temi che solo all'apparenza sembrano scontati, ma che necessitano invece di costante approfondimento in una nuova visione di integrazione terapeutica in continua evoluzione. A tal riguardo un aspetto di innovazione potrà venire dai contributi di colleghi sul ruolo dei nuovi farmaci antitumorali e non, delle terapie orali e delle terapie cosiddette complementari.

Questo al fine di mettere in risalto i progressi e i risultati più significativi raggiunti con l'integrazione delle terapie antitumorali nel terzo millennio, ma soprattutto di focalizzare le problematiche ancora aperte meritevoli di ulteriore approfondimento e ricerca mirata.

Tutto ciò nella speranza di puntualizzare le più recenti acquisizioni e di abbandonare l'empirismo del passato, per una realtà clinica di vera integrazione terapeutica, attraverso le sempre più rapide conquiste biomolecolari, le conferme della terapia medica e le innovazioni di tipo tecnologico.

Il convegno verrà inaugurato a Messina nel pomeriggio dell'11 maggio presso l'Aula Polifunzionale dell'Università-Papardo e proseguirà fino al 14 mattina presso il Palazzo dei Congressi di Taormina.

All'interno del programma scientifico è stato inserito un Corso parallelo di aggiornamento di Nursing Oncologico, che si terrà nella giornata del 13, suddiviso in 4 sessioni. In tale ambito saranno trattati temi inerenti l'assistenza e la gestione del paziente oncologico, la formazione e l'informazione, con una proiezione verso il futuro per quanto attiene la banca dati per l'assistenza infermieristica e per il lavoro di equipe. Anche questo sarà un momento di confronto e di verifica di estremo interesse tra le varie componenti sanitarie e non coinvolte nella cura del paziente neoplastico.

Prof. Vincenzo Adamo

