

LA MINISTRA: VICINI AL PUNTO ZERO NEL RICAMBIO

## Parte il bonus bebè, allarme di Lorenzin: poche nascite, serve campagna-natalità

«SONO MOLTO orgogliosa del bonus bebè, che ho pensato non solo come sostegno alle famiglie e alle giovani coppie, ma come un primo incentivo per affrontare uno dei temi centrali per i prossimi anni: una vera e propria campagna sulla natalità». Lo dice il ministro della Salute Beatrice Lorenzin, che aggiunge: «Siamo vicini al punto zero nel ricambio, tra trent'anni saremo un Paese di soli anziani se non affrontiamo subito la questione. Io lo faccio da un punto di vista sanitario, con una grande campagna di informazione sulla fertilità e la sua preservazione.

Un piano di comunicazione che deve informare e dare consapevolezza per affrontare al meglio scelte di vita fondamentali». Lorenzin sottolinea: «Presto avremo disponibili le linee guida del tavolo della fertilità del ministero che daranno corretta informazione a due fasce di popolazione, quella fino ai 25 anni e quella fino ai 35 e un coinvolgimento più capillare degli operatori. Il bonus bebè è un sostegno alla natalità. È chiaro che il dato demografico deve far diventare il sostegno alla natalità una priorità per questo governo».



La ministra Beatrice Lorenzin



## Ca ovarico avanzato, chemio intraperitoneale allunga la vita



11 aprile 2015

La chemioterapia intraperitoneale offre un beneficio di sopravvivenza a lungo termine rispetto a quella per via endovenosa nelle pazienti con un carcinoma ovarico avanzato. Lo evidenzia un'analisi retrospettiva di due studi del Gynecologic Oncology Group (GOG), il 114 e il 172, pubblicata di recente sul Journal of Clinical Oncology.

I benefici della chemioterapia intraperitoneale, che sono risultati maggiori all'aumentare dei cicli di chemioterapia, sono risultati presenti anche nelle donne con malattia residua di dimensioni inferiori a 1 cm.

"Il carcinoma ovarico epiteliale è la principale causa di mortalità legata ai tumori ginecologici negli Stati Uniti" spiegano gli autori, coordinati da John K. Chan, della divisione di oncologia ginecologica della Medical Foundation di Palo Alto. "Il peritoneo rappresenta il sito primario di diffusione e di fallimento nella maggior parte dei casi di tumori avanzati. Perciò, questa sede rappresenta un luogo adatto per lo sviluppo di terapie locali".

Anche se alcuni studi hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza offerto dalla terapia intraperitoneale rispetto a quella endovena nel carcinoma ovarico avanzato, di basso volume, la chemioterapia intraperitoneale non è molto diffusa negli Stati Uniti, spiegano gli autori.

Nella loro analisi, Chan e i colleghi hanno cercato di determinare se più cicli di chemioterapia intraperitoneale siano associati a risultati migliori e se questi benefici persistano per un periodo prolungato.

L'analisi ha riguardato 876 pazienti con un'età media di 48,6 anni e un carcinoma ovarico in stadio avanzato, arruolate nei protocolli 114 o 172 del GOG. La maggior parte delle donne (il 90,2%) erano bianche.

Nel complesso, 436 pazienti erano state assegnate alla chemioterapia endovena e 440 a quella intraperitoneale, e il follow-up mediano è stato di 10,7 anni.

La sopravvivenza globale (OS) mediana nel gruppo trattato con la chemioterapia intraperitoneale è risultata di 61,8 mesi, mentre quella nel gruppo sottoposto alla chemioterapia di 51,4 mesi ( $P = 0,042$ ). Dopo l'opportuno aggiustamento dei dati, la chemioterapia intraperitoneale è risultata associata a una riduzione del 23% del

rischio di decesso (HR aggiustato, aHR, 0,77; IC al 95% 0,65-0,9).

Inoltre, il rischio di decesso è diminuito del 12% per ogni ciclo completato di chemioterapia intraperitoneale (aHR 0,88; IC al 95% 0,83-0,94).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 25 mesi nel braccio sottoposto alla chemio intraperitoneale e 20 mesi in quello che aveva fatto la chemio endovena ( $P = 0,019$ ), differenza che corrisponde a una diminuzione del 21% del rischio di progressione con la prima modalità di somministrazione (aHR 0,79; IC al 95% 0,67-0,92).

La terapia intraperitoneale ha migliorato gli outcome di OS anche tra le pazienti con malattia residua lorda fino a 1 cm (aHR 0,75; IC al 95% 0,62-0,92); tuttavia, in questo sottogruppo si è trovato un tasso di mortalità superiore rispetto a quello delle pazienti senza malattia visibile (aHR 1,89; IC al 95% 1,48-2,43).

Inoltre, un'istologia mucinosa e a cellule chiare è risultata associata a una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto all'istologia sierosa (aHR 2,79; IC al 95% 1,83-4,24).

La probabilità di completare il regime intraperitoneale è risultata associata all'età delle pazienti ed è risultata maggiore in quelle più giovani. Tale probabilità ha mostrato, infatti, una riduzione del 5% per ogni anno di età (OR 0,95; IC al 95% 0,93-0,96).

"I vantaggi della chemioterapia intraperitoneale rispetto a quella endovenosa vanno al di là di 10 anni" scrivono Chan e i colleghi nelle conclusioni e aggiungono che "i benefici di sopravvivenza a lungo termine descritti in questo lavoro potrebbero incoraggiare un maggior numero di medici ad adottare la terapia intraperitoneale".

Tuttavia, in un editoriale di commento, Michael A. Bookman, di US Oncology Research and Arizona Oncology, e Mark F. Brady, di NRG Oncology Statistical and Data Center, osservano che, sebbene la terapia intraperitoneale abbia dimostrato un miglioramento dei risultati con più di 10 anni di follow-up, restano ancora questioni aperte circa la sua efficacia complessiva.

"Anche in queste popolazioni a rischio favorevole, le curve attuariali di sopravvivenza dimostrano una continua riduzione dell'OS anche nelle ultime valutazioni, con una tendenza verso la confluenza a 10 anni, senza alcuna evidenza di cura e senza una riduzione della mortalità correlata alla malattia" sottolineano Bookman e Brady. "Chiaramente, anche se la terapia intraperitoneale offre vantaggi significativi, sono necessari nuovi approcci per le pazienti che hanno una malattia in stadio avanzato" concludono i due esperti.

D. Tewari, et al. Long-Term Survival Advantage and Prognostic Factors Associated With Intraperitoneal Chemotherapy Treatment in Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2015;doi:10.1200/JCO.2014.55.9898.

[leggi](#)

M.A. Bookman, M.F. Brady. Intraperitoneal Chemotherapy: Long-Term Outcomes Revive a Long-Running Debate. J Clin Oncol. 2015;doi:10.1200/JCO.2014.60.2797.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

## Ca al colon, nuove linee guida Usa sui test molecolari



10 aprile 2015

Quattro società scientifiche statunitensi hanno appena diffuso una bozza di una nuova linea guida sull'uso dei test sui marcatori molecolari nei pazienti con un carcinoma del colon-retto primario o metastatico.

Questa nuova linea guida evidence-based aiuterà a definire degli standard per i test sui marcatori molecolari, a scegliere i farmaci mirati e far progressi nella direzione di una personalizzazione sempre maggiore della cura di questi pazienti.

Il documento, redatto da una task force di esperti dell'American Society for Clinical Pathology, il College of American Pathologists (CAP), l'Association for Molecular Pathology e l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), è attualmente online e chiunque potrà inviare un commento fino al 22 aprile 2015. La versione finale e definitiva del testo dovrebbe essere pubblicata entro la fine dell'anno.

A capo della task force quattro esperti, ognuno rappresentante una delle quattro società, che hanno coordinato più di 25 specialisti provenienti da una vasta gamma di discipline, tra cui oncologi, patologi e rappresentanti dei pazienti, che hanno partecipato alla stesura del documento.

"Sono state pubblicate altre linee guida sui biomarker del cancro del colon-retto, ma queste tendono a concentrarsi su un singolo marcatore o un piccolo gruppo di marcatori per un uso clinico specifico, a differenza dell'approccio multidisciplinare collaborativo adottato per questa linea guida" ha detto uno dei quattro presidenti del comitato, Stanley R. Hamilton, dell'MD Anderson Cancer Center di Houston, rappresentante del CAP.

"Questa linea guida considera tutti i marcatori molecolari attualmente disponibili che possono influenzare le decisioni relative al trattamento dei pazienti con un tumore del colon-retto" ha dichiarato Hamilton, aggiungendo che, "ad oggi, non esiste una linea guida evidence-based che sia altrettanto onnicomprensiva e centrata sul paziente come questa".

Il documento affronta in particolare tre questioni specifiche riguardanti i test molecolari per il carcinoma del colon-retto: quali sono i test appropriati, qual è il campione appropriato e come dovrebbe essere eseguito il test.

Riguardo ai test da fare, la linea guida raccomanda di eseguire il test per rilevare la presenza di mutazioni di RAS sui tessuti tumorali nei pazienti per cui si sta prendendo in considerazione un farmaco anti-EGFR. Questa analisi dovrebbe comprendere i codoni 12 e 13 dell'esone 2, 59 e 61 dell'esone 3 e 117 e 146 dell'esone 4 di KRAS e NRAS.

Inoltre, si dovrebbe eseguire l'analisi della mutazione BRAF V600 in abbinamento con il test per verificare il deficit del sistema di riparazione dei mismatch (deficient mismatch repair, dMMR) e l'instabilità dei microsatelliti (MSI), per la stratificazione prognostica.

Il test dMMR/MSI dovrebbe essere effettuato in tutti i tumori del colon-retto per la stratificazione prognostica e l'identificazione dei pazienti con sindrome di Lynch (il test sulla mutazione di BRAF non è richiesto per la sindrome di Lynch se non c'è alta MSI con perdita di MLH1).

Per quanto riguarda il campione più appropriato su cui eseguire i test dei marcatori molecolari (KRAS, RAS esteso, BRAF e dMMR/MSI), gli esperti si sono trovati concordi nel ritenere accettabile il tessuto del carcinoma coloretale primario. Se il tessuto metastatico è disponibile, è accettabile anche questo ed è preferibile nei pazienti con malattia metastatica. Anche l'impiego di tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina è considerato accettabile. L'uso di altri tipi di campioni richiederà un'ulteriore validazione adeguata, così come qualsiasi cambiamento nei protocolli di processamento dei tessuti.

La linea guida raccomanda, inoltre, ai laboratori di utilizzare metodi validati con caratteristiche di performance sufficienti per un uso clinico e le performance dei test sui marcatori molecolari per il carcinoma del colon-retto devono essere validate in conformità con le migliori pratiche di laboratorio.

Il documento non manca poi di fornire indicazioni ai laboratori che effettuano i test. Per esempio, consiglia ai laboratori di dare la priorità al tessuto tumorale del cancro del colon-retto per i test su RAS, BRAF e dMMR/MSI e di "anticipare la necessità dei test molecolari nella diagnostica di routine".

Inoltre, si consiglia di utilizzare metodiche che siano in grado di rilevare le mutazioni nei campioni in cui l'allele mutante abbia una frequenza almeno del 5%.

"Data la rapida evoluzione del settore, abbiamo inserito nel documento anche una sezione in cui si parla dei nuovi marcatori molecolari e test all'orizzonte" ha detto Carmen Allegra, della University of Florida Health Cancer Center, di Gainesville, rappresentante dell'ASCO. Inoltre, ha aggiunto l'esperta, "abbiamo intenzione di rivedere queste raccomandazioni regolarmente e aggiorneremo il documento, se necessario".

[[chiudi questa finestra](#)]

[http://www.corriere.it/salute/sportello\\_cancro/](http://www.corriere.it/salute/sportello_cancro/)

ONCOLOGIA

## Tumore al polmone, si può guarire con un intervento poco invasivo

*I tipi di tumore e le chance terapeutiche: con la diagnosi precoce si può guarire. Per chi ha la mutazione dei geni Egfr o Alk possibile la cura con farmaci biologici*



Mia cugina, che ha 52 anni, è appena stata operata per un carcinoma polmonare. In famiglia siamo tutti preoccupati, ma anche stupiti, perché la nostra parente non ha fumato in vita sua neanche una sigaretta, eppure si è ammalata. I medici, tuttavia, le hanno detto che la sua lesione polmonare era piccola e localizzata; niente metastasi. Asportata la lesione, con un intervento chirurgico che peraltro non è stato molto invasivo, mia cugina dovrà fare soltanto dei controlli.

Ma possiamo davvero fidarci di quello che le dicono i medici, oppure peccano di eccessivo ottimismo? O ancora, non sarà che, per non spaventarla, le presentano una situazione più rosea di quella reale? Ho cercato notizie in proposito e così ho letto che, con trentotto mila nuovi casi in Italia ogni anno, quello ai polmoni resta un cancro «big killer», ovvero un tumore che causa ancora molte morti. Possibile che non ci sia modo di sconfiggerlo? A che punto è la ricerca su questa malattia?

Risponde Armando Santoro, direttore Humanitas Cancer Center di Milano e direttore scientifico dell'Accademia nazionale di medicina.

Il fumo è la principale causa di tumore del polmone, sia tra i fumatori attivi sia tra chi è esposto al fumo passivo: nel nostro Paese, su 38 mila nuovi casi ogni anno (quelli che lei cita nella sua lettera) sono circa 35 mila quelli correlati al fumo. Sua cugina appartiene, dunque, a una sfortunata minoranza. Va detto, tuttavia, che il tumore polmonare è tanto più curabile quanto più precocemente viene diagnosticato.

Si distinguono principalmente due forme di questa neoplasia: «a piccole cellule» e «non a piccole cellule». Il primo tipo, quello «a piccole cellule», è più raro (rappresenta solo il 20 per cento dei casi) ed è

anche il più difficilmente curabile, perché spesso viene diagnosticato in fase metastatica e, comunque, non è operabile neppure nelle forme apparentemente localizzate. Per il carcinoma «a piccole cellule» l'unica chance terapeutica è, dunque, la chemio-radioterapia, in grado di ottenere la guarigione nel 20 per cento dei casi se il tumore è allo stadio iniziale.

### ***Le neoplasie in stadio iniziale***

Più diffusi sono i tumori polmonari «non a piccole cellule»: adenocarcinoma, carcinoma squamocellulare e carcinoma a grandi cellule costituiscono, infatti, l'80 per cento dei casi. Se diagnosticati precocemente, quando ancora operabili, questi tumori polmonari sono curabili con buone percentuali di guarigione. Le neoplasie in stadio iniziale guariscono nel 60-70 per cento dei casi con la sola chirurgia; le forme intermedie con interessamento linfonodale (quello che gli oncologi definiscono «stadio III») sono comunque guaribili nel 30 per cento dei casi con un approccio di cura combinato, in cui all'intervento chirurgico viene associata la chemioterapia ed, eventualmente, nei casi che presentano un esteso interessamento dei linfonodi mediastinici, anche la radioterapia.

### ***La ricerca***

Lei chiede notizie sulle novità dal mondo della ricerca. Ebbene, possiamo dire che nel campo della chirurgia in questi ultimi anni abbiamo avuto una grande evoluzione delle tecniche. Oggi è, infatti, possibile asportare tumori del polmone al primo stadio in modo non invasivo, cioè in «videotoroscopia», con la stessa radicalità oncologica dell'intervento tradizionale, e con un impatto prognostico che risulta perfino migliore. Purtroppo, però, solo una minoranza di tumori polmonari viene diagnosticata in fase operabile: neppure le campagne di screening con Tac spirale annuale hanno dato risultati chiari sui vantaggi di tale metodica.

L'astensione dal fumo rappresenta perciò ancora la principale - se non unica - forma di prevenzione.

### ***Aspettative di vita***

Per le forme metastatiche di tumore polmonare, le terapie di cui disponiamo attualmente sono solo in grado di bloccare oppure di rallentare l'evoluzione della malattia, con un miglioramento dell'aspettativa di vita del malato che comunque rimane limitata al breve-medio termine. Nell'adenocarcinoma dei non fumatori, quale è sua cugina, spesso si riscontra la mutazione dei geni Egfr o Alk, mutazioni per le quali è possibile un approccio terapeutico con farmaci biologici, che sono in grado di prolungare significativamente le aspettative di vita con una tossicità limitata. Negli altri casi di tumore (adenocarcinomi senza mutazioni, carcinoma squamocellulare e a grandi cellule) la chemioterapia rappresenta ancora oggi l'unica opzione terapeutica a nostra disposizione.

## Linfoma follicolare, possibile legame tra bassi livelli di vitamina D e bassa sopravvivenza



10 aprile 2015

Livelli bassi di vitamina D potrebbero essere associati a una sopravvivenza inferiore nei pazienti con un linfoma follicolare, naïve ai trattamenti. A suggerirlo sono i risultati di un'analisi prospettica di due coorti di pazienti trattati negli studi con il regime CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) e un anticorpo monoclonale anti-CD20. Il lavoro è stato da poco pubblicato sul Journal of Clinical Oncology.

Analizzando i pazienti degli studi SWOG S9800, S9911, S0016 o e dello studio Lymphoma Study Association (LYSA) PRIMA, Jennifer L. Kelly, del Wilmot Cancer Center dell'Università di Rochester, e i colleghi hanno trovato nei pazienti con livelli insufficienti di vitamina D una sopravvivenza libera da progressione (PFS) da 1,5 a 2 volte peggiore rispetto ai pazienti con livelli più elevati di vitamina D. Nella coorte SWOG, l'insufficienza di vitamina D è risultata correlata anche a una sopravvivenza globale (OS) significativamente peggiore.

"Le nostre osservazioni indicano che l'insufficienza di vitamina D è importante per gli esiti del linfoma follicolare, e l'impatto sulla sopravvivenza confermato in due coorti indipendenti suggerisce che si tratta di un fattore predittivo affidabile per i pazienti con linfoma follicolare in trattamento con la terapia R-CHOP" scrivono la Kelly e i colleghi. "Aggiunti alle prove crescenti a supporto dell'importanza della vitamina D in altri sottotipi di linfoma, questi risultati giustificano ulteriori indagini" aggiungono i ricercatori.

I partecipanti arruolati negli studi SWOG erano soggetti colpiti da un linfoma follicolare non trattati in precedenza e sottoposti alla chemioterapia con il regime CHOP più un anticorpo anti-CD20 (rituximab o tositumomab marcato con iodio-131) tra il 1998 e il 2008. In quest'analisi, la carenza di vitamina D è stata definita come un livello < 20 ng/dl e il 15% dei pazienti della coorte è risultato carente di vitamina D.

Seguendo i 183 pazienti per una mediana di 5,4 anni, i ricercatori hanno evidenziato nei soggetti con un deficit di vitamina D una PFS significativamente peggiore (hazard ratio, HR, 2; P = 0,011) e un'OS significativamente peggiore (HR 3,57; P = 0,003), rispetto ai pazienti con livelli più alti di vitamina D.

"L'entità e la significatività di queste associazioni si sono mantenute anche dopo aver stratificato le analisi in

base al trial e aggiustato i dati in base all'indice prognostico (IPI), al BMI, alla zona di arruolamento e alla latitudine," correzione che ha portato a un HR aggiustato di PFS pari a 1,97 e un HR di OS pari a 4,16 per i soggetti con una carenza di vitamina D.

I pazienti della seconda coorte, la coorte LYSA, erano soggetti con un linfoma follicolare anche essi naive al trattamento, trattati durante lo studio con rituximab più la chemioterapia (e assegnati in modo casuale al mantenimento con rituximab verso la sola osservazione) tra il 2004 e il 2007). In questo caso, la carenza di vitamina D è stata definita come un livello < 10 ng/dl e 25% dei 240 pazienti di questa coorte (provenienti da Francia, Belgio e Australia) sono stati classificati come aventi una carenza della vitamina.

Dopo un follow-up mediano di 6,6 anni, i pazienti con un deficit di vitamina D della coorte LYSA hanno mostrato una PFS significativamente peggiore (HR 1,66; P = 0,013), mentre la differenza in termini di OS non è risultata significativa (HR 1,84; P = 0,14) rispetto ai pazienti con livelli normali di vitamina D.

"Anche se nella coorte LYSA non si è raggiunta la significatività statistica, le stime coerenti di un'associazione tra i livelli bassi di vitamina D e outcome del linfoma follicolare in due coorti indipendenti suggeriscono che la vitamina D sierica potrebbe essere il primo fattore potenzialmente modificabile associato alla sopravvivenza nei pazienti affetti da linfoma follicolare" scrivono la Kelly e i colleghi.

Inoltre, alla luce dei risultati ottenuti, gli autori concludono sono necessarie ulteriori indagini per determinare gli effetti della supplementazione con vitamina D in questo setting clinico e capire se tale intervento possa essere un'opzione terapeutica interessante per cambiare in ultima analisi la storia naturale di questa malattia ancora incurabile.

### **Alessandra Terzaghi**

J.L. Kelly, et al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. J Clin Oncol. 2015; doi. 10.1200/JCO.2014.57.5092.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

## Leucemia pediatrica, sale il rischio di recidiva se non si rispetta la dose di tiopurina



10 aprile 2015

I bambini con leucemia linfoblastica acuta che non aderiscono alle dosi prescritte di 6-mercaptopurina (6MP) potrebbero essere esposti a un aumento del rischio di recidiva. È questa la conclusione di uno studio prospettico longitudinale del Children's Oncology Group, pubblicato da poco su *Jama Oncology*.

"Le fluttuazioni nei livelli di globuli rossi del metabolita della 6MP (la tioguanina) aumentano il rischio di recidiva. Queste fluttuazioni sono causate principalmente da interruzioni nell'assunzione del farmaco" ha spiegato la prima firmataria dello studio, Smita Bhatia, della University of Alabama di Birmingham, in un'intervista.

Nell'introduzione del lavoro, la Bhatia e i colleghi spiegano che per ottenere una remissione duratura nei bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta è essenziale una terapia di mantenimento per circa 2 anni con 6MP per via orale.

Tuttavia, scrivono gli autori, la variabilità nelle dosi prescritte di 6MP e la mancanza di aderenza al trattamento possono tradursi in una variabilità intra-individuale nell'esposizione sistemica al farmaco in questi bambini. Gli effetti di tale variabilità sul rischio di resistenza e ricaduta non sono ben conosciuti, aggiungono i ricercatori.

Per saperne di più, il team ha monitorato i livelli di 6MP e le recidive di malattia in 742 bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta assistiti ambulatorialmente tra il 30 maggio 2005 e il 9 settembre 2011 in 94 centri. I ricercatori hanno misurato quotidianamente l'aderenza al regime a base di 6MP nell'arco di 68.716 giorni-persona attraverso un sistema elettronico che registrava la data e l'ora in cui ogni contenitore di 6MP veniva aperto. Inoltre, hanno misurato l'intensità media della dose mensile di 6MP nell'arco di oltre 120.439 giorni-persona.

Dopo un follow-up mediano di 6,7 anni dal momento della diagnosi, e dopo aver tenuto conto dei fattori prognostici clinici, i ricercatori hanno visto che un tasso di aderenza medio inferiore al 95% era associato a un aumento di 2,7 volte del rischio di recidiva ( $P = 0,01$ ) rispetto ai pazienti con un'aderenza superiore.

Tra i pazienti aderenti al trattamento, un'alta variabilità individuale dei livelli di TGN (un metabolita della 6MP, utilizzato come misura dell'esposizione sistemica al farmaco) ha mostrato di contribuire a un aumento del rischio di recidiva (hazard ratio 4,4; P = 0,02). Inoltre, i pazienti aderenti alla terapia con livelli variabili di tioguanina hanno mostrato maggiori probabilità di essere stati trattati con intensità di dose variabili di 6MP (odds ratio 4,5; P = 0,01) e di aver fatto interruzioni nell'assunzione del farmaco (OR 10,2; P = 0,003).

Sulla base dei risultati ottenuti, la Bhatia e i colleghi dicono che i risultati "sottolineano la necessità di massimizzare l'aderenza ai regimi a base di 6MP e di mantenere un'esposizione costante alla tiopurina per ridurre al minimo le ricadute nei bambini con leucemia linfoblastica acuta".

In un editoriale di commento, Franklin O. Smith e Maureen M. O'Brien, dell'Università di Cincinnati osservano che nei bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta "i miglioramenti dei risultati hanno iniziato a rallentare, dopo sei decenni di progressi quasi continui".

Tuttavia, ottimizzare la terapia è di grande importanza, e questo lavoro "è un bellissimo esempio di medicina di precisione al suo meglio ... e dell'importanza dei gruppi cooperativi per capire di più come utilizzare al meglio anche vecchi farmaci" sottolineano i due editorialisti.

S. Bhatia, et al. Systemic Exposure to Thiopurines and Risk of Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. A Children's Oncology Group Study. JAMA Oncol. 2015; doi:10.1001/jamaoncol.2015.0245.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

## UN FARMACO PER IL DIABETE CONTRO I TUMORI

**UN FARMACO** per il diabete, la metformina, potrebbe “dirottare” le cellule tumorali impedendo loro di crescere. Lo hanno scoperto i ricercatori genovesi del Dipartimento di Medicina Interna dell’Università di Genova, guidati da Barbara Salani, che hanno pubblicato uno studio sulla rivista *Cell Cycle*. Il tumore, per favorire la sua crescita, dirotta il metabolismo cellulare e lo plasma sulle sue necessità. La metformina, usata da decenni contro il diabete, mette “i bastoni tra le ruote” al cancro contrastando l’azione di un fattore di crescita (Igf-1) e dunque l’entrata di glucosio nelle cellule tumorali. I tumori sono infatti avidi consumatori di glucosio, che viene utilizzato per fornire energia alla proliferazione cellulare. Con la metformina si spera di evitare questo meccanismo, riducendo il rischio di una crescita incontrollata delle cellule stesse



Medicina digitale L'interesse di Philips, Samsung, Hp e Intel. Intanto, la ex moglie di Sergey Brin controlla 850 mila codici genetici dei clienti

# Web Il grande business della salute via Internet

Da Apple a Google, investimenti miliardari per raccogliere e interpretare i Big data. Così verremo curati «online»

**Una volta c'erano le «app» per il fitness. Ora quei dati vengono interpretati dai medici**

DI GRETA SCLAUNICH

Contano i passi che facciamo e le calorie che consumiamo. Ma monitorano anche i battiti cardiaci e prevedono le fasi dell'ovulazione: le applicazioni per la salute sono un immenso database di informazioni per chi vuole sapere lo stato della nostra salute. E, magari, utilizzarle per la ricerca e l'analisi. Altro che *fitness*: è questa la nuova frontiera per i *big* della tecnologia, che hanno iniziato a puntare sul settore dell'assistenza sanitaria. I numeri mostrano infatti un segmento in pieno sviluppo.

## Attese

Le previsioni per il mercato delle analisi legate all'assistenza sanitaria, per esempio, confermano questa evoluzione molto rapida: a livello globale il settore «pesava» 4.430 milioni di dollari nel 2013, dovrebbe arrivare a toccare i 21.346 milioni entro il 2020 secondo le previsioni della società di analisi MarketsandMarkets. Poi ci sono gli investimenti per il settore dell'*information technology*, che per quanto riguarda l'assistenza sanitaria dovrebbero salire a 66 miliardi entro il 2020 secondo uno studio della Global Industry Analysts. L'obiettivo? Da un lato migliorare la ricerca e la gestione dei pazienti, dall'altro ridurre i costi. Le previsioni della società di analisi Juniper Research mostrano come entro il 2018 la telemedicina e il controllo da remoto dei malati potrebbero portare a risparmiare fino a 36 miliardi di dollari a livello globale. Per questo, da Google a Samsung, i colossi della tecnologia provano a muovere i primi passi nel settore.

La più veloce è stata Apple, che il mese scorso ha lanciato *ResearchKit*. La piattaforma *opensource* permette a chi ha un cellulare di offrirsi come volontario per test medici da effettuare con il telefonino in mano: ci penserà poi lo *smartphone* a trasmettere i dati agli istituti di ricerca partner dell'iniziativa. Il fior fiore degli istituti medici americani: Stanford si occupa di un progetto per mettere in relazione malattie cardiovascolari e attività fisica, un centro affiliato per la ricerca contro il cancro studierà gli effetti a lungo termine della chemioterapia. La forza del progetto sta nella possibilità di fornire,

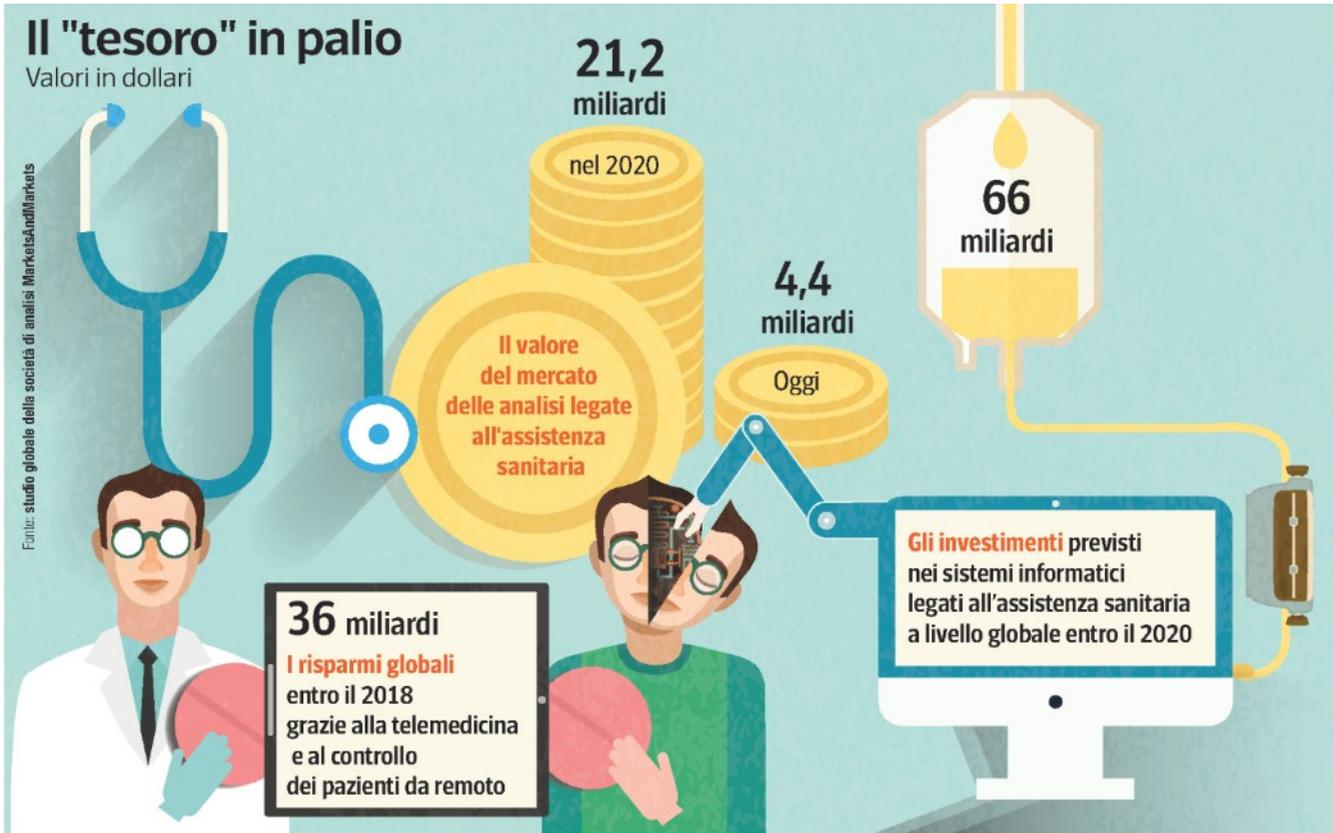
in modo semplice e veloce, grandi quantità di dati direttamente dai volontari ai centri medici. Certo, di incognite ce ne sono parecchie: i *panel* per i test medici di solito sono accuratamente selezionati mentre a *ResearchKit* può iscriversi chiunque, il metodo di cattura dei dati non avrà la stessa qualità di quello effettuato da una équipe di specialisti. E poi c'è il nodo della *privacy*. Ma la novità è piaciuta: la piattaforma ha fatto il *boom* di click subito dopo il lancio. Google, dal canto suo, non ha ancora lanciato un vero e proprio progetto sull'assistenza sanitaria. Ma ha investito in due società che invece se ne occupano. La prima, *23andMe*, è stata lanciata nel 2006 da Anne Wojcicki, ex moglie di Sergey Brin, uno dei due cofondatori di Google. Ne è ancora amministratrice delegata e la società, che aveva avuto successo per i suoi kit di test dna da 99 dollari, ora ha dalla sua un database di oltre 850 mila codici genetici in arrivo dai suoi clienti. Forte di questo bottino ha appena annunciato un cambio di passo: inizierà a sviluppare nuovi farmaci, diventando quindi anche un'azienda farmaceutica. L'altra *start-up* finanziata da Big G è Calico: fondata nel 2013, si occupa di ricerca sulle malattie legate all'anzianità e Mountain View figura nel panel dei soci fondatori.

## Dati incrociati

In passato altre aziende di It avevano già lanciato le proprie soluzioni per l'assistenza sanitaria: Hp ed Intel, per esempio, avevano costruito insieme una *tablet* per l'utilizzo medico e ospedaliero. Mentre Philips ha già inaugurato negli Usa (in Europa, invece, arriverà il prossimo anno) la *health suite digital platform* che raccoglie e integra i dati delle persone in arrivo dai dispositivi mobili, dalle analisi «tradizionali» e pure dagli oggetti connessi con Internet delle cose. Una piattaforma, insomma, che interpreta i *big data* ed è in grado di ricostruire la storia clinica dei pazienti. Ma l'arrivo di Google e Apple, con il loro carico di dispositivi e le enormi basi di utenti, potrebbe cambiare il panorama del settore in maniera radicale. Soprattutto se, come pare, nella competizione entrerà presto un terzo colosso del tech. Anche Samsung, infatti, sarebbe al lavoro sullo sviluppo di una piattaforma dedicata all'assistenza sanitaria. Secondo il *Financial Times* per ora non ci sarebbe ancora niente di definito, ma i team della sede di Palo Alto del colosso sudcoreano si stanno già muovendo sia sondando le *start-up* locali alla ricerca di progetti da finanziare sia avviando *partnership* con i centri di ricerca a stelle e strisce.

© RIPRODUZIONE RISERVATA





## I big già entrati nel settore

### Chi

### Come

Apple



Con **ResearchKit** una piattaforma open source per aiutare la ricerca scientifica: aggrega i dati sanitari in arrivo da chi la utilizza\* (dal calcolo dei passi al battito cardiaco)

Google



Con **23andme** (2006) offre kit di test di dna a 99 dollari e ha un database di informazioni genetiche di 850 mila persone. L'obiettivo: diventare azienda farmaceutica. Finanziata da Google con 100 milioni di dollari

Con **Calico** (2013) si occupa di ricerca sulle malattie legate all'anzianità. Google, uno dei soci fondatori, ha contribuito con 500 milioni di dollari

Hp / Intel



Con **il tablet ElitePad** (2013) a uso medico e ospedaliero

Philips



Con **il programma Act\*\*** (2013) un sistema di gestione a distanza e reti integrate di assistenti sanitari per monitorare malati cronici. È in fase di test in 5 Regioni europee, tra le quali la Lombardia, con fondi da Ue

\*L'iPhone diventa uno strumento di monitoraggio e diagnosi;  
 \*\*Advancing Care Coordination and Telehealth Deployment



## RISPARMI DAI FARMACI BIOSIMILARI

di NICOLA SIMONETTI

**T**ormentone biosimilari. Potrebbero far risparmiare fino al 25% della spesa ma, come è accaduto con i farmaci generici, ci si interroga se la loro capacità terapeutica sia sovrapponibile al prodotto originale biotecnologico (“farmaco di riferimento”, “farmaco originatore” o “farmaco innovatore”) il cui brevetto scaduto (dura 20 anni) consente ad altri produttori – che non hanno sostenuto i costi di ricerca iniziali – di vendere a prezzo inferiore i farmaci “biosimilari”, non uguali ma simili all’originale, simile anche per qualità, efficacia e sicurezza”. Non repliche perfette dell’originale ma, per la loro natura biologica, con qualche variabilità. Mentre i generici sono considerati identici agli originali e quindi autorizzati alla vendita con procedure semplificate, la complessità della struttura dei farmaci biologici e le metodiche di produzione diverse potrebbero determinare differenze, spesso lievi ma causa di potenziali variazioni per efficacia, immunogenicità, sicurezza, indicazioni d’uso. È necessario dimostrare che la loro interazione con la parte con l’organismo sia comparabile a quella del prodotto di riferimento. La somiglianza biologica non è stabilita solo in laboratorio, ma anche con studi clinici (non previsti per i generici classici). I farmaci biologici sono grandi molecole complesse prodotte da organismi viventi, molto sensibili alle variazioni nel processo di produzione. I generici sono, invece, molecole di piccole dimensioni prodotte mediante sintesi chimica. Prodotti biofarmaceutici come l’insulina, l’interferone, le eritropoietine ricombinanti, l’ormone della crescita, ecc sono indispensabili nella pratica clinica e spesso diventano salva-vita.

Verso i biosimilari c’è diffidenza da parte degli operatori e di molti pazienti perché non si raggiunge completa identità fra i due farmaci e per il timore che eventuale sostituzione, in corso di terapia, possa creare danno al paziente (la sostituzione, peraltro, è una realtà che si verifica, per tutti i farmaci, in media nel 30-50% dei malati

cronici).

Minor prezzo non significa minore qualità purché siano garantiti purezza e qualità delle materie prime, controlli nelle procedure di produzione, ispezioni e verifica che ogni medicinale sia prodotto secondo standard garantiti e garantisca stessa efficacia.

“Il momento registrativo dei farmaci biosimilari - dice il prof. Giovanni Lapadula, ordinario di reumatologia, università, Bari - si limita a sperimentazioni di solo 6 mesi e su numero di pazienti 10-50 volte più bassi rispetto ai farmaci originatori... non ha convinto chi dovrebbe prescrivere il farmaco e vorrebbe farlo in piena sicurezza per il paziente... se c’è un cambiamento di una parte sia pur minima della molecola, il paziente deve essere avvertito. Di fronte alla mancanza di dati sui possibili eventi avversi a lungo termine non ci si può fidare dei dati finora disponibili. Il paziente deve dare consenso informato... se otterrà dati a vantaggio dell’assunzione della terapia, la assumerà”. “Al medico mancano informazioni complete e rassicuranti sul prodotto e, qui, non può che condividere con il paziente il proprio non sapere” (Prof. Ferracuti, università, Roma).

“L’associazione malati reumatici ed altre associazioni di pazienti - dice la past presidente Antonella Celano nel “Manifesto” sui farmaci biosimilari - chiede che sia assicurato ai pazienti il diritto a ricevere i migliori trattamenti disponibili, con garanzia di efficacia, sicurezza, equità di accesso... Per noi è doveroso ottenere rassicurazioni necessarie sugli effetti-efficacia di questi farmaci... e che il medico si senta supportato a prescrivere il farmaco più appropriato secondo scienza e coscienza” e non per paura di doverne rifondere il costo esorbitante. Se l’autorità regionale sanitaria o chi per lei è in grado di assicurare questi requisiti minimi, assumendosene le responsabilità - dirette ed indirette - ben venga la recente decisione sui biosimilari.



PASSIONI E SOLITUDINI

# Malattie autoimmuni: fare attenzione al "fuoco" amico

DI ALESSANDRA GRAZIOTTIN

**M**alattie "autoimmuni": che cosa vuol dire? Per molti sono malattie misteriose: improvvisamente il nostro sistema di difesa ("immunitario") invece di difenderci attacca i nostri stessi tessuti. Dovrebbe proteggerci, eliminando i nemici: virus, batteri o protozoi. Dovrebbe riparare i danni: fisici, chimici, meccanici. Dovrebbe riconoscere le cellule che iniziano a diventare anarchiche, e quindi cancerogene, ed eliminarle. Invece ci si rivolta contro: un vero fuoco amico. "Fuoco" perché scatena un'infiammazione, un fuoco biochimico, di progressiva intensità e distruttività nei confronti di funzioni, tessuti e organi. Amico perché è proprio il nostro esercito a diventare un infido nemico. Può attaccare la tiroide ("tiroidite autoimmune") o le articolazioni, causando malattie pesanti come l'artrite reumatoide, o l'artrite psoriasica. Può attaccare la pelle, scatenando dermatiti atopiche, ma anche la psoriasi. Può attaccare l'intestino, l'organo immunocompetente più importante del nostro corpo.

Qual è il punto? Quando il nostro sistema di difesa comincia a sbagliare bersaglio, sbaglia sempre più spesso, e attacca organi molto diversi ("comorbilità") con un crescendo di sintomi e di patologie. Con gravi conseguenze per la salute che è saggio conoscere e condividere, per intercettare in tempo i problemi, prima che diventino irreversibili. In termini medici si parla di malattie infiammatorie croniche autoimmuni (Chronic Inflammatory Autoimmune Diseases, ChIAD o Immune Mediated Inflammatory Diseases, IMID): includono, tra le altre, la psoriasi, l'artrite psoriasica, l'artrite reumatoide, la rettocolite ulcerosa. Un esempio per tutti: se la donna ha avuto una tiroidite, un'artrite autoimmune, o la celiachia, bisogna subito pensare alla salute dell'ovaio. Il fuoco amico può infatti colpire l'organo principe della femminilità e della capacità procreativa: anticorpi anti-ovaio, proiettili temibilissimi, attaccano gli ovociti, le cellule riproduttive femminili e i follicoli ovarici, l'insieme di cellule che nutrono e portano a maturazione l'ovocita, producendo nel contempo i preziosi estrogeni e, dopo l'ovulazione, il progesterone. Gli ovociti e i follicoli

vengono distrutti, con un esaurimento anticipato della riserva ovarica fino alla sua scomparsa. Non ci sono più ovociti: la donna non potrà più avere figli con cellule proprie (potrà eventualmente ricorrere all'ovodonazione, scelta non semplice, nemmeno dal punto di vista emotivo, e pure costosa). Non c'è più produzione di estrogeni e progesterone: scompaiono le mestruazioni e compaiono sintomi pesantissimi. Insonnia, vampate, sudorazioni, dolori articolari aggressivi. Il verdetto "menopausa precoce" può essere tanto più drammatico quanto più giovane è la donna.

Quando allarmarsi? Dal punto di vista clinico, il primo sintomo di attenzione è la comparsa di irregolarità mestruali, con cicli che cominciano a diventare più brevi, per poi "allungarsi", fino a "saltare" una mestruazione. In caso di malattie autoimmuni, il mio consiglio è giocare d'anticipo. Quindi non aspettare l'irregolarità mestruale, ma valutare la riserva ovarica, con un semplice prelievo di sangue che dosa l'ormone antimulleriano (Anti Mullerian Hormone, AMH) e l'inibina B, prodotti dai follicoli: più i livelli sono bassi, più la riserva ovarica è in esaurimento. Completano il dato il dosaggio dell'ormone che stimola la maturazione follicolare (follicolo stimolante, FSH), e dell'estradiolo, l'estrogeno principe. L'ecografia ginecologica dovrà valutare le dimensioni e, meglio ancora, il volume delle ovaie. Se la donna è giovane, o non può ancora avere figli, in caso di ridotta riserva ovarica il salvataggio degli ovociti ("crioconservazione") aumenta la probabilità di avere figli propri in futuro, per altri dieci anni. E' giusto pensarci in tempo.

[www.alessandragraziottin.it](http://www.alessandragraziottin.it)

© riproduzione riservata



[http://www.corriere.it/salute/sportello\\_cancro/](http://www.corriere.it/salute/sportello_cancro/)

MEDICINA

## L'ictus non è uguale per tutti: codice di soccorso solo in alcune regioni

*Le Stroke Unit, dove il problema si può affrontare al meglio, sono poche e mal distribuite. Per ogni minuto senza cure idonee si perdono migliaia di neuroni*

**di Elena Meli**

350

Le Stroke Unit che sarebbero necessarie  
nel nostro Paese  
(una ogni 200 mila abitanti)

166

quelle già attive sul territorio nazionale



Fonte: Alice Italia Onlus

CdS

L'ictus non è uguale per tutti. Se colpisce, bisogna aver la "fortuna" di trovarsi nel posto giusto: in alcune città italiane la probabilità di uscirne con pochi danni è più che concreta, ma ci sono intere province dove avere un ictus è una condanna. Perché non viene applicato il *codice ictus*, per trasportare le vittime dove possano trovare le cure migliori, e perché le più vicine "unità speciali" per combattere la malattia (le *Stroke Unit*) sono distanti chilometri.

## ***Le differenze tra regioni***

Un'eterogeneità di accesso alle terapie drammatica, segnalata dall'Associazione per la lotta all'ictus cerebrale (Alice) in occasione del mese della prevenzione dell'ictus, ad aprile: in Italia servirebbero circa 350 Stroke Unit ma ne abbiamo 166, di cui 103 al nord. In una città come Napoli non ne esiste nemmeno una; nel Lazio ce ne sono 5, tutte a Roma. Con queste premesse è impossibile rispettare i tempi stretti per ridurre al minimo le conseguenze dell'ictus: per ogni minuto senza cure migliaia di neuroni muoiono e si perdono tre giorni di vita in buona salute.

«Il primo passo sarebbe estendere ovunque l'uso del codice ictus, per il momento attivo in Toscana, Lombardia, Piemonte, Veneto, Liguria e parte dell'Emilia Romagna - osserva Domenico Inzitari, responsabile della Stroke Unit all'ospedale Careggi di Firenze -. Si tratta di dare un "bollino" ai casi identificati come possibile ictus, così da far loro percorrere una corsia preferenziale per arrivare prima possibile nel reparto giusto: solo il 5% delle vittime ha necessità di assistenza cardiorespiratoria, uno dei requisiti per avere il "codice rosso" che innesca la precedenza dei soccorsi, così dove non è attivo un codice ictus si perde molto tempo prezioso e i pazienti finiscono nel pronto soccorso più vicino, non sempre attrezzato per gestire al meglio la malattia».

## ***Quanto vale ricevere cure tempestive***

«Essere trasportati in una *Stroke Unit*, come accadrebbe se ne avessimo a sufficienza e ovunque funzionasse il codice ictus, è fondamentale: chi viene ricoverato qui ha una degenza dimezzata e una riduzione del 25% della disabilità a un anno - aggiunge Paolo Binelli, presidente di Alice -. I costi per creare questi reparti sarebbero perciò ripagati in un paio d'anni, considerati i risparmi possibili».

«Nelle *Stroke Unit* il paziente è subito preso in carico da un team multidisciplinare di "super esperti" di ictus con medici, fisioterapisti, logopedisti - dice Francesca Romana Pezzella, neurologa della Stroke Unit dell'ospedale San Camillo-Forlanini di Roma -. La riabilitazione può iniziare fin dalle prime ore e questo fa la differenza per un recupero ottimale. L'estrema disomogeneità nell'accesso alle cure prosegue dopo il ricovero acuto: la riabilitazione in strutture residenziali o in ambulatorio è molto frammentata e spesso passano settimane prima che i pazienti siano presi in carico dalla struttura adatta». I centri accreditati, spesso privati, sono distribuiti a macchia di leopardo e la possibilità di accesso ai trattamenti cambia da regione a regione, con costi che non di rado ricadono sulle famiglie: se il Servizio sanitario spende 3,5-4 miliardi di euro per l'assistenza dei pazienti con ictus, le stime indicano che l'esborso dei familiari è circa quattro volte superiore. «Il percorso, dalla comparsa dei sintomi alla riabilitazione, è accidentato. Vorremmo che diventasse un'autostrada, veloce e semplice, e molto si potrebbe fare senza grossi sforzi. L'ictus è la prima causa di disabilità negli adulti ma, se potessimo mettere in pratica sempre e ovunque ciò che sappiamo funzionare, gli esiti negativi sarebbero molto inferiori e potremmo evitare una ricaduta su tre» conclude Pezzella.

# Il governo frena sulle Asl ma conferma i tagli

Il ministero della Sanità: nessun piano nazionale di riduzione della aziende sanitarie, individuare il modello spetta alle Regioni  
12,3 miliardi di risparmi dalla sanità arriveranno da nuovi contratti con i fornitori e una stretta alla spesa farmaceutica

MICHELE BOCCI

UNA riforma che può essere avviata soltanto dalle Regioni. Dietro alle parole del premier Renzi sul taglio del numero delle Asl non c'è, almeno per ora, alcun progetto del ministero della Sanità. E del resto sarebbe difficile dettare da Roma le linee di un'operazione del genere, visto che la competenza sanitaria spetta alla Regioni. Alcune di queste, comunque, si stanno muovendo per ridurre la macchina organizzativa. È il caso di quella del premier, la Toscana, che di recente ha approvato una riforma per portare le Asl da 12 a 3 (alle quali vanno aggiunte 4 aziende ospedaliere), e dell'Emilia Romagna. Già da un paio d'anni ha fuso le 4 Asl della Romagna, con effetti che non sarebbero però del tutto soddisfacenti, tanto che per ora non si parla di altre operazioni simili. La Lombardia ha in tutto ben 44 aziende, e ridurrà quelle ospedaliere, che sono 29 e dovrebbero diventare 3. Il Veneto invece ne ha 23, delle quali 21 sanitarie e 2 ospedaliere.

In Italia secondo i dati di Fiaso, la federazione delle Asl, ci sono 225 aziende (dieci anni fa erano 347): 139 sanitarie e 86 ospedaliere. Non è detto che una loro riduzione produca risparmi decisivi. I direttori generali non guadagnano tantissimo per essere manager pubblici: 140 mila euro l'anno in media. Anche tagliando il 20% delle Asl si risparmierebbero così spiccioli di stipendi, circa sei milioni-dieci milioni, tenendo conto che insieme ai direttori generali si potrebbero tagliare anche quelli amministrativi. Ma va ricordato che quasi sempre questi dirigenti sono dipendenti del servizio pubblico in aspettativa, primari o dirigenti, e quindi tornerebbero a svolgere il lavoro precedente, in qualche caso pagato meglio. Cosa diversa sono gli accorpamenti di funzioni. Ad esempio la creazioni di centrali di acquisto uniche, che permettono di strappare prezzi migliori dai fornitori, ma anche di uffici amministrativi comuni, come ad esempio quelli che gestiscono gli stipendi. In una regione come la Toscana, ha detto ieri il governatore Enrico Rossi, questi accorpamenti negli anni hanno fatto risparmiare 70 milioni.

Renzi ha anche ribadito il taglio da 2,3 miliardi alla Sanità. I risparmi, su cui c'è già l'accordo delle Regioni, riguardano varie voci della spesa. Intanto si rivedranno i contratti con i fornitori di beni e servizi alle Asl. La ricontrattazione dovrebbe far risparmiare 1,4 miliardi. Il meccanismo è simile a quello solo proposto ai tempi del premier Monti. Altri 545 milioni arriveranno dalla farmaceutica, con la realizzazione del nuovo prontuario che eliminerà medicinali vecchi e con l'abbassamento del tetto della spesa che serve a far scattare il "pay back", cioè il ripiano a carico dell'industria. Poi, tra l'altro, si lavorerà sull'appropriatezza, chiudendo reparti e cliniche convenzionate con pochi letti.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



AL TIMONE  
Beatrice Lorenzin  
è ministro della Salute

