

Grazie alla nuova pillola di TEVA Si può avere il ciclo ogni 3 mesi

■■■ Arriva finalmente anche in Italia Seasonique, il primo contraccettivo ormonale in Italia da assumere in continuo per tre mesi (comprese a base di levonorgestrel, 0.15 mg e di etinilestradiolo, 0.03mg; e compresse a base di solo etinilestradiolo in bassa concentrazione, 0.01 mg.) per prevenire gravidanze indesiderate. Si tratta di un'opzione contraccettiva in 'continuo' che contiene 84 compresse a base di levonorgestrel ed etinilestradiolo e 7 compresse a base di solo etinilestradiolo. Queste ultime sono da assumere nei sette giorni di 'interruzione' al posto del placebo e consentono alle donne di avere quattro cicli programmati in un anno e di evitare i sintomi da sospensione che possono derivare da una brusca interruzione degli ormoni. Seasonique è supportata da studi clinici estensivi e dall'esperienza sul campo. Inoltre la sua percentuale di efficacia contraccettiva è del 99% se assunta correttamente. Resta inteso che, sospesa l'assunzione, la donna può da subito rimanere incinta. I numeri parlano chiaro: sette donne su 10, una volta informate del fatto che il sanguinamento non è clinicamente rilevante in fase di assunzione di un contraccettivo ormonale, preferiscono avere un minor numero di cicli nel corso di un anno. Non a caso, un'indagine su donne che vivono negli USA, in Brasile e in Germania ha confermato, poi, che la maggior parte del campione vorrebbe limitare a quattro le mestruazioni in un anno. (E. MAR.)



Pillola dei 5 giorni dopo, assunzione più facile



09 maggio 2015

Fino ad oggi l'assunzione del medicinale ulipristal, meglio noto come pillola dei 5 giorni dopo richiedeva una prescrizione medica da rinnovare volta per volta e subordinava la prescrizione alla presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo), basato sul dosaggio dell'HCG beta.

La Gazzetta Ufficiale n. 105 dell'8 maggio 2015 pubblica la Determina AIFA 21 aprile 2015 che elimina l'obbligatorietà del test di gravidanza abrogando l'art. 3, rubricato "Vincoli del percorso di utilizzo", della Determinazione 8 novembre 2011;

Inoltre, è stato modificato il regime di fornitura, stabilendo un regime di dispensazione differenziato in base all'età delle pazienti. Più precisamente, la classificazione ai fini della fornitura del medicinale ulipristal è la seguente:

- per le pazienti di età pari o superiore a 18 anni: medicinale non soggetto a prescrizione medica, ma non da banco (SOP).
- per le pazienti di età inferiore a 18 anni: medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta (RNR)".

[[chiudi questa finestra](#)]

L'intervista Stefania Gori, oncologa

«Grazie a prevenzione e cure guariscono 6 su dieci in Italia»

«PER IL SENO LA SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DALLA DIAGNOSI È DELL'87%»

ROMA «Ma quanti sanno che ormai in Italia sei pazienti su dieci possono essere definiti guariti dal cancro? Quanti, se non hanno una donna malata in famiglia, sono a conoscenza del fatto che la sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi per tumori femminili è stata portata all'87%?». Così, commenta a caldo l'esternazione di Grillo, Stefania Gori segretario Aiom, Associazione degli oncologi medici italiani alla guida dell'Oncologia all'ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar (Verona).

Vuol dire che basterebbero questi numeri per spiegare perché bisogna continuare a invitare le donne a sottoporsi alla mammografia?

«Per noi medici e per le nostre pazienti sono dati fondamentali. Un successo raggiunto con gli screening, le terapie e le radioterapie. Ormai è chiaro: se si interviene in tempo si abbassa di molto il rischio di mortalità».

Può ricordare l'età per la mammografia?

«Dopo i 50 anni fino a 69 anni regolarmente ogni 24 mesi. A meno che non esistano situazioni particolari familiari tipo la Angelina Jolie, per capirci».

Quello del seno è il più frequente nelle donne, molte hanno paura di fare l'esame e di sapere. Un messaggio sbagliato ci potrebbe far tornare indietro?

«Queste parole fanno sostenere la paura e la paura non aiuta né noi né i pazienti. Il tumore alla mammella è la neoplasia più frequente nelle donne, rappresenta più di un quarto di tutte le diagnosi tumorali femminili. Circa 37mila diagnosi l'anno, so-

no sempre di più quelle prese al primo stadio».

Vogliamo, con due battute, spiegare in che consiste questo esame oggi al centro della polemica?

«È un esame della mammella compiuto dai radiologi in grado di identificare precocemente i tumori del seno perché consente di identificare i noduli, anche di piccole dimensioni, non percepibili al tatto».

Anche voi oncologi, però, avete denunciato un abuso di esami diagnostici, vero?

«Sì abbiamo denunciato lo spreco di risorse. Il 15% degli esami di imaging ad alto costo risulta inutile o evitabile ma questo non significa non fare gli screening nei tempi giusti».

Può quantificare la "protezione" della mammografia, quanto si riduce, cioè, la mortalità nelle donne che seguono gli esami nel modo corretto?

«Secondo vari studi che hanno analizzato i risultati di diversi gruppi di lavoro europei poi pubblicati sul Journal of medical screening la mortalità si riduce del 25% per le donne che si sottopongono al programma di prevenzione».

Questi numeri si stanno alzando o le donne che continuano a fumare compromettono i numeri?

«Se il tumore viene identificato allo stadio 0, la sopravvivenza a cinque anni nelle donne trattate è del 98%, anche se le ricadute variano tra il 9 e il 30% dei casi, a seconda della terapia effettuata. Se i linfonodi sono positivi, cioè contengono cellule tumorali, la sopravvivenza a cinque anni è del 75 per cento. Il fumo nelle donne è certamente un allarme, speriamo che venga capito».

Ancora un motivo per non evitare la mammografia?

«Ci si può salvare la vita. Non basta per vincere la paura?»

Carla Massi

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Stefania Gori

Segretario Aiom
Associazione oncologi
medici italiani



«No a mammografie» bufera su Grillo **Lorenzin: disinforma**

Stefania Piras

«Veronesi pubblicizza le mammografie, ripete di continuo alle donne di farle. Probabilmente parla così per avere sovvenzioni per il suo istituto». Il nuovo nemico di Beppe Grillo è l'ex ministro e oncologo Umberto Veronesi. Ecco l'ultima incursione spericolata del leader M5S: mammografia uguale finanziamenti a Veronesi. L'accostamento era già emerso l'altro giorno in un'intervista ma ieri il leader del M5S ha ribadito il concetto.

A pag. 7
Massi a pag. 7

Tumori, bufera su Grillo **Lorenzin: «Disinforma»**

Il capo M5S attacca Veronesi: consiglia ▶ Dura replica del ministro: «Sconcertante
mammografie solo per guadagnare soldi e pericolosissimo, superati tutti i limiti»

LA POLEMICA

ASSISI «Veronesi pubblicizza le mammografie, ripete di continuo alle donne di farle. Probabilmente Veronesi parla così per avere sovvenzioni per il suo istituto». Il nuovo nemico di Beppe Grillo è l'ex ministro e oncologo Umberto Veronesi. Ecco l'ultima incursione spericolata del leader M5S: mammografia uguale finanziamenti a Veronesi. L'accostamento era già emerso l'altro giorno durante un'intervista ma non contento il leader del M5S, ieri a margine della marcia Perugia-Assisi dedicata al reddito di cittadinanza, ha ribadito il concetto: «Dicono che bisogna fare una mammografia ogni due anni -ha ripetuto Grillo- e le donne la fanno perché si informano male, leggono "Donna Letizia", del resto la differenza di mortalità tra chi la fa e chi non si sottopone alla mammografia ogni due anni è di due su mille. Certo è qualcosa, ma comunque pochissimo».

PROTESTE SUL WEB

Un messaggio che ha provocato

l'immediata reazione sui social con post fotocopia: «Caro Beppe la mammografia mi ha salvato la vita». Gelo anche dall'Associazione nazionale donne operate al seno che appoggia senza se e senza ma lo screening. Ed è arrivata pure la replica a strettissimo giro del **ministro della Salute** Beatrice Lorenzin che ha liquidato le dichiarazioni di Grillo come pura disinformazione: «La propaganda politica ha un limite invalicabile, la salute delle persone. Sull'oncologia tutti i dati, e l'evidenza scientifica, ci dicono che l'arma più efficace, talvolta l'unica, per sconfiggere il cancro è la prevenzione. Tra questi il tumore alla mammella, che le donne possono sconfiggere proprio grazie alle mammografie. La mortalità delle donne per tumore al seno è nettamente più bassa in quelle zone dove i piani di screening e le mammografie coinvolgono una percentuale maggiore di donne. Spero che nessuna donna si faccia scoraggiare da tali dichiarazioni».

CASO EPATITE C

Sempre da Assisi Grillo ha chiesto

trasparenza sulle norme che regolano i rapporti con l'industria farmaceutica: «Ci vogliono leggi chiare e trasparenti come in Usa. Ci vuole trasparenza per sapere chi finanzia cosa», ha detto. Ed è poi intervenuto sul costo dei farmaci, come quelli innovativi contro l'epatite C. «Costano troppo, bisogna costringere l'industria farmaceutica a fare dei costi più bassi», ha detto ancora. «L'America - è stata la risposta del ministro - non è certo un esempio sulla spesa farmaceutica. Sui farmaci innovativi e quindi costosi come quello per l'epatite C abbiamo spuntato il prezzo migliore in assoluto, mentre in America persino il Senato e il Congresso hanno voluto



indagare sul costo di questa terapia». Per **Lorenzin** «perfino Grillo dovrebbe sapere che l'Italia è il Paese dell'occidente europeo che riesce ad averli ai prezzi più bassi». In Europa «abbiamo negoziato per primi 5 farmaci per l'Epatite C, istituito e difeso un fondo apposito per tutte le terapie innovative», ha aggiunto. «Lo abbiamo fatto - ha concluso il ministro - consapevoli che il tema degli innovativi è una sfida mondiale per la sostenibilità dei sistemi sanitari, specie di quelli come il sistema italiano che tali farmaci li somministra gratuitamente, e che stiamo affrontando tra i primi in Europa».

L'EVENTO M5S

Una bufera che alla fine ha parzialmente oscurato la giornata di marcia grillina, la Perugia-Assisi, unico evento della campagna elettorale dei 5 stelle voluto anche per rilanciare il movimento che sull'ultima partita dell'Italicum si è confuso, snaturandosi, con le varie opposizioni. «Beppe come San Francesco», questa la trovata mediatica ed emotiva che campeggiava sulle t-shirt gialle con un sole rosso in mezzo, e sullo sfondo il profilo di un fraticello, con le sembianze di Grillo, seguito da un lupo e due uccellini. Un ritorno alle origini, insomma, fra cultura del sospetto e cartelli molto prosaici: da «Je suis Beppe Grillo» a «il reddito di cittadinanza lo danno in tutta Europa».

C'era Davide Casaleggio che ha scortato il padre Gianroberto, insieme hanno fatto un pezzo di marcia e poi hanno abbandonato. L'altro ieri, a Cosenza, anche Roberto Speranza, a capo della sinistra Pd che fa riferimento ad Area Reformista, ha lanciato la proposta di un sussidio universale. Il ministro del Lavoro Poletti è intervenuto via Skype e ha già inquadrato il tema: «Il reddito minimo è una misura che deve essere discussa perché è uno strumento di contrasto alla povertà». Costo del provvedimento a regime: 7 miliardi l'anno, decisamente meno rispetto alla proposta del M5S che prevede invece una maxi spesa di 16 miliardi e 300 milioni di euro solo per il primo anno.

Stefania Piras

© RIPRODUZIONE RISERVATA

La malattia



IL CANCRO AL SENO

È una patologia dovuta alla **moltiplicazione incontrollata** di alcune cellule della **ghiandola mammaria** che si trasformano in **cellule maligne**



COME SI CURA

chirurgia
chemioterapia
radioterapia
terapia ormonale
terapie biologiche



I FATTORI DI RISCHIO

età
predisposizione genetica e familiarità
alti livelli di **estrogeni**
alterazioni del seno come **cisti e fibroadenomi**
obesità
fumo
ambientali, quali l'esposizione a dosi elevate di **sostanze chimiche e radiazioni**



IN ITALIA

100 nuovi casi al giorno
colpisce **una donna su 10**
se identificato al 1° stadio senza linfonodi coinvolti la **sopravvivenza a 5 anni** nelle donne trattate è del **98%**

rappresenta il **20-25%** di tutti i tumori femminili



ANSA centimetri

10 MAGGIO 2015

Beppe Grillo contro Umberto Veronesi: "Va sempre in tv a pubblicizzare mammografie. Ha sovvenzioni?". E sui farmaci anti epatite C: "Troppo cari, costringere industria ad abbassarli". Lorenzin: "Solo disinformazione"

Botta e risposta tra il leader dei 5 Stelle e il ministro della Salute sulle affermazioni di Grillo ieri durante la marcia di Assisi per il reddito di cittadinanza. Il ministro: "Propaganda politica ha un limite invalicabile, la salute delle persone". In serata le precisazioni di Grillo: "Non penso mammografia sia inutile, ce l'avevo con la cattiva informazione". IL VIDEO DA IL FATTO QUOTIDIANO

Ieri ad Assisi la marcia dei 5 Stelle per il reddito di cittadinanza. Ma l'attenzione dei media si è incentrata su alcune dichiarazioni del leader del movimento **Beppe Grillo** che ha preso di mira l'oncologo ed ex ministro della sanità **Umberto Veronesi**. "È il sistema che non va. Veronesi - ha detto Grillo - ad esempio, pubblicizza le mammografie, ripete di continuo alle donne di farle. Probabilmente Veronesi parla così per avere sovvenzioni per il suo istituto. Dicono che bisogna fare una mammografia ogni due anni e le donne la fanno perché si informano male, leggono Donna Letizia, del resto la differenza di mortalità tra chi la fa e chi non si sottopone alla mammografia ogni due anni è di due su mille. Certo è qualcosa, ma comunque pochissimo".

"Questa - ha sottolineato il leader 5 Stelle - è politica vera, io non sono un alieno. I farmaci per l'epatite C, per esempio, sappiamo tutti che costano troppo. Devi costringere l'industria farmaceutica a fare dei costi più bassi. E ci vogliono leggi chiare e trasparenti come negli Stati Uniti. E ci vuole trasparenza per sapere chi finanzia cosa".

Nel pomeriggio di ieri il ministro Beatrice Lorenzin è intervenuta con una nota molto dura dove

sottolinea che, "La propaganda politica ha un limite invalicabile, la salute delle persone. Le dichiarazioni di Grillo sarebbero solo sconcertanti, se non toccassero un tema tanto delicato come quello del cancro, che non ammette leggerezze, specie da un leader politico".

"Le sue dichiarazioni – prosegue Lorenzin - sono un concentrato di pericolosissima disinformazione. Sull'oncologia tutti i dati, e l'evidenza scientifica, ci dicono che l'arma più efficace, talvolta l'unica, per sconfiggere il cancro è la prevenzione. Tra questi il tumore alla mammella, che le donne possono sconfiggere proprio grazie alle mammografie e ai controlli da protocollo. Questo è uno dei casi in cui i dati parlano in modo chiaro, tanto che la mortalità delle donne per tumore al seno è nettamente più bassa in quelle zone dove i piani di screening e le mammografie coinvolgono una percentuale maggiore di donne. Spero che nessuna donna si faccia scoraggiare da tali dichiarazioni, perché basta un gesto a salvarci la vita, come testimoniano le migliaia di donne operate e guarite che si daranno appuntamento a Roma al [Circo Massimo nei prossimi giorni](#)".

"Sul costo dei farmaci perfino Grillo – aggiunge il ministro - dovrebbe sapere che l'Italia è il Paese dell'occidente europeo che riesce ad averli ai prezzi più bassi. E l'America non è certo un esempio sulla spesa farmaceutica. Sui farmaci innovativi e quindi costosi come quello per l'Epatite C abbiamo spuntato il prezzo migliore in assoluto, mentre in America persino il Senato e il Congresso hanno voluto indagare sul costo di questa terapia. Abbiamo negoziato per primi in Europa 5 farmaci per l'Epatite C, istituito e difeso un fondo apposito per tutte le terapie innovative e perché di Epatite C si muore e noi vogliamo salvare la vita ai malati italiani. Lo abbiamo fatto consapevoli che il tema degli innovativi è una sfida mondiale per la sostenibilità dei sistemi sanitari, specie di quelli come il sistema italiano che tali farmaci li somministra gratuitamente, e che stiamo affrontando tra i primi in Europa".

E in serata arriva anche una precisazione dello stesso Grillo alle sue affermazioni: "Non penso che la mammografia non sia utile o necessaria. Anzi penso che sia utilissima. Ce l'avevo con la cattiva informazione che fa credere che facendo questo esame non venga il tumore. Credo che le donne si debbano informare perché a volte ci sono dei falsi negativi o dei falsi positivi che possono allarmare inutilmente".

E nella polemica entra anche il premier **Matteo Renzi** che ha ri-twiittato il twitter del ministro Lorenzin, intitolato "Donne non ascoltate Beppe Grillo"



Beatrice Lorenzin
@bealorenzin

Segui

Donne non ascoltate Beppe Grillo. La [#mammografia](#) ci salva la vita. Troppe sono morte per non aver fatto controlli!

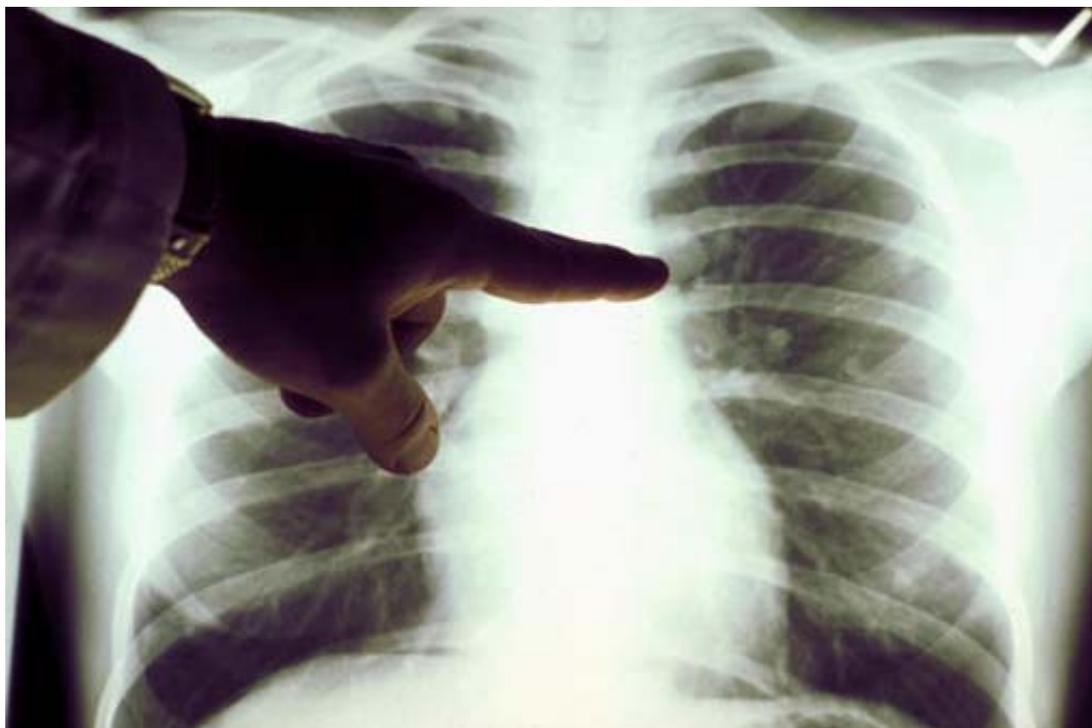
tinyurl.com/msw28c6

7:15 PM - 9 Maggio 2015

1.552

1.111

Ca al polmone ALK-positivo, brigatinib attivo contro le metastasi cerebrali



09 maggio 2015

Brigatinib, un inibitore tirosin chinasi di ALK sperimentale, sviluppato da Ariad Pharmaceuticals, ha dimostrato una significativa attività antitumorale intracranica nei pazienti affetti da un tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK-positivo e con metastasi cerebrali in uno studio preliminare presentato di recente alla European Lung Cancer Conference, a Ginevra.

Lo studio è un'analisi post-hoc su 49 pazienti affetti da NSCLC che già avevano metastasi cerebrali al basale. L'analisi ha evidenziato che il trattamento con brigatinib ha portato a un controllo della malattia intracranica nell'87% dei pazienti con metastasi cerebrali misurabili e anche nell'87% di quelli con metastasi cerebrali non misurabili. La risposta intracranica è stata osservata nel 53% dei pazienti con metastasi cerebrali misurabili e nel 30% di quelli con lesioni non misurabili.

Dopo il trattamento, 45 pazienti hanno raggiunto una sopravvivenza libera da progressione (PFS) intracranica mediana di 22,3 mesi, con una durata mediana della risposta intracranica di 18,9 mesi.

Gli eventi avversi sono stati lievi o moderati e sono stati rappresentati da nausea in 29 pazienti (il 59%), diarrea in 28 (il 57%) e stanchezza in 24 (il 49%).

Giorgio V. Scagliotti, dell'Università degli Studi di Torino, invitato a discutere i risultati dello studio in occasione della conferenza, ha descritto lo sviluppo clinico degli inibitori di ALK come "incredibile", anche alla luce del breve lasso di tempo. Gli inibitori di ALK di seconda generazione sono caratterizzati da un'alta percentuale di risposta e di penetrazione nel sistema nervoso centrale, con un'elevata efficacia contro le metastasi cerebrali non trattate e già trattate.

Nel 2014, brigatinib ha ricevuto dalla Food and Drug Administration lo status di 'breakthrough therapy' per il trattamento dei pazienti con NSCLC metastatico ALK-positivo, resistenti a crizotinib. La designazione si è basata sui risultati dello studio di fase I/II in corso, in cui si è visto che brigatinib ha attività antitumorale nei pazienti con NSCLC ALK-positivi, compresi quelli con metastasi cerebrali attive.

Il 90% dei soggetti valutati nell'analisi erano stati trattati in precedenza con crizotinib, che è lo standard di cura in questa popolazione di pazienti. Come trattamento di prima linea, crizotinib ha dimostrato di migliorare la PFS e la percentuale di risposta obiettiva rispetto alla chemioterapia standard nei pazienti con NSCLC avanzato ALK-positivo. Tuttavia, nei pazienti con NSCLC ALK-positivi che sono resistenti a crizotinib la progressione della malattia nel sistema nervoso centrale è frequente.

I pazienti valutati nell'analisi post hoc facevano parte del campione di uno studio multicentrico più ampio di fase I/II a singolo braccio, su pazienti con neoplasie avanzate, tra cui anche l'NSCLC ALK-positivo. Il campione comprendeva 137 pazienti, 79 dei quali avevano un NSCLC ALK-positivo e 71 erano già stati trattati in precedenza con crizotinib.

Tutti i partecipanti sono stati trattati con brigatinib a dosaggi giornalieri compresi tra 30 a 300 mg e sono stati suddivisi in tre coorti trattate con 90 mg, da 90 a 180 mg (escalation dopo 7 giorni) o 180 mg di brigatinib.

Dei 14 pazienti trattati con brigatinib 90 mg, nessuno ha avuto una risposta completa, 11 (il 79%) hanno avuto una risposta parziale e uno (il 7%) ha ottenuto una stabilizzazione della malattia, mentre nessun paziente ha mostrato progressione della malattia.

Nei 26 pazienti trattati con brigatinib da 90 a 180 mg, tre (il 12%) hanno mostrato una risposta completa, 18 (il 69%) una risposta parziale e due (l'8%) una stabilizzazione della malattia, mentre un paziente ha mostrato progressione della malattia.

Infine, nei 25 pazienti trattati con brigatinib 180 mg, due (l'8%) hanno avuto una risposta completa, 15 (il 60%) una risposta parziale e tre (il 12%) una stabilizzazione della malattia, che è, invece, progredita in cinque pazienti.

La PFS mediana nei pazienti trattati con la dose più bassa dell'inibitore è stata di 12,9 mesi, mentre non è stata raggiunta nella coorte trattata con una dose da 90 a 180 mg e nei pazienti trattati con 180 mg è stata di 11,1 mesi.

Dei pazienti con NSCLC ALK-positivi, 46 mostravano alla risonanza magnetica basale metastasi cerebrali misurabili (definite come lesioni aventi un diametro di almeno 10 mm).

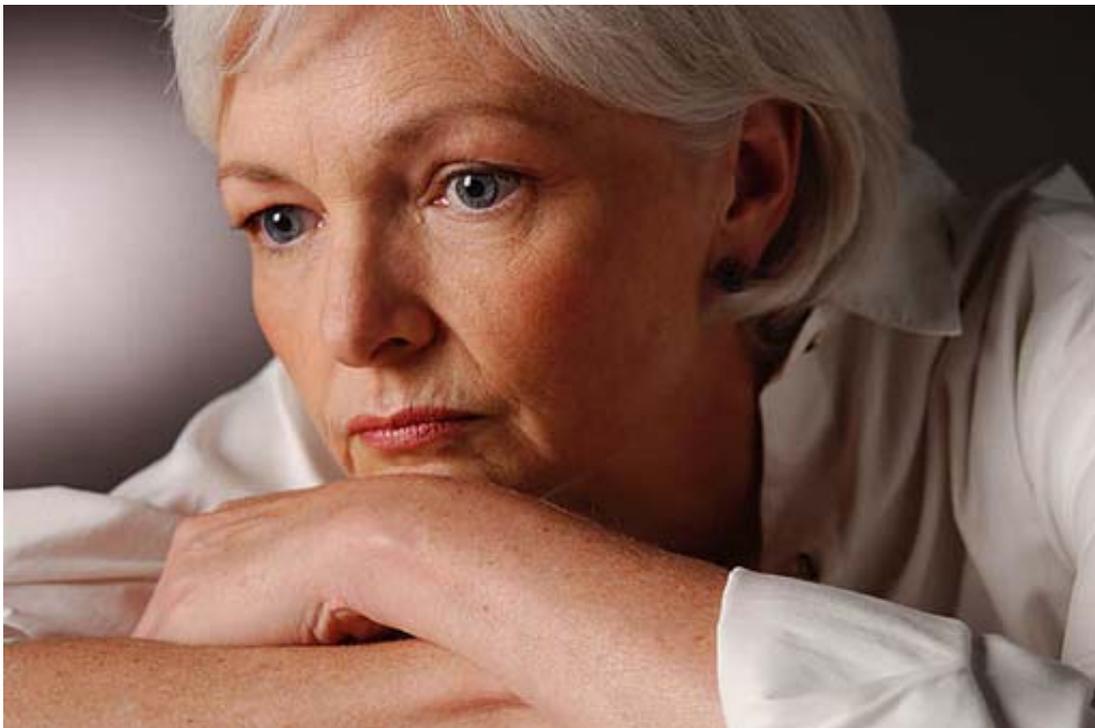
Sulla base dei risultati di questo studio e dell'analisi post hoc, è stato avviato un altro studio di fase II, chiamato ALTA, in cui si sta valutando brigatinib in pazienti con NSCLC ALK-positivi e con metastasi cerebrali. Si tratta di uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e in aperto, in cui si stanno valutando efficacia e sicurezza di due diversi schemi posologici di brigatinib nei pazienti con NSCLC ALK-positivo, localmente avanzato o metastatico, già trattati in precedenza con crizotinib. Brigatinib sarà somministrato alla dose di 90 mg al giorno, continuativamente in un ciclo di 28 giorni oppure alla dose di 90 mg al giorno per 7 giorni e successivamente alla dose di 180 mg al giorno.

D. Kerstein, et al. Evaluation of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor brigatinib [AP26113] in patients (Pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases. European Lung Cancer Conference 2015; abstract LBA4.

R. Rosell, et al. Phase I/II study of AP26113 in patients (Pts) with advanced malignancies, including anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis of safety and efficacy at selected phase 2 doses. European Lung Cancer Conference 2015; abstract 990.

[[chiudi questa finestra](#)]

Ca ovarico, mutazioni di BRCA possibili marker di risposta a rucaparib



09 maggio 2015

Le donne con tumori ovarici portatori di mutazioni di BRCA o con un profilo genomico simile hanno maggiori probabilità di beneficiare di rucaparib, un nuovo inibitore della poli-(ADP-ribosio)-polimerasi (PARP) sperimentale. A suggerirlo sono i risultati intermedi dello studio di fase II ARIEL2, presentati in occasione del convegno annuale della Society of Gynecologic Oncology.

In questo lavoro, i ricercatori hanno valutato l'attività di rucaparib in pazienti con un carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, di grado elevato, sensibile al platino e recidivante.

Inoltre, hanno testato un biomarker del deficit di ricombinazione omologa, che conferisce sensibilità agli inibitori di PARP ed è presente comunemente nei tumori con BRCA mutato.

Il team, guidato da Elizabeth Swisher, a capo del programma di prevenzione del cancro al seno e alle ovaie del Seattle Cancer Care Alliance e docente della Washington University di Seattle, ha determinato il profilo genetico dei tumori mediante il sequenziamento di nuova generazione, che permette di rilevare la perdita di eterozigosi causata dal deficit di ricombinazione omologa, dovuto sia specificamente a una mutazione di BRCA sia ad altre aberrazioni molecolari che danno ai tumori un profilo genomico simile.

I risultati delle prime 121 pazienti valutabili hanno mostrato che il 25% aveva tumori con mutazioni di BRCA e il 42% tumori senza tale mutazione, ma comunque con un profilo genomico simile, mentre il 33% aveva tumori negativi per il biomarker.

La percentuale di risposta al trattamento con rucaparib secondo i criteri RECIST è risultata complessivamente del 43% tra le 61 pazienti valutabili, ma ha mostrato variazioni significative a seconda dello stato del biomarker del deficit di ricombinazione omologa. Infatti, è risultata del 65% nel gruppo che aveva tumori con BRCA mutato, 40% in quelle con un profilo genomico simile e solo dell'8% in quelle con tumori negativi per il biomarker ($P < 0,001$).

Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento sono stati nausea, stanchezza e un innalzamento transitorio dei valori di funzionalità epatica, ma nessuna delle partecipanti ha interrotto il trattamento a causa di qualche tossicità.

"Rucaparib è attivo e ben tollerato nel carcinoma ovarico di alto grado" ha concluso la Swisher.

"Un'analisi genomica approfondita del tumore basata su una tecnica di sequenziamento di nuova generazione permette di identificare in modo prospettico le pazienti con un carcinoma ovarico che possono rispondere a rucaparib e di identificare sia le mutazioni rilevanti di BRCA sia un profilo genomico simile" ha detto l'oncologa, aggiungendo che quest'ultimo potrebbe avere un'utilità anche in altri tipi di tumori oltre al carcinoma ovarico.

L'autrice ha anche riferito che lo studio ARIEL2 è stato di recente ampliato in modo da diventare un trial registrativo per il trattamento delle pazienti con un tumore ovarico già trattate senza successo con tre terapie precedenti, indipendentemente dallo stato delle mutazioni di BRCA, e sta tuttora arruolando partecipanti.

I ricercatori del programma ARIEL stanno perfezionando il biomarker del deficit di ricombinazione omologa, valutando diversi cutoff per vedere di definire ancora meglio i casi con un profilo genomico simile a quello dei casi con BRCA mutato, ha detto poi la Swisher. "Questo biomarker sarà testato prospetticamente nello studio ARIEL3, un trial di fase III, randomizzato e controllato con placebo su donne con tumore ovarico recidivato e platino sensibile, trattate col farmaco come terapia di mantenimento" ha anticipato l'oncologa.

[[chiudi questa finestra](#)]

Test BRCA : l'arma più efficace per combattere e prevenire il tumore ovarico



09 maggio 2015

L'annuncio dato dall'attrice Angelina Jolie di essersi sottoposta all'asportazione delle ovaie e delle tube, perché portatrice di una mutazione ereditaria dei geni BRCA che le aumentava di oltre l'80% il rischio di contrarre un tumore ovarico, ha acceso un ampio dibattito internazionale sul rischio genetico ereditario e sulle nuove tecniche di prevenzione e cura di questo carcinoma che è il più mortale dei tumori femminili con il 45% di sopravvivenza a 5 anni contro l'89% del tumore al seno. E questo tasso medio di mortalità a 5 anni sale vertiginosamente al 75% quando il tumore ovarico origina da una mutazione dei geni BRCA.

Ma, secondo una recente indagine Doxapharma/Acto onlus, il 62% delle donne italiane non sa che la predisposizione genetica ereditaria è uno dei principali fattori di rischio del tumore ovarico perché i medici non ne parlano abbastanza (solo il 24% delle donne riceve informazioni specifiche) e il 72% non conosce i test genetici BRCA che, permettendo di individuare la predisposizione ereditaria, sono destinati a svolgere un ruolo cruciale sia nelle strategie di cura delle pazienti BRCA mutate che di riduzione del rischio nelle donne sane.

Di tutto questo si è parlato nell'incontro "Tumore ovarico: nella genetica il futuro della cura e della prevenzione" organizzato da Acto onlus presso l'Istituto di ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano in occasione della 3a Giornata Mondiale sul Tumore Ovarico.

All'incontro, promosso con il contributo incondizionato di Astra Zeneca e con il supporto tecnico di CP Service e Digiscan, hanno partecipato accanto al presidente di Acto onlus Nicoletta Cerana, i ricercatori del Mario Negri Maurizio D'Incalci e Sergio Marchini, gli oncologi Nicoletta Colombo e Fedro Peccatori (IEO Milano), Francesco Raspagliesi (INTMilano), Angelo Paradiso (INTBari) e la genetista Siranoush Manoukian (INTMilano).

"Il tumore ovarico è la neoplasia ginecologica a peggior prognosi nel mondo occidentale. In Italia ogni anno vengono diagnosticati circa 6000 nuovi casi con previsioni di sopravvivenza a 5 anni decisamente molto basse. Ma oggi siamo all'alba di una nuova era in cui, grazie alla genetica, si prospettano nuove opportunità di cura e di prevenzione che tutte le donne, soprattutto quelle maggiormente a rischio, devono conoscere – ha affermato Nicoletta Cerana, presidente di Acto onlus, aprendo l'incontro.

L'importanza prognostica e terapeutica dei test BRCA

“Tra le pazienti con carcinoma ovarico la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 è più frequente di quanto non si pensasse” – ha dichiarato Nicoletta Colombo. Il 14% di tutte le pazienti con tumore ovarico sono portatrici di mutazione germinale BRCA1/2; la prevalenza di mutazione sale al 17-20% nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso e al 25% nel tipo sieroso di alto grado “Rilevare con il test genetico la presenza di queste mutazioni ha grande importanza prognostica e terapeutica perché sappiamo che i tumori ovarici associati a mutazione BRCA hanno una prognosi più favorevole in quanto rispondono meglio alla chemioterapia - ha proseguito Nicoletta Colombo - Si stanno anche aprendo nuove frontiere terapeutiche offerte dai farmaci inibitori di Parp il cui meccanismo d'azione si è rivelato particolarmente efficace nelle pazienti BRCA mutate”.

Come noto, gli inibitori di Parp rendono inefficaci i meccanismi di riparo delle cellule tumorali e ne favoriscono la morte. Attualmente sono in via di sperimentazione diversi inibitori di Parp alcuni dei quali, approvati a livello europeo, saranno presto disponibili in Italia.

L'importanza del test BRCA nella chirurgia del tumore ovarico

Oggi per il carcinoma ovarico non esistono ancora strumenti di diagnosi precoce o di screening (come la mammografia per il tumore del seno e il pap test per il tumore dell'utero). Per le donne con aumentato rischio di carcinoma ovarico BRCA associato, la principale forma di prevenzione è la chirurgia profilattica, cioè l'asportazione delle tube e delle ovaie.

Argomento spinoso su cui è intervenuto Francesco Raspagliesi affermando che “ Recenti studi hanno confermato che l'asportazione delle tube e delle ovaie nelle donne con mutazione BRCA1/2 riduce il rischio di tumore ovaio/tube e peritoneo dell'80% e diminuisce del 70% la mortalità globale. La comunità scientifica è pertanto concorde nel ritenere che una donna con mutazione BRCA dovrebbe prendere in seria considerazione l'ovariectomia profilattica di solito effettuata al termine della vita procreativa.”

Decisione non facile da prendere sia perché la demolizione chirurgica non riduce a zero il rischio sia perché è una risposta aggressiva a un problema indotto da una piccola mutazione genica. “Per questo – ha affermato Raspagliesi - è fondamentale che in questo delicato processo la donna sia guidata e sostenuta nella valutazione di tutti gli aspetti clinici, e non, correlati a questa scelta”.

Alle donne a rischio genetico di tumore ovarico ma non candidate alla chirurgia profilattica “viene innanzitutto raccomandato l'esecuzione annuale di una US Transvaginale e la valutazione periodica del biomarcatore tumorale CA125. – ha detto nel suo intervento Angelo Paradiso. “I risultati di due importanti studi ancora in corso (UK TOOCS Phase II e GOG-0199) verificheranno definitivamente l'efficacia di questo tipo di screening specificatamente nei soggetti BRCA1/2 mutati come valida alternativa alla chirurgia”.

Ruolo della consulenza oncogenetica

In questo processo svolge un ruolo importante la consulenza oncogenetica che deve essere considerata un complesso percorso in cui le eventuali scelte di tipo preventivo/diagnostico devono tener conto di varie problematiche (rischio genetico, fattori riproduttivi, efficacia delle varie opzioni chirurgiche, vita relazionale della donna). “La coscienza del rischio genetico – afferma Paradiso - ha spesso correlati emotivi, dinamici e relazionali specifici che possono richiedere specifiche azioni di accompagnamento e supporto psicologico”.

Un enorme passo avanti per il trattamento dei tumori femminili

La concreta possibilità di sequenziare l'intero genoma umano e lo sviluppo di raffinati strumenti di indagine genetica hanno aperto scenari fino a pochi anni fa impensabili per la prognosi e la diagnosi del tumore ovarico. “La possibilità di identificare con un semplice prelievo di sangue la presenza di mutazioni nei geni BRCA1/2 e quindi la presenza di un aumentato rischio di tumore al seno o all'ovaio, oppure decidere se usare o meno farmaci specifici nelle pazienti con tale mutazione rappresentano un enorme passo avanti per la terapia e la diagnosi di queste malattie”. – ha affermato Sergio Marchini, sottolineando comunque come lo studio delle mutazioni sia ancora all'inizio e ci siano molti punti che aspettano una risposta.

[[chiudi questa finestra](#)]

Tumore della prostata, rimozione linfociti B migliora trattamento con oxaliplatino



09 maggio 2015

In un recente studio intitolato “Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy” i ricercatori dell’Università della California San Diego (UCSD) hanno scoperto che i linfociti B modulano la risposta del tumore prostatico alla immuno-chemioterapia e sono responsabili dell’acquisizione della resistenza al trattamento. Gli studiosi hanno dimostrato che la rimozione dei linfociti B aumenta la sensibilità del tumore prostatico al trattamento con oxaliplatino, un agente efficace nel trattamento del tumore avanzato della prostata. Lo studio è stato pubblicato online il 29 aprile su Nature.

Il tumore avanzato o metastatico della prostata è particolarmente difficile da curare per i fenomeni di resistenza che le cellule tumorali acquisiscono alla chemioterapia classica, al trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari e all’immunoterapia. Uno di questi meccanismi di resistenza immunitaria potrebbe essere attribuito alle cellule B in quanto responsabili di inibire e prevenire l’attivazione di alcuni processi del sistema immunitario, per esempio la stimolazione dei linfociti C citotossici (CTLs), con cui l’organismo combatte la proliferazione tumorale.

Nello specifico, gli autori dello studio hanno esaminato il ruolo dei linfociti B nel fenomeno di resistenza osservato nel trattamento del tumore avanzato della prostata con oxaliplatino, un farmaco efficace che agisce stimolando il sistema immunitario a produrre cellule in grado di uccidere le cellule tumorali.

Il gruppo di ricercatori ha utilizzato tre modelli murini di tumore avanzato o metastatico della prostata, refrattari al trattamento con oxaliplatino, e scoperto che l’inibizione e, a maggior ragione, la rimozione – genetica o farmacologica – dei linfociti B aumenta la sensibilità del tumore al trattamento con il farmaco in modo dipendente dalla dose.

La sensibilità al trattamento con oxaliplatino dipende dall’integrità e dall’efficacia della stimolazione del comparto di linfociti C citotossici. Infatti, la deplezione dei linfociti B aumenta l’attivazione dei CTLs e il loro reclutamento in sede di tumore. Analogamente, le stesse osservazioni valgono se basse dosi di oxaliplatino sono somministrate in combinazione a un inibitore di checkpoint immunitario, l’anti-PD-L1.

Il comparto di cellule B responsabile della sensibilità al trattamento è rappresentato da plasmociti che esprimono gli antigeni IgA, interleuchina-10 (IL-10) e il ligando del recettore PD-1. L'eliminazione di queste cellule, che si infiltrano nel tumore prostatico resistente alla terapia, consente l'eradicazione totale dei tumori trattati con oxaliplatino attraverso l'attivazione dei linfociti C citotossici.

Gli autori commentano "L'eliminazione o l'inibizione dei plasmociti IgA+ potrebbe rappresentare una strategia immunoterapeutica di successo nel trattamento del tumore prostatico in stadio avanzato o metastatico, in combinazione alla terapia con farmaci come oxaliplatino".

"Questo tipo di terapia potrebbe essere adottata per il trattamento di altri tipi di tumore che non rispondono agli inibitori di checkpoint immunitari, come per esempio i pazienti con tumore della vescica e melanoma cutaneo la cui risposta alla somministrazione di inibitori anti-PD-1 o anti-PD-L1 è solo del 35%", concludono i ricercatori.

Maddalena Donzelli

Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy. Shalpour S1, Font-Burgada J1, Di Caro G1, Zhong Z1, Sanchez-Lopez E1, Dhar D1, Willimsky G2, Ammirante M1, Strasner A1, Hansel DE3, Jamieson C4, Kane CJ4, Klatte T5, Birner P6, Kenner L7, Karin M1. Nature. 2015 Apr 29. doi: 10.1038/nature14395.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

SALUTE

Malattie infettive

LA VACCINAZIONE CONTRO IL PAPILLOMAVIRUS SERVE ANCHE AI RAGAZZINI?



Risponde

Luciano Mariani
Responsabile
Unità di Hpv
Ist. Nazionale
Tumori Regina
Elena, Roma

Ho bisogno di chiarimenti sul rapporto tra Papillomavirus e malattie maschili. In rete si legge di tutto: che il virus Hpv causa le verruche genitali e il cancro anche nei maschi (oltre che quello dell'utero nelle femmine), che può essere trasmesso con un rapporto sessuale anche solo orale, che bisognerebbe vaccinare anche i bambini sotto i 12 anni e non solo le ragazzine. Dove sta la verità?

L'infezione da Hpv è la più diffusa tra quelle sessualmente trasmesse (soltanto negli Usa colpisce oltre 79 milioni di persone tra donne e uomini) ed è logico attendersi anche nel maschio la presenza di patologie legate a questo virus. Se è vero che l'interesse della comunità scientifica si è inizialmente focalizzato sulle conseguenze femminili dell'Hpv (cancro del collo dell'utero, vagina, vulva, ano e condilomi genitali) è altrettanto vero che nell'ultimo decennio abbiamo accertato che il Papillomavirus è responsabile nel sesso maschile del cancro dell'ano (nell'80% dei casi), del pene (nel 50% dei casi), di una quota rilevante (circa 30%) di tumori dell'orofaringe e, analogamente alla popolazione femminile, di condilomi anogenitali. Se il cancro del pene alle nostre latitudini è certamente poco frequente (circa 130 nuovi casi diagnosticati ogni anno in Italia), è più rilevante l'impatto socio-sanitario del cancro dell'ano (circa 300 nei ma-

schi e 500 nelle femmine). Quest'ultimo, seppure ancora raro, è in continuo aumento, specie in relazione a comportamenti sessuali a rischio, ed è per lo più associato al più aggressivo dei genotipi virali, l'Hpv-16.

Il tumore dell'orofaringe, da sempre soprattutto a carico del sesso maschile e tradizionalmente associato a fumo e alcol, è ora sempre più causato dall'Hpv (soprattutto Hpv-16) ed è in crescita in tutto il mondo (1700 diagnosi annuali fra gli italiani e 350 fra le italiane).

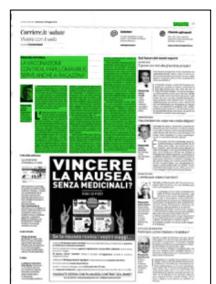
Negli uomini l'Hpv agisce diversamente rispetto a quanto accade nelle donne: i maschi sono costantemente esposti all'infezione a tutte le età e sono quindi considerati un «serbatoio» permanente del virus. Nella donna la positività all'Hpv è in funzione dell'età: alta nella adolescenza-età giovane, poi dai 30 anni in avanti declina costantemente (anche se non si azzerà mai).

Sulle modalità di trasmissione bisogna però essere cauti, per non «demonizzare» la sessualità. Facciamo quindi una precisazione: noi siamo ricoperti (su cute e mucose) da microrganismi tra cui batteri e, nella maggior parte dei casi, ciò non causa malattie; ma se le difese immunitarie si abbassano questi microrganismi possono «scatenarsi» e causare una patologia. Viceversa, se il nostro sistema immunitario funziona bene non succede nulla. Allo stesso modo alcuni comportamenti sessuali

espongono maggiormente all'infezione Hpv (rapporti anali e oro-genitali), ma questo non vuole dire infettarsi automaticamente.

Che fare, allora? Da un lato, praticare una sessualità responsabile (usando il profilattico nei rapporti occasionali) e, dall'altro, arrivare a una copertura universale dell'infezione, coinvolgendo anche i maschi. Alcune Regioni italiane (come avvenuto in altri Paesi) si sono mosse in questa direzione, attivandosi per offrire, in modo gratuito, la somministrazione del vaccino nell'undicesimo anno di vita sia alle ragazze, sia ai ragazzi. La vaccinazione universale potrà garantire anche ai maschi l'equo accesso a una misura di prevenzione che ha già dimostrato (dove incoraggiata con successo, come in Australia e Danimarca) la scomparsa pressoché totale dei condilomi anogenitali, mentre per le varie forme di tumore si stanno ancora raccogliendo i dati per dimostrare una effettiva diminuzione dell'incidenza.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Vaccino anti-HPV nei maschi metodo cost-effective per prevenire i tumori dell'orofaringe



09 maggio 2015

Vaccinare gli adolescenti maschi di 12 anni contro il papillomavirus umano (HPV) potrebbe essere un modo conveniente, con un buon rapporto costo-efficacia, per prevenire il carcinoma dell'orofaringe a cellule squamose correlato all'HPV. A concluderlo è un gruppo di ricercatori canadesi, che ha pubblicato di recente i risultati del suo studio sulla rivista *Cancer*.

Gli autori, tra cui Lillian L. Siu, del Princess Margaret Cancer Center di Toronto, hanno utilizzato un modello statistico per dimostrare che vaccinando i maschi adolescenti contro l'HPV si potrebbero risparmiare parecchi soldi.

"Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio del genere a utilizzare un modello semplificato che comprende ipotesi sulla patogenesi e il trattamento del cancro dell'orofaringe correlato all'HPV" scrivono la Siu e i colleghi.

"La vaccinazione anti-HPV per i ragazzi di 12 anni potrebbe essere una strategia costo-efficace ai fini della prevenzione del cancro dell'orofaringe" concludono gli autori. "Le argomentazioni a favore del rimborso della vaccinazione anti-HPV anche per i maschi, nel Nord America, stanno diventando sempre più convincenti, visti i benefici aggiuntivi in termini di riduzione dei condilomi genitali e del cancro all'ano, nonché dei potenziali benefici per la popolazione femminile per via dell'aumento dell'immunità di gregge",

Molti Paesi occidentali hanno già implementato programmi di vaccinazione contro l'HPV per le ragazze al fine di prevenire il cancro del collo dell'utero, spiegano i ricercatori nell'introduzione.

Nelle donne, il vaccino quadrivalente anti-HPV (HPV4) previene le lesioni preinvasive del collo dell'utero, della vulva e della vagina, nonché le lesioni benigne associate all'HPV.

Negli uomini sessualmente attivi, questo vaccino ha dimostrato di ridurre fino al 92% delle lesioni genitali esterne e delle neoplasie intraepiteliali anali; inoltre, negli uomini ha dimostrato di essere efficace per

scongiurare altre malattie correlate all'HPV.

Tuttavia, il rapporto costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV nei maschi rimane controverso, dicono gli autori.

La Siu e i colleghi hanno quindi effettuato una review della letteratura per valutare le stime di efficacia del vaccino, sopravvivenza alla malattia e mortalità dovuta a una qualsiasi causa associate al cancro dell'orofaringe correlato all'HPV. Hanno, inoltre, valutato i dati di tutti i maschi con una diagnosi di cancro dell'orofaringe correlato all'HPV trattati presso il Princess Margaret Cancer Center tra il 2000 e il 2010.

Utilizzando questi dati, hanno creato un modello statistico per valutare i potenziali costi e l'efficacia della vaccinazione anti-HPV rispetto alla non vaccinazione ai fini della prevenzione del cancro dell'orofaringe correlato all'HPV in una coorte teorica di 192.940 adolescenti canadesi di 12 anni (nel 2012). I ricercatori si sono focalizzati sui 12 anni perché è questa l'età media alla quale le ragazze vengono sottoposte alla vaccinazione anti-HPV. Invece, i dati sui costi sono stati derivati dai costi medici diretti affrontati per i pazienti ai quali era stato diagnosticato un cancro dell'orofaringe in Ontario nel periodo compreso tra il 1997 e il 2007.

Assumendo un'efficacia del vaccino dell'83,8% e una copertura del 50%, il team canadese ha calcolato che il vaccino quadrivalente anti-HPV potrebbe far risparmiare 94,49 dollari canadesi per individuo rispetto al non far alcuna vaccinazione.

Assumendo una copertura vaccinale del 70%, invece, secondo il modello degli autori si potrebbero risparmiare 144,97 dollari per individuo.

Considerando tutti i ragazzi del campione, la vaccinazione potrebbe far risparmiare dagli 8 ai 28 milioni di dollari canadesi nel corso della vita della popolazione modello.

Tuttavia, il vaccino anti-HPV per gli adolescenti maschi diventerebbe più costoso e meno efficace in caso di copertura vaccinale non superiore al 12%, tassi di infezione da HPV orale non superiori allo 0,11%, tassi di sviluppo del cancro dell'orofaringe dopo l'infezione da HPV orale non superiori allo 0,09% e percentuali di efficacia del vaccino non superiori al 21%.

Nella discussione, la Siu e i colleghi riconoscono che lo studio ha alcuni limiti, legati esempio, agli assunti utilizzati per la modellazione statistica. "Per esempio, non abbiamo potuto valutare facilmente l'impatto di dell'immunità di gregge, relativo all'effetto protettivo indiretto offerto dalla vaccinazione contro l'HPV nelle donne" ha spiegato la ricercatrice.

Anche se lo studio si basa su un modello teorico e non è un trial randomizzato, i suoi risultati "sono rilevanti", ha aggiunto, e indicano che si potrebbe risparmiare parecchio denaro vaccinando contro l'HPV anche i maschi.

Ciò è particolarmente importante perché "l'incidenza del cancro dell'orofaringe correlato all'HPV è in aumento e l'HPV sta superando il fumo come fattore di rischio per questo tipo di tumore in molti Paesi sviluppati" ha riferito l'autrice.

"Attualmente, il National Advisory Committee on Immunization della Public Health Agency of Canada raccomanda la vaccinazione HPV per le femmine da 9 a 26 anni di età per la prevenzione del cancro cervicale, vulvare, vaginale, anale dei condilomi anogenitali, e per i maschi da 9 a 26 anni per la prevenzione dei tumori all'ano e dei loro precursori, nonché dei condilomi anogenitali" ha ricordato la ricercatrice. Tuttavia, ha sottolineato, il rimborso da parte del servizio sanitario è previsto solo per la vaccinazione delle ragazze, ma non dei ragazzi.

"Ci auguriamo che questo progetto aumenti il livello di consapevolezza, in modo che i politici rivalutino l'opportunità di rimborsare la vaccinazione contro l'HPV anche nei maschi adolescenti in Canada. È improbabile che in questa popolazione sarà mai fatto uno studio clinico randomizzato a causa degli ostacoli e delle difficoltà connesse, per cui le prove indirette, come quelle fornite dai modelli statistici, potrebbero rappresentare la principale fonte di informazione per prendere tali decisioni" ha aggiunto la Siu.

"I pediatri hanno già familiarità con questa vaccinazione, data la sua applicazione nelle ragazze giovani. I dati sulla vaccinazione anti-HPV nei ragazzi adolescenti per prevenire i tumori orofaringei correlati all'HPV sono soprattutto indiretti, visto che non sono mai stati fatti studi clinici randomizzati su questo argomento. I pediatri dovranno quindi fare raccomandazioni basate sulla loro conoscenza delle evidenze disponibili sul valore della vaccinazione HPV negli adolescenti maschi" ha concluso la ricercatrice.

Alessandra Terzaghi

D.M. Graham, et al. A cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination of boys for the

prevention of oropharyngeal cancer. Cancer. 2015;doi:10.1002/cncr.29111.

[leggi](#)

[[chiudi questa finestra](#)]

SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Comitati etici? Uno ma buono

di Luca Pani

Nuovi medicinali sono in arrivo. Alcuni saranno potenzialmente in grado di curare malattie per cui era impensabile sopravvivere sino a pochi anni or sono. La possibilità che le sperimentazioni cliniche necessarie ad autorizzarli siano effettuate nel nostro Paese dipenderà da una serie di fattori. In primo luogo dalla rapidità e accuratezza dei pareri resi dai Comitati Etici (CE) Italiani. Se le cose restano come sono, visto anche il nuovo Regolamento comunitario sui *Clinical Trials* di cui parleremo a breve, non abbiamo alcuna possibilità di essere competitivi rispetto al resto del mondo. Se vogliamo portare in Italia sperimentazioni davvero di valore (dal punto di vista scientifico ma anche economico) dobbiamo concentrare le competenze dei Comitati Etici in uno solo nazionale, che rappresenti e deliberi per tutte le sperimentazioni italiane. L'idea è semplicissima e, quindi, sarà difficilmente realizzabile in un Paese dove si verifica uno psicodramma ideologico ogni volta che si deve governare politicamente una qualunque questione scientifica e biomedica.

Però in questo caso le motivazioni potrebbero essere più "materiali". I CE sono finanziati prevalentemente dalle tariffe che incassano per le domande di studi clinici e conseguenti emendamenti. In questo siamo uno dei paesi più esosi d'Europa. In Italia, con debite e notevoli differenze tra le Regioni, sono tariffati emendamenti che non richiedono alcuna valutazione specifica, come per esempio il cambio dello sperimentatore principale perché il precedente è andato in pensione e chi lo sostituisce dirige la stessa unità/dipartimento. In altri casi si esige una tariffa per ciascun CE coinvolto in uno studio, con valori anche dieci volte superiori agli altri paesi europei. Questi costi e i tempi correlati all'espletamento di tutte le pratiche burocratiche sono tra gli aspetti che rendono l'Italia attualmente poco appetibile per la conduzione delle sperimentazioni cliniche.

I numeri lo dimostrano. Nel 2012 i CE erano 243 e ora, solo grazie al DM 08.02.2013 (Balduzzi) dovrebbero essere diventati 91 (dato aggiornato a oggi). Il condizionale è d'obbligo perché non abbiamo certezze sulla conclusione degli accreditamenti in tutte le Regioni. I CE di eccellenza Italiani dichiarano di restituire un parere unico dopo 10-23 giorni dalla richiesta (dimostrando ampia variabilità e grandi margini di miglioramento), quindi entro i trenta giorni massimi previsti dalle

norme. Purtroppo i CE satelliti entrano frequentemente nel merito dopo la formulazione del parere unico, richiedendo nuovi chiarimenti, dati o altra documentazione, spesso del tutto illegittimamente, anziché accettare o rifiutare il parere come previsto. I tempi allora si allungano e il Paese perde sperimentazioni importanti. No, non è esatto, non le perde neppure perché conoscendo come vanno le cose molti sponsor non fanno neppure la domanda in Italia.

Eppure nel 2013, forse in seguito al citato D.M., ci era sembrato di vedere un barlume di fiducia e a fronte di circa 650 sperimentazioni e circa 2.000 emendamenti annuali, erano raddoppiate, per la prima volta nella nostra storia le sperimentazioni di Fase 1 che sono quelle che portano i farmaci per la prima volta nell'uomo e che quindi richiedono maggiore attenzione nella valutazione e maggiore cultura medico-clinica da parte degli sperimentatori. I dati preliminari che stiamo osservando riferiti al 2014 danno valori stabili o in lieve aumento sulle sperimentazioni totali e una lieve flessione proprio per le Fasi 1, probabilmente per ragioni burocratico-strutturali, anche a causa delle amministrazioni e non necessariamente sempre e solo per colpa dei CE. Una delle lamentele ricorrenti riguarda la richiesta da parte di ciascun CE di apportare modifiche anche minori e solo formali al consenso informato, con conseguente allungamento dei tempi e inutile proliferazione di documenti (negli altri paesi non è prassi avere consensi informati differenti per i vari centri di una stessa nazione). Altra criticità che ci esclude dai *trial* multinazionali importanti nonostante i nostri centri clinici di eccellenza e una popolazione numerosa, è dovuta alle procedure, a livello del singolo centro, così lunghe che quando in altri paesi si è già arruolato l'ultimo paziente noi stiamo ancora discutendo sul consenso informato, sul tipo di assicurazione o sul contratto; e la sperimentazione resta ferma. Infatti, a prescindere dal numero di sperimentazioni, uno dei problemi italiani è che, rispetto al resto d'Europa, abbiamo un tasso di arruolamento piuttosto basso. Tutte le decine di richieste di documentazione centro-specifica, quasi mai previste dalle norme, sono viste dagli sponsor come un inutile tentativo di ribadire delle rendite di posizione e come un appesantimento specifico per l'Italia che ci allontana dal resto del mondo. Solo la Spagna in tutta l'Europa ha più CE di noi, mentre anche la Francia ritiene ormai impossibile essere competitivi con il suo numero spropositato di CE (ne ha 39!).

La proposta di dotarsi rapidamente di

un unico CE nazionale discende dal Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la Direttiva 2001/20/CE. Il Regolamento, a differenza di una Direttiva che richiede atti di recepimento, è obbligatorio in tutti i suoi elementi ed è direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri prevedendo espressamente un'unica valutazione per Stato membro, quindi tutti i sistemi basati su una rete di CE per ciascuno studio dovranno essere progressivamente smantellati. Il Regolamento non potrà essere applicato prima del 28 maggio del 2016 e con varie deroghe (e una discreta confusione) riguardo al momento della richiesta di autorizzazione per una sperimentazione, si potrà arrivare sino a oltre il 28 maggio 2019.

I paesi più illuminati, considerando che i tempi previsti dai Regolamenti per la valutazione di una sperimentazione clinica sono comunque sempre stretti, rigidi e inderogabili e sapendo che la Commissione sarà inflessibile con i comportamenti difformi da parte di diversi CE, stanno già discutendo del loro comitato unico nazionale. L'interazione tra l'Aifa che ha il ruolo di valutare la parte scientifica del dossier, e un singolo CE nazionale sicuramente faciliterebbe le procedure, diminuendo le complessità, riducendo i carichi di lavoro e dando risposte certe e rapide ai pazienti, evitando controdirezioni ai dinieghi, contenziosi al Tar, e persino ridurre le procedure d'infrazione europea.

Nella dubbiosa speranza che un simile progetto veda la luce in tempi brevi, Aifa intende comunque avviare entro il 2015 uno studio pilota con alcuni CE di eccellenza per definire linee guida sulle rispettive competenze in materia di valutazione degli studi e simulare la modalità di interazione con un solo CE secondo quanto previsto dallo schema del Regolamento. Tutto ciò per tentare di non essere impreparati a un appuntamento che arriverà comunque.

© RIPRODUZIONE RISERVATA



IL FUTURO DELLA SANITÀ

La ricerca non è un lusso

di **Walter Ricciardi**

Il nostro Paese si trova nella difficilissima situazione di prendere decisioni cruciali per il proprio futuro in una condizione particolarmente problematica: un enorme debito pubblico, una recessione apparentemente inarrestabile, un'ignoranza diffusa sia nella popolazione generale, sia nella cosiddetta classe dirigente, il tutto pervaso da un clima generale di depressione vicina alla rassegnazione, soprattutto per milioni di persone senza lavoro e senza una concreta prospettiva occupazionale.

D'altra parte, prima dell'avvento dell'attuale Governo, gli osservatori e i «centri di potere» internazionali erano tutti d'accordo nell'assegnare all'Italia un ruolo marginale e decrescente negli equilibri economici e politici di un mondo sempre più globalizzato, in cui le nostre debolezze appaiono amplificate dal dinamismo di altri Paesi, non solo occidentali, che hanno utilizzato gli ultimi venti anni per fare riforme strutturali che li rendono oggi molto più competitivi.

Per quanto attiene la sanità, poi, all'orizzonte si profila l'arrivo di una tempesta i cui risvolti, in termini sociali, economici e politici potrebbero essere devastanti. L'invecchiamento della popolazione, l'aumento delle patologie, l'aumento dei bisogni e della domanda e la contemporanea diminuzione delle risorse sono alcuni dei segnali che, singolarmente potrebbero non destare forti preoccupazioni, ma che si stanno sommando pericolosamente tra loro. I sistemi sanitari tradizionali, pensati per curare patologie acute, non possono far

fronte a queste sfide se non attraverso una profonda trasformazione, in grado di assicurarne la sostenibilità, ma ciò è possibile solo con una forte azione comune, realizzata attraverso l'impegno di tutti i soggetti coinvolti: cittadini, professionisti, manager, politici, industria. A questo fine sono necessarie soluzioni concrete e innovative che implicano alcuni passaggi fondamentali quali, ad esempio, dalle cure per le patologie acute a quelle per malattie croniche, dalle prestazioni fornite solo negli ospedali a cure integrate erogate attraverso tutti i livelli del sistema.

In Europa vi sono numerose esperienze che dimostrano che ciò è fattibile attuando in modo deciso tre azioni principali: investire in prevenzione e fare interventi precoci, accrescere l'*empowerment* e la responsabilizzazione dei cittadini, riorganizzare l'erogazione dell'assistenza sanitaria. Per molte Regioni italiane questo non sarà un cammino facile, ma è assolutamente necessario cominciarlo subito e, invece, molti Amministratori locali non sembrano neanche aver compreso l'entità della sfida che dobbiamo affrontare. In questo contesto, la valorizzazione del nostro patrimonio di talenti, conoscenze ed esperienze e la rapida adozione di concetti come management scientifico, trasparenza, accountability non rispondono solo a "mode" vagamente anglofile, ma sono il presupposto inderogabile per la sopravvivenza e prosperità del Paese. Anche per questo è necessario invertire la tendenza attuale per cui ancora troppi covano l'illusione che solo piccoli aggiustamenti possano garantire la sopravvivenza dei nostri sistemi produttivi, mentre intorno a noi il mondo cambia rapidamente, catapultandoci nelle sfide epocali del

ventunesimo secolo.

In questo contesto, la ricerca può essere effettivamente una grande ricchezza non «un lusso che non ci possiamo permettere», come pure un grande statista come De Gasperi aveva sancito nel secondo dopoguerra. Per essa le proposte concrete sono: stabilire esplicitamente cosa deve fare il nostro Paese, finanziarlo in modo adeguato, anche attingendo a risorse che l'Italia conferisce al bilancio europeo e che non riesce a riacquisire per mancanza di coordinamento ed eccessiva frammentazione dei suoi centri di ricerca, gestirlo in modo scientifico, misurare i suoi risultati e comunicarli in modo trasparente, rafforzare e promuovere il trasferimento tecnologico alle imprese ed alla società civile. Tutto sommato sono proposte semplici, ma "rivoluzionarie", e per questo adeguate alle sfide che ci aspettano. Ma i nostri decisori le realizzeranno?

L'esperienza del passato e il sapere convenzionale ci dicono di no, ma viviamo in tempi turbolenti in cui, se non ci emancipiamo dall'illusione che qualcuno comunque ci salverà, saremo dannosi per noi stessi e inutili per la famiglia europea e invece di pensare a produrre ed investire, dovremo preoccuparci soprattutto di risparmiare qualcosa per lasciarlo ai figli, consapevoli delle difficoltà in cui si troverebbero senza questi risparmi, che saranno necessari anche per garantirsi servizi essenziali che per molto tempo abbiamo dato per scontato ci venissero offerti gratuitamente. Le azioni dell'attuale Governo alimentano però una concreta speranza e la speranza, si sa, è l'ultima a morire.

- Professore Ordinario di Igiene Università Cattolica
Roma Commissario Istituto Superiore di Sanità

© RIPRODUZIONE RISERVATA



SALUTE

I modi giusti di utilizzare **aglio e cipolla** perché ci difendano dai tumori

Effetti potenziati
La triturazione attiva l'enzima che rende disponibili i composti protettivi, mentre la cottura li riduce

Basta digitare su un motore di ricerca "aglio" per rendersi conto delle innumerevoli proprietà attribuite a questo alimento: dal ruolo protettivo nei confronti di diabete e malattie cardiovascolari fino alla capacità di favorire la crescita dei capelli. Di aglio, però, e di altri componenti della famiglia delle *alliaceae*, come cipolle, porri, scalogni, si parla prima di tutto per le proprietà antitumorali.

Su queste hanno fatto il punto ricercatori del *National Cancer Institute di Bethesda* (Maryland, Usa) in una revisio-

ne pubblicata su *Cancer Prevention Research*. Ne emerge che se da un lato gli studi epidemiologici mostrano come il consumo di aglio e cipolla in particolare sia associato a un ridotto rischio di tumori (soprattutto del tratto gastrointestinale), dall'altro la maggior parte delle "prove" giunge da studi in laboratorio, specie sui composti organo solforati (ad alcuni dei quali si deve il tipico odore e sapore di aglio e cipolla). Questi composti agirebbero contro i tumori simultaneamente e a più livelli, ad esempio inibendo la formazione di sostanze cancerogene che si possono formare negli alimenti (nitrosamine e amine eterocicliche) e rimuovendo enzimi o metaboliti implicati nei meccanismi di cancerogenesi.

«I dati disponibili supportano l'azione antitumorale di aglio e cipolla — spiega Maria Parpinel, ricercatore a Scienze Mediche e Biologiche dell'Università di Udine —. Restano pe-

rò vari punti da chiarire, in particolare sulle quantità da consumare».

«Stabilirlo non è facile, — dice l'esperta — anche per la grande variabilità del contenuto dei composti organo solforati, che dipende da molti fattori: varietà, maturazione e, più ancora, dalle trasformazioni cui vanno incontro aglio e cipolla. Alcune di queste possono, infatti, favorire la biodisponibilità dei composti citati: solo con la triturazione e la masticazione si attiva l'enzima che li rende disponibili all'assorbimento. Ma altre trasformazioni possono, al contrario, ridurne anche sensibilmente la quantità, come avviene con la cottura prolungata». Questi vegetali comunque sono fonti di altre sostanze utili, come i polifenoli, con capacità antiossidanti e antinfiammatorie.

Carla Favaro Nutrizionista
© RIPRODUZIONE RISERVATA

A confronto

Valori per etto di alimento crudo al netto degli scarti.
(Uno spicchio d'aglio pesa circa 3 grammi, uno scalogno fra 10 e 20 grammi, una porzione di cipolle e di porri è pari a circa 200 grammi)

	Polifenoli mg	Calcio mg	Potassio mg	Folati mcg	Energia Kcal
Aglio	87	14	347	3	41
Cipolla rossa	103	25	140	12	26
Cipolla bianca	45,5	25	140	12	26
Cipolla dorata	75,7	25	140	12	26
Scalogno	115	24	180	17	20
Porro	61,5	54	310	74	29

Fonte: www.bda-ieo.it; phenol-Explorer.eu

Corriere della Sera

