

# dossier medicina

di ADRIANA BAZZI

## Oncologia

Gli attuali orientamenti segnalati dai maggiori esperti internazionali

## Seno

### Si allunga la terapia «adiuvante»

Dieci anni invece di cinque. Se lo schema classico della terapia adiuvante, da somministrare a donne operate per un tumore al seno in fase precoce, prevede, appunto, una durata quinquennale, un nuovo studio, presentato all'Asco, ha dimostrato che raddoppiando questo tempo, i risultati sono migliori. La terapia con tamoxifene è indicata soltanto nei casi in cui il tumore ha i recettori per gli estrogeni (Er) positivi e migliaia di donne in tutto il mondo seguono questo trattamento per prevenire le ricadute della malattia. Ora un gruppo di ricercatori inglesi dell'University of Oxford ha dimostrato che, mentre con cinque anni di terapia si riduce di un terzo la mortalità nei quindici anni successivi alla diagnosi, il prolungamento della somministrazione di tamoxifene a dieci anni offre un vantaggio aggiuntivo del 25 per cento. Questo studio conferma dati analoghi di un'altra ricerca, chiamata Atlas, e probabilmente modificherà la pratica clinica.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**Ricerca** In fase di sviluppo diversi trattamenti innovativi per le recidive

## Raddoppio di marcatura contro i tumori che si ripresentano

I nuovi farmaci, oltre ad aumentare la sopravvivenza, garantiscono un minor impatto dei sintomi

**DAL NOSTRO INVIATO A CHICAGO**  
Una seconda chance c'è sempre, anche quando un tumore, che sembrava vinto, ricompare. E la seconda chance si affida a tutti quei nuovi farmaci anti-tumorali che stanno arrivando in clinica e che nelle sperimentazioni sui pazienti stanno dimostrando la loro efficacia. La loro capacità, cioè, di aumentare la sopravvivenza dei pazienti e di assicurare una migliore qualità della vita, nonostante certi inevitabili effetti collaterali. Questi farmaci sono tantissimi e vengono sperimentati da soli in sequenza o in associazione fra di loro in mille protocolli diversi.

Basta sfogliare il libro degli abstract (i riassunti delle relazioni o dei poster) del meeting annuale dell'Asco (l'American Society of Clinical Oncology), il più importante al mondo dedicato alle cure contro il cancro, che si è appena concluso a Chicago, per rendersene conto. Sono decine gli studi, presentati alla platea di oltre trentamila specialisti, che valutano le opzioni terapeutiche più valide per controllare la ricaduta di un tumore. Impossibile, per chi è presente, intercettare tutte e darne conto. Ma si può individuare qual è la tendenza dell'oncologia oggi e quali speranze può offrire ai pazienti più sfortunati.

«Una ricaduta del tumore — dice Francesco Cognetti, direttore del dipartimento di Oncologia medica al Regina Elena di Roma — è sempre un evento sfavorevole perché diminuisce la probabilità di guarigione (o di lunga sopravvivenza alla malattia, ndr) che, invece, esiste quando la malattia si presenta

la prima volta. In altre parole: la recidiva trasforma un paziente potenzialmente guaribile in una persona che vede diminuire le sue chance di sopravvivenza». Recidiva significa o ricomparsa della malattia localmente, cioè nella stessa sede dove si era manifestata all'inizio, o metastasi a distanza. Ogni tumore, comunque, ha una storia a sé: le cellule tumorali continuano a mutare, in una sorta di adattamento darwiniano all'ambiente che le circonda. E, infatti, nel 1976 l'oncologo americano Peter Nowell (che aveva scoperto il cromosoma Philadelphia delle leucemie) aveva ipotizzato

### Bersagli

Soluzioni non in base all'organo colpito, ma a specifici «segnali»

che i tumori potessero seguire le leggi dell'evoluzione di Darwin: come gli individui all'interno di una specie, anche le cellule tumorali sono geneticamente diverse le une dalle altre e certe mutazioni ereditarie favoriscono la loro sopravvivenza e la loro riproduzione. Così, se una cellula tumorale acquisisce una nuova mutazione che accelera le sue divisioni, le cellule figlie cresceranno più rapidamente e avranno il sopravvento sulle altre. Ecco perché oggi medici e genetisti sono alla caccia di queste mutazioni, in modo da trasformarle in altrettanti bersagli terapeutici.

«Attualmente — commenta Cognetti — abbiamo la possibi-

lità di prolungare la sopravvivenza di persone con una ricaduta di malattia più a lungo rispetto ad alcuni anni fa. Non solo, i nuovi farmaci oltre ad aumentare la sopravvivenza, garantiscono una migliore qualità della vita e riducono l'impatto dei sintomi».

Tanto per dare un'idea: vent'anni fa, con le vecchie chemioterapie, si parlava di sopravvivenze di mesi, ora, con le nuove terapie a cosiddetto bersaglio molecolare (quelle, appunto, che vanno a colpire particolari recettori dei tumori codificati da geni), magari associate a chemioterapie o a radioterapie

### Anno record

Nel 2012 in oncologia sono state approvate 37 medicine e indicazioni

pie, si può ragionare in termini di anni. La medicina di oggi è una medicina di precisione: è capace di andare su bersagli specifici del tumore e di annientarlo. «La moderna oncologia ha cambiato orizzonti — commenta Sergio Pecorelli, presidente dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) —. L'idea è quella di sperimentare e utilizzare un determinato farmaco non più in base alla localizzazione del tumore nei diversi organi (seno, polmone o colon), ma in base a specifiche caratteristiche delle cellule tumorali (i recettori oppure le pathways, cioè i sistemi di interconnessione fra geni e proteine che controllano certe funzioni all'interno della

cellula come la divisione o la morte, ndr) che possono essere comuni a tumori diversi». Un esempio? Il recettore Her2, individuato in certi tumori al seno, è presente anche nei tumori allo stomaco e al polmone. Così in Francia è partito uno studio che vuole valutare gli anti-Her2, già usati per il seno, anche negli altri due tumori.

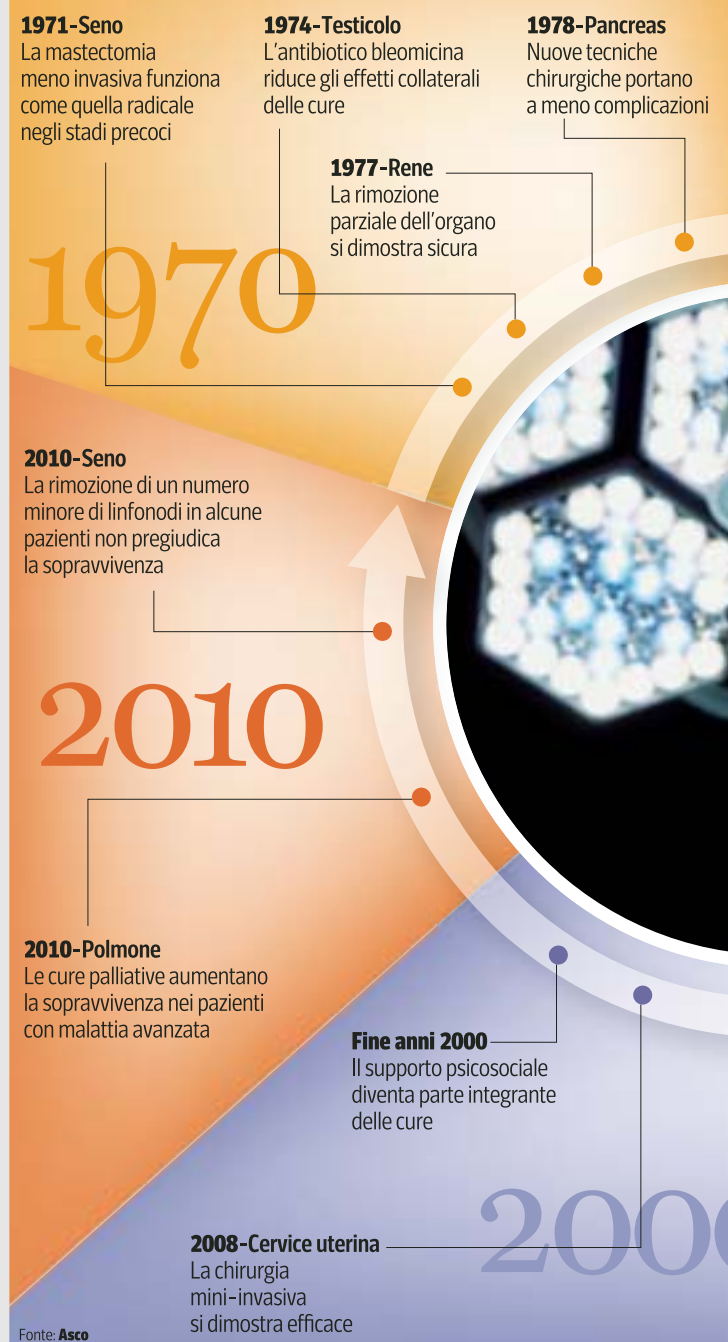
Accanto ai farmaci che agiscono sul tumore, si stanno anche studiando molecole attive sul sistema immunitario, che lo aiutano a reagire contro il tumore: un esempio sono l'ipilimumab e il più nuovo nivolumab per il melanoma in stadio avanzato.

Grazie ai nuovi farmaci la prognosi sul tumore, si stanno anche in patologie prima orfane di trattamento. È il caso del tumore al rene o del melanoma. Il problema, però, è che per alcuni tumori, come quello del rene, sono stati già registrati sei o sette farmaci e altri tre o quattro sono in arrivo, ma non c'è ancora a disposizione un marker, cioè non abbiamo la possibilità di individuare se quel tumore ha una particolare mutazione che rende il farmaco attivo. Così si rischia di somministrare la cura anche a chi non ha la mutazione e quindi non avrà beneficio.

Al contrario, invece, per il tumore del colon oggi si possono scegliere, grazie a un test che identifica il gene K-Ras, i pazienti da trattare con il farmaco cetuximab (efficace in chi non ha mutazioni del gene), ottimizzando così la terapia ed evitando di trattare malati che non rispondono (si veda box).

«Un altro esempio di terapia

## 40 anni di progressi per la qualità della vita dei malati



mirata grazie ai test — dice Cognetti — è quella del tumore al seno recidivante. Ci sono nuovi farmaci anti-Her2, come il pertuzumab, che vengono definiti inibitori duali, sono altamente "specifici" e funzionano soltanto nelle pazienti che hanno il gene di Her2 iperfunzionante.

Per affrontare una recidiva di tumore, dunque, ci si può affidare a una terapia sequenziale (e cioè alla somministrazione di un farmaco che, se poi fallisce, viene sostituito da un altro e così via, a seconda di quello che le sperimentazioni propongono) oppure a una terapia di combinazione con cocktail di molecole. Sempre con l'obiettivo di aumentare la sopravvivenza del paziente o di aumentare il periodo libero da malattia.

«L'impiego dei farmaci in combinazione è più difficile — spiega Cognetti —. Il primo problema riguarda la tossicità: si assommano gli effetti collaterali

di ciascun farmaco. E poi c'è un problema di costi, molto elevati per queste terapie biologiche. Infine c'è il problema della sperimentazione: a volte le aziende produttrici non collaborano nelle sperimentazioni».

L'impressione è che di fronte a questa offerta di trattamenti così ricca e variegata da personalizzare in ogni singolo paziente (il 2012 è stato un anno record per l'approvazione di nuovi farmaci o di nuove indicazioni: 37 in tutto il mondo) gli oncologi hanno un compito sempre più difficile e dovranno trasformarsi in una sorta di moderni alchimisti per scegliere la cura più giusta per il loro paziente. Tenendo conto anche dei costi che la sanità di oggi, sempre più povera, dovrà affrontare.

abazzi@corriere.it

© RIPRODUZIONE RISERVATA

## REGALI AL SUO SORRISO UN TRATTAMENTO SPA



### IL CONCETTO "ALL IN ONE PLACE" DELLA ORTOIMPLANT

La clinica Ortoimplant offre tutti i servizi dentali in un unico luogo, dispone di un'equipe di specialisti e di apparecchiature d'avanguardia per ogni procedura, dalla diagnostica alla riabilitazione post-operatoria alla protetica

### ECCELLENZA A PREZZI ACCESSIBILI:

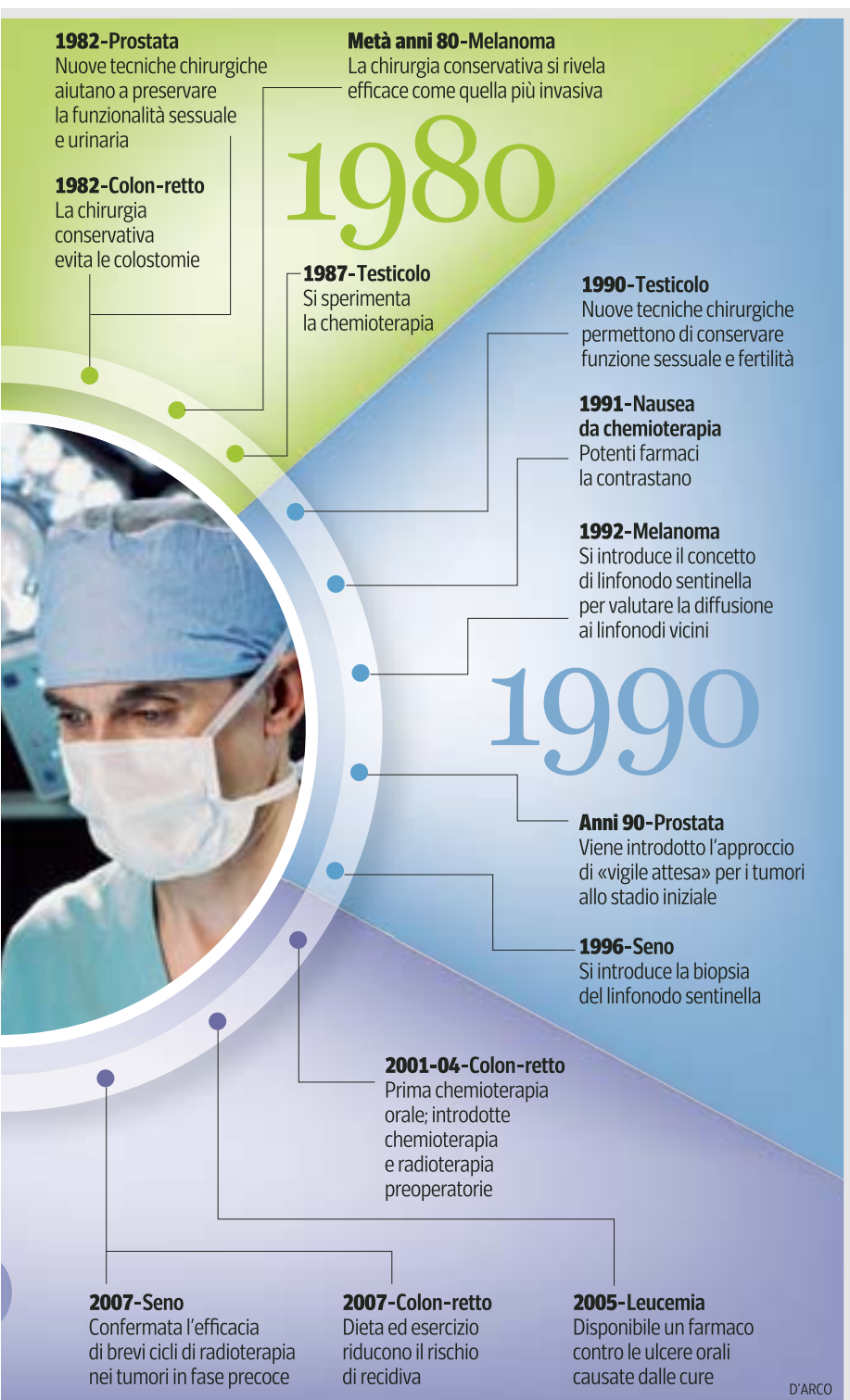
Certificato ISO 9001: unici in Croazia ad aver ottenuto la certificazione sia per le procedure negli studi che nei laboratori

- Materiali garantiti e certificati: solo impianti con garanzia a vita e risultati clinici attestati.
- Equipe guidata dal dottor Trampuš con formazione e aggiornamenti in Croazia e all'estero
- Laser KaVo Key 3+: otturazioni guidate senza dolore e anestesia
- Metodo PRF: utilizzo del concentrato di fibrina (prelevato dal sangue) per accelerare e ottimizzare i processi di aumentazione ossea, ossointegrazione e cicatrizzazione dei tessuti.
- Metodica flapless (o tecnica transmucosa): minima invasività senza punti e dolori che garantisce al paziente confort e rapida guarigione
- Medical spa: protocolli terapeutici per un più rapido ritrovamento del benessere e delle normali funzionalità quotidiane.



### Contatti:

Numero italiano: 02 4792 1747 | www.dentistazagabria.com  
Indirizzo: Ortoimplant | Radnička 52 | "Green Gold" business center Zagabria | Croazia



Per saperne di più sui tumori, le loro terapie più innovative e i centri di riferimento per il loro trattamento [www.corriere.it/salute/sportello\\_cancro/](http://www.corriere.it/salute/sportello_cancro/)

## La proposta Bisogna valutare meglio i vantaggi delle cure Sperimentazioni da riformare Trial più mirati, ma anche più «etici»

**S**i deve alzare l'asticella: non basta più dimostrare che un nuovo antitumorale aumenta di due o tre mesi la sopravvivenza di un paziente con un cancro al polmone, al seno, al colon e al pancreas (i quattro big killer scelti come riferimento) perché sia registrato e commercializzato (ed eventualmente rimborsato). Ci vuole qualcosa di più e un nuovo documento dell'American Society of Clinical Oncology, reso noto a Chicago al meeting annuale dell'Associazione, raccomanda che i trial clinici (sperimentazioni con i farmaci sui pazienti) debbano dimostrare un vantaggio, in termini di sopravvivenza, per chi è sottoposto al nuovo trattamento, almeno di sei mesi.

Una presa di posizione che farà discutere, ma che cerca di affrontare una situazione di cui tutti sono coscienti: gli attuali studi, disegnati per valutare l'efficacia dei nuovi anti-cancro, non funzionano più. Né da un punto di vista tecnico, né da un punto di vista etico.

«Certo però — commenta Stefano Cascinu, presidente dell'Aiom, l'Associazione italiana di oncologia medica — che se l'end point, cioè il parametro su cui si valuta l'efficacia

di un trattamento (e che spesso è la sopravvivenza) è così alto (cioè sei mesi) si finisce per non registrare più alcun farmaco. Per cambiare l'approccio sono necessari alcuni anni, ma nel frattempo che cosa possiamo offrire di innovativo ai pazienti con metastasi se questi farmaci che offrono benefici anche minimi non vengono approvati?».

Oggi la tendenza è quella di valutare i nuovi farmaci a bersaglio molecolare in studi piccoli, condotti su pochi pazienti (possibilmente selezionati in base alle caratteristiche genetiche del tumore), che diano risultati più attendibili e dimostrino anche l'innovatività del farmaco, cioè il suo reale vantaggio rispetto alle terapie esistenti.

I trial, infatti, dovrebbero valutare meglio la rilevanza clinica delle

terapie (e persino i costi/benefici del trattamento) per dare qualche strumento in più alle agenzie regolatorie per decidere.

«Oggi l'Fda negli Stati Uniti e l'Emm in Europa — commenta Filippo de Braud, primario della divisione di Oncologia medica all'Istituto Tumori di Milano — approvano un farmaco per la commercializzazione solo in base ai risultati scientifici degli studi clinici. Poi, però, il farmaco deve essere registrato a livello nazionale e deve ricevere un prezzo. A questo punto entrano in gioco i gruppi di Health Technology Assessment (sono 38 in Europa), che aggiungono le loro valutazioni, a volte mettendo in discussione i risultati scientifici degli studi, e decidono se mettere o no a disposizione dei malati il farmaco. Da noi questo lo

fanno le Regioni». È evidente che il sistema va ripensato e probabilmente le autorità regolatorie dovranno farsi carico di valutazioni che vanno al di là dei semplici dati scientifici.

Ma a parte gli aspetti tecnici, esistono anche aspetti etici che riguardano direttamente il paziente coinvolto nelle sperimentazioni. «L'evoluzione della ricerca clinica e la pressione dei movimenti di pazienti e familiari richiedono un ripensamento della sperimentazione sull'uomo — spiega Aron Goldhirsch, dell'Istituto Europeo di Oncologia —. Occorre innanzitutto selezionare meglio la popolazione da studiare, offrire un'informazione più completa sui nuovi farmaci da sperimentare, sottoporre il paziente a un consenso informato più onesto e comprensibile. Inoltre è indispensabile poter cambiare lo studio strada facendo, trovare vie alternative al placebo e mettere in discussione il principio della randomizzazione in base al quale un gruppo di malati viene sottoposto alla terapia standard e un altro gruppo alla terapia innovativa, selezionandoli a caso (random). Per ognuno di questi punti cruciali la comunità scientifica è chiamata a riflettere e a trovare nuove risposte».

Il miglioramento provato, in termini di sopravvivenza, dovrebbe essere di almeno sei mesi

Studi da condurre su pochi pazienti selezionati in base alle caratteristiche genetiche del cancro

### Polmone

#### Nell'arsenale chemioterapici «potenti»

È uno dei più cattivi, il tumore polmonare non a piccole cellule (Nslc), soprattutto in alcune sue varianti come l'adenocarcinoma. Quest'ultimo è il più frequente e rappresenta il 48 per cento dei carcinomi polmonari Nslc (questi ultimi, a loro volta, costituiscono l'85 per cento di tutti i carcinomi polmonari, la maggior parte provocata dal fumo di sigaretta). Ora, per la prima volta in quasi dieci anni, arriva una buona notizia per i pazienti in cui la chemioterapia iniziale ha fallito e il tumore è ricomparso. «Il nintedanib (un inibitore dell'angiogenesi) in aggiunta al docetaxel — ha dichiarato all'Asco Martin Reck, oncologo a Grosshansdorf, in Germania — ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza dei pazienti di oltre un anno rispetto al solo docetaxel che la allunga di circa dieci mesi». Un'altra notizia riguarda, invece, i pazienti con carcinoma polmonare Nslc positivo per le mutazioni del gene Egfr (il fattore di crescita epidermico). «Un farmaco innovativo, l'afatinib — ha dichiarato James Chih-Hsin Yang, dell'Università di Taiwan a Taipei — si è rivelato superiore rispetto alla chemioterapia standard (gemcitabina associata a cisplatino) nell'aumentare la sopravvivenza libera da progressione della malattia: circa 11 mesi con il primo, poco più di cinque con i secondi».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

### Passi avanti Risultati considerati promettenti

## Pancreas e tiroide sono a una svolta

**P**er la cura del tumore al pancreas si aspettavano novità da vent'anni, per quello alla tiroide addirittura da quaranta: due tumori non molto diffusi, che sono rimasti «orfani» di terapia farmacologica per tanto tempo, ma che adesso hanno trovato un nemico in alcuni farmaci che si sono rivelati efficaci, secondo alcuni studi clinici presentati all'Asco a Chicago.

«L'Italia ha registrato, negli ultimi anni, un preoccupante aumento del 5 per cento del tumore al pancreas — sottolinea Stefano Cascinu, Presidente dell'Aiom (l'Associazione italiana di oncologia medica) e oncologo ad Ancona —. I motivi? Un'alimentazione ricca di grassi e il fumo di sigaretta, innanzitutto. E purtroppo quando si diagnostica un tumore al pancreas, anche se è ancora piccolo, in genere ha già prodotto metastasi al fegato e al peritoneo».

Oggi, però, abbiamo migliori conoscenze di base sulla malattia e soprattutto una terapia che ha dimostrato di funzionare. «Il pancreas — precisa Cascinu — viene raggiunto con difficoltà dai farmaci, perché il tumore forma tessuto fibrotico. Utilizzando, però, una combinazione di due molecole, il Nab-paclitaxel (il chemioterapico paclitaxel è avvolto in una sorta di guscio di albumina che ne facilita la penetrazione all'interno delle cellule tumorali: queste ultime, infatti, producono una proteina, chiamata Spark che si lega all'albumina, attraendola, ndr) associato alla gemcitabina (un vecchio chemioterapico) si ottengono risultati superiori rispetto alla sola gemcitabina nelle forme di tumore metastatico».

I risultati sono incoraggianti: un aumento del 59 per cento della sopravvivenza a un anno (35 per cento con Nab-paclitaxel contro un 22 per cento con la gemcitabina) e un raddoppio

della sopravvivenza a due anni (9 per cento contro un 4).

Per la cura del carcinoma della tiroide (metastatico e differenziato) resistente alle terapie standard con iodio radioattivo, invece, si stanno provando i nuovi farmaci a bersaglio molecolare. Uno è il sorafenib (già approvato per il tumore al rene e per quello al fegato) che, secondo uno studio presentato in una delle sessioni plenarie dell'Asco, è in grado di arrestare per cinque mesi la progressione della malattia.

«Il cancro alla tiroide differenziato (vuol dire cioè che le cellule mantengono la loro identità, ndr) — ha com-

#### Non molto diffuse

Fino ad ora si è trattato di due neoplasie rimaste «orfane» di terapie farmacologiche per tanto tempo

mentato Marcia Brose dell'University of Pennsylvania a Philadelphia — è il sottotipo più comune di cancro alla tiroide e rende conto dell'85 per cento di tutti i tumori di questo organo. Benché i tumori differenziati possano essere efficacemente trattati con la chirurgia e la radioterapia, rimane un 5-15 per cento di casi che diventa resistente. Ora abbiamo, dopo tanti anni, un farmaco da somministrare per bocca che arresta la crescita del tumore per alcuni mesi. Ed è la prima volta che possiamo disporre di un trattamento sistemico in grado di aiutare i malati».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

# VINCERE LA NAUSEA SENZA MEDICINALI? OGGI SI PUÒ!

### Se la nausea rovina i vostri viaggi...

- I bracciali P6 Nausea Control® sono una valida alternativa ai medicinali per **prevenire e combattere la nausea da movimento**.
- Pratici e semplici da utilizzare, **agiscono rapidamente e senza effetti collaterali**. La loro azione dura tutto il viaggio.
- Lavabili, in tessuto anallergico, sono **riutilizzabili oltre 50 volte**.
- Utili anche contro la **nausea da gravidanza**.

- P6 Nausea Control® utilizza il principio dell'**agopuntura** secondo la medicina tradizionale cinese.
- Disponibili nelle versioni **adulti e bambini**.
- L'efficacia di P6 Nausea Control® è stata dimostrata da **numerosi test clinici**.
- È un **dispositivo medico CE**. Leggere attentamente le istruzioni d'uso. Aut. Min. Sal. 11-10-2011.

**SENZA FARMACI In farmacia**

## VIAGGIATE SERENI CON P6 NAUSEA CONTROL®

tel. 031.525522 - [www.p6nauseacontrol.com](http://www.p6nauseacontrol.com) - [info@p6nauseacontrol.com](mailto:info@p6nauseacontrol.com)