

Anno IV - numero 9  
Luglio 2004  
Poste Italiane spa  
Sped. in A.P.  
D.L. 353/2003  
(conv. in L. 27/02/2004 n. 46)  
art. 1 comma 1, DCB - Brescia

# Aiom

**Rivista dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica**

**notizie**



## **Speciale** **Conferenza ASCO**

**Presentata la 2ª edizione  
del Libro Bianco**

**Il mayday  
dei "naviganti"  
della rete**



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

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

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

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

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

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

**Direttore responsabile**  
Mauro Boldrini

**Coordinamento redazionale**  
Gino Tomasini,  
Sabrina Smerrieri

**Redazione**  
Carlo Buffoli,  
Sergio Cecone,  
Giuliano D'Ambrosio,  
Alain Gelibter,  
Daniela Peliccioli

**Segreteria di redazione**  
Sheila Zucchi

**Editore**

INTERMEDIA SRL  
Via Malta, 12B - 25124 Brescia  
Tel. 030.226105 - Fax 030.2420472  
via Costantino Morin, 44 - 00195 Roma  
Tel. e Fax 06.3723187  
imediabs@tin.it

**Consiglio direttivo  
nazionale AIOM**

**Presidente**  
Roberto Labianca

**Presidente Eletto**  
Emilio Bajetta

**Segretario**  
Carmelo Iacono

**Tesoriere**  
Marco Venturini

**Consiglieri**  
Vincenzo Adamo  
Sandro Barni  
Oscar Bertetto  
Filippo De Marinis  
Gianfranco Filippelli  
Fausto Roila  
Giovanni Rosti  
Vittoria Zagonel

**Stampa**

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



**2** Editoriale

**3** SPECIALE  
**Oncologia in Italia  
"eccellente"  
1 struttura su 2**

**11** Attualità  
Il mayday dei "naviganti"  
della rete



**14** REPORTAGE  
**I 40 anni  
dell'oncologia  
americana**

**20** Appuntamenti  
Dieci incontri pubblici  
per parlare di tumore al seno

**21** Studi clinici



## **Vicenda Glaxo, Sirchia conferma la stima all'AIOM**

**L**a tempesta mediatica che ha investito numerosi colleghi a seguito della nota vicenda GLAXO ha indotto la Giunta AIOM (Roberto Labianca, Emilio Bajetta, Carmelo Iacono, Marco Venturini) a richiedere un incontro urgente al Ministro della Salute, prof. Girolamo Sirchia. L'incontro è avvenuto a Milano nel pomeriggio del 31 maggio ed è stato estremamente produttivo: il Ministro ha riconosciuto una volta di più alla nostra Associazione un ruolo d'avanguardia tra le società scientifiche e ha valutato favorevolmente l'attività (assistenziale, di ricerca e propositiva) dell'intera oncologia medica nazionale.

È stato riconosciuto da Sirchia che la stretta sinergia tra finanziamento istituzionale, risorse fornite dal volontariato e fondi provenienti in modo trasparente e fiscalmente ineccepibile dalle aziende farmaceutiche ha fatto sì che oggi l'oncologia italiana si collochi ai primi posti nel panorama internazionale per quanto riguarda ricerca, attività formativa, assistenza e umanizzazione del rapporto con i pazienti e le loro famiglie. È solo con questa convergenza di finanziamenti che in un periodo di restrizione delle risorse disponibili dalla parte pubblica (che in non poche situazioni si è tradotta in un autentico razionamento dei presidi diagnostico-terapeutici) l'oncologia medica del Paese è riuscita da un lato a condurre una ricerca clinica autenticamente indipendente e dall'altro ad attivare servizi fondamentali a favore dei pazienti (da ambulatori di screening e di prevenzione a strutture per le cure palliative e l'assistenza domiciliare, da punti di informazione e di supporto psicologico ad acquisizione di tecnologie innovative...). Il tutto è avvenuto in un clima generale di rispetto delle regole vigenti e di corretto e armonico rapporto tra le varie fonti di finanziamento (pubblico, privato e fondato sul volontariato). Ovviamente, non si può escludere a priori che possano esservi state isolate anomalie comportamentali e in tal caso (ovviamente dopo averle comprovate) esse andranno doverosamente punite, ma il Ministro

ha pienamente concordato con la Giunta che non è eticamente corretto mettere alla gogna di fronte all'opinione pubblica (con tanto di dati anagrafici completi!) un nutrito drappello di stimati colleghi, con il rischio che l'oncologia medica italiana venga dipinta come tesa a illeciti guadagni anziché alla costante ricerca del meglio terapeutico, sia in ambito di assistenza che all'interno di innovative sperimentazioni. Pur riservandosi di valutare i risultati della indagine conoscitiva in corso presso gli IRCCS, Sirchia ha accolto la richiesta AIOM di confermare la validità delle attuali regole che riguardano i rapporti tra i medici e le aziende farmaceutiche, rendendole però più chiare e incisive, anche alla luce dell'intera problematica ECM e delle esperienze in corso in altri Paesi. Per realizzare questi obiettivi, che potrebbero estendersi a tutte le aree della sanità anche tramite l'intervento della FISM (Federazione Italiana delle Società Medico-Scientifiche), il Ministro ha dato mandato ai suoi Direttori Generali D'Ari e Palumbo, presenti all'incontro, di interagire con proposte operative che vengano da AIOM.

Pertanto l'Associazione è fin d'ora impegnata ad elaborare un piano concreto di lavoro sul tema dei rapporti con l'industria. Nel contempo, il Consiglio Direttivo esprime la propria convinta e affettuosa solidarietà ai colleghi ingiustamente coinvolti e si propone di realizzare iniziative di tutela legale a loro favore.

**Roberto Labianca**  
Presidente nazionale AIOM

**Emilio Bajetta**  
Presidente eletto AIOM

**Carmelo Iacono**  
Segretario nazionale AIOM

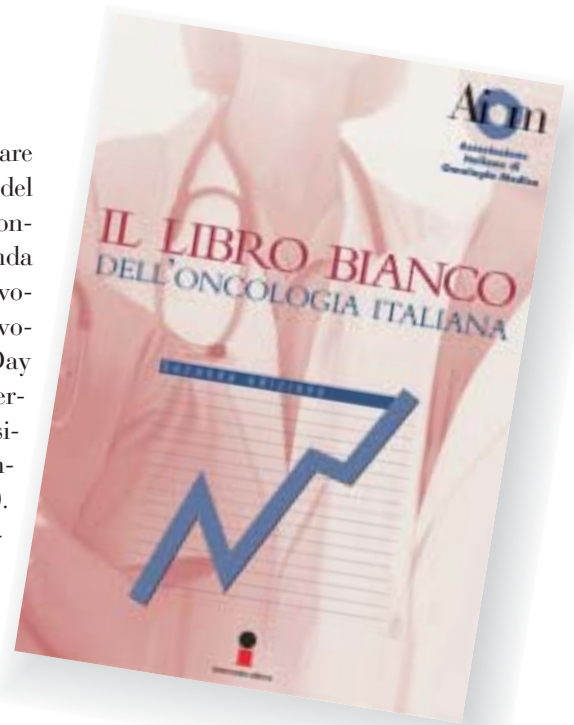
In tre anni sono quintuplicate le attrezzature diagnostiche di primo livello. Maggiore disponibilità di posti letto, di personale medico, paramedico e di servizi.

# Oncologia, in Italia "eccellente" 1 struttura su 2

**Gino Tomasini**  
**Sergio Ceccone**

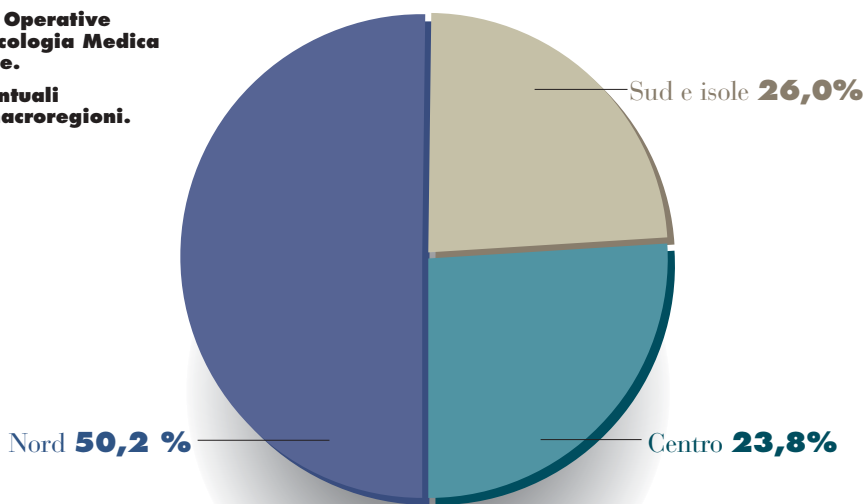
Sono oltre il 50% le strutture oncologiche italiane che oggi rispondono ai criteri d'eccellenza, che hanno cioè la disponibilità delle più sofisticate apparecchiature diagnostiche, in grado di identificare un tumore sin dai primissimi stadi di formazione. La TAC spirale è presente in 9 centri su 10, la Risonanza Magnetica in 7 su 10, la PET, che nel 2001 era ancora "in fase di acquisizione" in molte strutture, ora funziona nel 10% dei centri, la metà dei quali ha anche in dotazione un laboratorio di biologia molecolare. Solo tre anni fa questa percentuale, oggi del 50%, era ferma al 9,3%: in pratica meno di una struttura su dieci

poteva considerarsi al top. Ad attestare questa 'accelerazione' sono i risultati del censimento 2003 di tutte le strutture oncologiche italiane, raccolti nella seconda edizione del Libro Bianco dell'AIOM. Il volume tratteggia una realtà in grande evoluzione: aumentano i posti letto in Day Hospital (+30%), più che triplicati i servizi di terapia del dolore, assistenza psicologica e domiciliare, passati da 2 centri su 10 del 2001 agli attuali 7 su 10. In salita anche il numero degli infermieri specializzati (+25%) e dei medici oncologi (+6%); per molti camici bianchi è arrivato il sospirato contratto, con un calo del 60% dei pre-



**Unità Operative di Oncologia Medica censite.**

**Percentuali per macroregioni.**



cari (borsisti e dottorandi). Entrando nello specifico, i progressi maggiori si sono registrati al Sud, nonostante minori risorse e finanziamenti: nel 2001 nemmeno 7 strutture su 100 (6,7%) potevano contare su un'apparecchiatura diagnostica d'eccellenza, oggi è presente in una su due.

“Con il nuovo volume, frutto di due anni di lavoro – spiega Roberto Labianca, presidente AIOM – mettiamo a disposizione della comunità scientifica e istituzionale una miniera di dati aggiornati e aggregati per aree geografiche e



Regioni. Dati che non solo ridisegnano la mappa dell'oncologia italiana, ma ne testimoniano i cambiamenti che si sono ormai imposti e vanno radicandosi: dall'organizzazione delle competenze ai criteri di governance delle Istituzioni sanitarie, alla valutazione e comparazione dei rapporti costi-benefici, in considerazione delle risorse disponibili. In questa nuova edizione trovano quindi spazio capitoli riguardanti i centri di costo, l'organizzazione amministrativa-manageriale e la farmacoconomia".

La nuova pubblicazione ha inoltre il merito di aver ampliato il campione delle strutture censite, passate da 280 a 319, un numero ormai vicinissimo a quello globale: i servizi di cura oncologica attualmente presenti nel nostro Paese sono infatti stimati in 400 unità. Questo, oltre ad un confronto con il precedente censimento, offre la possibilità di considerazioni più pertinenti della realtà. "Dal confronto con il primo censimento del 2001 – sottolinea ancora Labianca – spiccano i notevoli progressi delle strutture del Meridione, che hanno colmato il divario esistente con le altre zone del Paese, quando non l'hanno addirittura superato. È il caso della disponibilità di medici oncologi e di psicologi, un binomio fondamentale per assicurare cure e

assistenza: il Sud ha scavalcato il resto del Paese con quasi 4 oncologi (3,8) per struttura, contro i 3,6 di Nord e Centro. Nel 2001 i rapporti erano invertiti e le medie ovunque più basse: 3,2 al Sud, 3,3 al Centro, 3,5 al Nord. Gli psicologi sono invece 1,6 per struttura al Sud (erano 0,2 nel 2001) contro 1,3 di Centro e Nord (erano rispettivamente 0,5 e 0,4 nel 2001)".

Altri dati dimostrano la 'riscossa' del Meridione: "Al Nord – aggiunge Carmelo Iacono, segretario nazionale dell'Associazione – 4 strutture radioterapiche su 10 hanno posti letto, mentre al Sud sono quasi 6 su 10; la terapia del dolore, eseguita in 2 strutture su 10 nel 2001, oggi è somministrata in 6 centri su 10 (62%), percentuale ormai simile a quella del Nord (67,5%). Considerando poi che nel 2001 le strutture oncologiche dov'era possibile seguire cicli di riabilitazione erano solo il 4%, cioè in 1 centro ogni 20, e che oggi sono 3 su 10, i progressi pos-

## Strutture di Oncologia Medica censite.

Dati regionali.

Regione	N. strutture censite
Piemonte/Valle D'Aosta	28
Lombardia	56
Trentino Alto Adige	6
Veneto	15
Friuli Venezia Giulia	15
Liguria	12
Emilia Romagna	28
Toscana	16
Umbria	7
Marche	14
Lazio	28
Abruzzo	11
Molise	2
Campania	19
Puglia	16
Basilicata	4
Calabria	13
Sicilia	18
Sardegna	11
<b>Italia</b>	<b>319</b>

## Novartis, un aiuto prezioso

**"La partecipazione a questo importante progetto - dice Giacomo Di Nepi, Amministratore delegato di Novartis, che ha reso possibile la pubblicazione - è parte di un impegno complessivo della nostra azienda, volto a creare alleanze costruttive con le Istituzioni e la rete dei centri oncologici italiani, per rendere il nostro sistema sanitario competitivo, al pari dei Paesi più avanzati, nella ricerca clinica. Un numero sempre maggiore di centri di eccellenza, infatti, consente da un lato di rendere disponibili innovazioni terapeutiche ai pazienti italiani in tempo reale, dall'altro di attrarre sempre maggiori risorse verso il settore della ricerca, chiave di sviluppo futuro per il nostro Paese".**



sono considerarsi rilevanti anche in questo ambito”.

In ogni caso la ‘guardia’ contro il cancro rimane alta, come testimonia l’impegno dei 2.000 medici dei centri italiani che nel 2002 hanno effettuato 1.200.000 visite, 600 all’anno per ogni camice bianco, il 14,5% in più rispetto al 1999 (+400 visite per struttura), ricoverando per accertamenti o cure 300 mila persone, delle quali solo la metà, per fortuna, è risultata avere un tumore.

“Le strutture italiane – continua Marco Venturini, tesoriere AIOM – hanno compiuto passi importanti anche per quanto riguarda l’archiviazione e la gestione elettronica dei dati clinici e l’infor-

mazione su internet: quasi la metà dei centri – precisamente il 48% – utilizza una cartella parzialmente informatizzata; 3 centri su 10 hanno un proprio sito web, erano 2 su 10 nel 2001. In questo caso il progresso del Sud è notevole: i siti web delle strutture Meridionali sono addirittura triplicati passando da 1 a quasi 3 centri su 10 (dal 10,6 al 28,1%) ponendosi così al medesimo livello delle altre aree del Paese e scavalcando il Centro. Un segnale in più di come la forbice Nord-Sud stia rapidamente restringendo, pur se rimangono molte cose da fare. Ad esempio per la disponibilità di posti letto in Day Hospital: nel Meridione si registra un +30% rispetto a Nord e Centro”.

## Sirchia, ora serve più prevenzione

«L’Italia ha raggiunto risultati di grande rilievo per la diagnosi e la terapia dei tumori, come testimonia il nuovo censimento delle strutture oncologiche. Ma bisogna accelerare sulla prevenzione perché sia davvero attiva». A sottolinearlo è il ministro della Salute, Girolamo Sirchia, commentando con soddisfazione i dati del Libro Bianco AIOM, di cui ha firmato la Prefazione. «Entro tre anni – afferma Sirchia – contiamo sia operativo il sistema di prevenzione attiva, a cui stiamo lavorando con le Regioni. Per essere efficaci, gli screening per la diagnosi precoce dei tumori non possono infatti essere lasciati al buon senso della gente: saranno le istituzioni a sollecitare i cittadini a fare i test. L’obiettivo è passare dal 50% di persone che oggi si sottopone agli screening all’80%». “Accelerare” sulla prevenzione è una delle priorità dell’accordo siglato con gli assessori regionali alla Sanità. «Non appena sarà ratificato dalla Conferenza dei presidenti – spiega il ministro – partiranno i tavoli tecnici sulla prevenzione dei tumori, ma anche di malattie cardiovascolari e diabete». Con un emendamento al Dl sulle emergenze, saranno destinati 40 mln di euro alla prevenzione oncologica. Diagnosi precoce, ma non solo. Il ministro non arretra nella lotta agli stili di vita poco sani. «Fumo e cattiva alimentazione – ribadisce – sono tra i principali responsabili dell’insorgenza dei tumori. È nostro dovere continuare a “martellare” i cittadini e dire come stanno le cose, senza paura delle critiche». Infine, una “tirata d’orecchie” ai medici sulla terapia del dolore. «I dati del censimento – afferma il ministro – sono molto positivi e dimostrano l’enorme sforzo compiuto dalle Regioni, soprattutto meridionali, e dagli oncologi per raggiungere gli obiettivi che ci eravamo prefissi. Ma la cultura di questo Paese, e della classe medica, non è ancora matura per capire che il dolore dei malati va sedato. La gente muore ancora fra mille sofferenze e questa è una vergogna».

## In aumento le apparecchiature diagnostiche

Il censimento è servito anche a verificare la disponibilità nei centri oncologici italiani delle apparecchiature necessarie per eseguire gli esami diagnostici di tumore e gli eventuali approfondimenti analitici: ecografia, mammografia, indagini radiologiche ed endoscopiche, Tac, scintigrafia, laboratori di anatomia patologica, Tac spirale, RNM, Pet e laboratori di biologia molecolare. In particolare per quanto riguarda le ultime quattro apparecchiature diagnostiche, classificate di *eccellenza* secondo la distinzione riportata nella prima edizione del Libro Bianco, gli incrementi sono considerevoli e la situazione appare oggi radicalmente migliorata rispetto a due anni fa: Tac spirale in 9 centri su 10, Risonanza Magnetica in 7 su 10, Pet (che nel 2001 era ‘in fase di acquisizione in molte strutture’), nel 10% dei centri, la metà dei quali possiede oggi un laboratorio di biologia molecolare.

In media, dai dati contenuti nel nuo-

**Apparecchiature diagnostiche per tipo di Unità Operativa (U.O. Complessa).  
Dati per macroregioni e Italia.**

Macroregione	N. strutture	ecografo	tac	tac spirale	rm	pet	scintigrafia
<b>Nord</b>	<b>105</b>	<b>104</b>	<b>93</b>	<b>101</b>	<b>92</b>	<b>24</b>	<b>66</b>
<b>Centro</b>	<b>52</b>	<b>51</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>29</b>
<b>Sud e isole</b>	<b>40</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>36</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>21</b>
<b>Italia</b>	<b>197</b>	<b>193</b>	<b>178</b>	<b>184</b>	<b>163</b>	<b>32</b>	<b>116</b>

Macroregione	mammografia	ind. radiologiche	ind. endoscopiche	anat. patologica	lab. biol. molecolare	altro
<b>Nord</b>	<b>101</b>	<b>103</b>	<b>103</b>	<b>99</b>	<b>67</b>	<b>12</b>
<b>Centro</b>	<b>49</b>	<b>52</b>	<b>50</b>	<b>42</b>	<b>26</b>	<b>9</b>
<b>Sud e isole</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>38</b>	<b>26</b>	<b>5</b>
<b>Italia</b>	<b>188</b>	<b>194</b>	<b>192</b>	<b>179</b>	<b>119</b>	<b>26</b>

**Apparecchiature diagnostiche per tipo di Unità Operativa (U.O. Semplice).  
Dati per macroregioni e Italia.**

Macroregione	N. strutture	ecografo	tac	tac spirale	rm	pet	scintigrafia
<b>Nord</b>	<b>49</b>	<b>48</b>	<b>39</b>	<b>42</b>	<b>22</b>	<b>4</b>	<b>13</b>
<b>Centro</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
<b>Sud e isole</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>16</b>	<b>0</b>	<b>15</b>
<b>Italia</b>	<b>110</b>	<b>109</b>	<b>87</b>	<b>90</b>	<b>54</b>	<b>6</b>	<b>35</b>

Macroregione	mammografia	ind. radiologiche	ind. endoscopiche	anat. patologica	lab. biol. molecolare	altro
<b>Nord</b>	<b>48</b>	<b>48</b>	<b>48</b>	<b>31</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
<b>Centro</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>7</b>	<b>2</b>
<b>Sud e isole</b>	<b>34</b>	<b>37</b>	<b>36</b>	<b>29</b>	<b>17</b>	<b>2</b>
<b>Italia</b>	<b>104</b>	<b>108</b>	<b>107</b>	<b>80</b>	<b>31</b>	<b>7</b>

vo Libro Bianco, si può calcolare che il 55% delle strutture italiane possiede dotazioni strumentali di eccellenza per la diagnosi oncologica, mentre nel 2001 tale percentuale – calcolata includendo anche radiologia ed endoscopia interventistiche, terapia del dolore, cure palliative (le ultime due trattate in un capitolo a parte nella seconda edizione, ma che nel 2003 mostrano valori uguali e superiori rispetto al 2001) e chirurgia oncologica (non più considerata nell’ambito delle oncologie mediche) – non raggiungeva il 10% (9,3%).

## La disponibilità per aree geografiche

Il censimento del 2003 ha preso in esame le apparecchiature diagnostiche, sia delle strutture oncologiche complesse (dirette da un primario o direttore), sia di quelle semplici (dirette da un medico responsabile): raggruppando i dati per aree geografiche e indagando le 4 dotazioni classificate di eccellenza si nota come la Tac spirale sia presente in 8 centri su 10 al Sud (82%), in 9 al cen-

tro (89%) e in più di 9 al Nord (93%); la risonanza magnetica (RNM): 56% al Sud, 79% al Centro, 74% al Nord; tomografia ad emissione di positroni (Pet), che serve a visualizzare l’attività metabolica delle cellule tumorali: 2,6% al Sud, 11% al Centro, 18% al Nord; laboratorio di biologia molecolare: 55% al Sud, 56% al Centro, 58% al Nord.

Complessivamente le strutture del Sud hanno aumentato notevolmente le loro dotazioni diagnostiche: nel 2001 nemmeno 7 strutture su 100 (6,7%) potevano contare su almeno un’apparecchiatura di eccellenza, oggi sono più di una su due (55%).

Macroregione	Medici strutturati*			Medici non strutturati**			Medici specializzandi		
	Tot.	Media	Mediana	Tot.	Media	Mediana	Tot.	Media	Mediana
Nord	861	5,4	5	60	1,7	1	223	3,7	0
Centro	372	5	4	41	1,5	1	126	5,5	1
Sud e Isole	360	4,3	3	34	1,4	1	99	6,2	1
<b>Italia</b>	<b>1.593</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>135</b>	<b>1,5</b>	<b>1</b>	<b>448</b>	<b>4,5</b>	<b>0</b>

\* Medici Strutturati: compresi i contratti a tempo determinato

\*\* Medici Non Strutturati: Dottorati di ricerca, Borsisti

**Numero di medici presenti nell'Unità Operativa di Oncologia Medica.**

**Dati per macroregioni e Italia.**

## Dall'assistenza psicologica alla terapia del dolore

Il censimento del 2003 ha indagato la capacità dei centri di erogare prestazioni relative alla cura del dolore (cure palliative, terapia del dolore, hospice) e di supporto al paziente neoplastico, quali riabilitazione, assistenza domiciliare, assistenza psicologica e sportelli informativi. Nella scheda raccolta dati 2003 sono stati aggiunti e indagati numerosi servizi non presenti nella prima edizione. È possibile pertanto fare solo alcuni raffronti, che risultano comunque particolarmente significativi.

### Il supporto psicologico

Il servizio di assistenza psicologica è nettamente migliorato passando da 91 strutture dov'era disponibile nel 2001 alle 219 del 2003. In pratica oggi 7 strutture su 10 (il 69%) offrono un'assistenza psicologica ai propri pazienti oncologici mentre nel 2001 solo 3 centri su 10 (il 32,5%) erano in grado di mettere a disposizione tale servizio di supporto. L'incremento è stato maggiore al Sud, dove nel 2001 solo 2 strutture su 10 potevano contare sull'assistenza di uno psicologo mentre oggi più della metà ne sono provviste (il 55%): al Sud l'incremento è stato quindi del 175%, al Centro del 153% (7 strutture su 10 oggi, 3 su 10 nel 2001), al Nord

del 90% (7 su 10 oggi, 4 su 10 nel 2001).

### La terapia del dolore

Risultati simili si registrano anche per la terapia del dolore, assicurata oggi in 7 centri su 10, mentre nel 2001 erano appena 2 su 10 le strutture che avevano a disposizione un apposito servizio dedicato. Anche in questo caso i progressi maggiori si sono avuti al Sud Italia – da 2 strutture su 10 del 2001 a 6 su 10 del 2003 – ponendo così il nostro Meridione quasi al medesimo livello del Nord, dove attualmente i servizi di terapia del dolore sono presenti nel 67,5% dei centri oncologici. La 'palma' del migliore spetta comunque al Centro, che con il 76% delle strutture occupa la prima posizione in questa categoria di servizi disponibili, confermando una spiccata attenzione al problema della terapia del dolore da cancro.

### L'aiuto domiciliare

Capitolo rilevante dell'assistenza ai malati oncologici e ai loro familiari, anche questa voce ha subito un netto incremento: le strutture che applicano tale ampliamento delle attività ospedaliere, in convenzione o direttamente, sono passate dal 18 all'84%; in pratica oggi più di 8 strutture su 10 hanno attivato il servizio. Al Nord sono 9 su 10, al Centro 8 e al Sud 7.

### La riabilitazione

Le strutture oncologiche italiane che offrono questo servizio sono ancora

troppo poche: solo 3 su 10. Ma considerando che nel 2001 erano solo il 4% (circa un servizio riabilitativo ogni 20 centri), i progressi sono rilevanti anche in questo ambito. Come per l'assistenza domiciliare, le riabilitazioni oncologiche sono soprattutto presenti nelle strutture del Nord (36%), mentre al Centro (26%) e al Sud (19%) i centri che la offrono sono decisamente meno.

## Le équipe al servizio del malato

### I medici

I laureati in medicina impegnati nei centri oncologici sono aumentati del 3% circa. Si è infatti passati da 1.867 medici del 2001 (su 280 centri censiti) a 2.176 del 2003 su 319 strutture analizzate. Nel dettaglio sono cresciuti del 6% quelli a contratto o strutturati, passati da 1.310 a 1.593, mentre sono più che dimezzati (-61%) quelli non strutturati (dottorati di ricerca, borsisti), passati da 557 a 135 e aumentati del 19% gli specializzandi (da 336 a 448), con un ribaltamento geografico delle proporzioni di questi ultimi: gli specializzandi sono oggi più presenti al Sud (6,2 in media contro i 5,5 del Centro e i 3,7 del Nord) mentre nel 2001 la situazione

era: 1 al Sud, 1,5 al Centro e 1,1 al Nord (valori medi per struttura).

### **Gli oncologi**

Sono 1.192 (in media 3,6%) di cui 922 (il 77%) solo oncologi medici e 270 (il 23%) anche con altre specializzazioni (soprattutto ematologia, seguita da medicina interna, radioterapia e chemioterapia, più altre branche mediche). Rispetto al 2001 sono aumentati in media del 6% e il Sud ha scavalcato d'un balzo il resto del Paese: ci sono quasi 4 oncologi (3,8) per struttura, contro i 3,6 di Nord e Centro. Nel 2001 i rapporti erano invertiti e le medie ovunque più basse: 3,2 al Sud, 3,3 al Centro, 3,5 al Nord.

### **I medici con altre specializzazioni**

Sono 640, soprattutto ematologi, seguiti da medici di medicina interna, radioterapisti e chemioterapisti, più specialisti in altre branche mediche. Il loro numero è sostanzialmente invariato rispetto al 2001.

### **Gli infermieri professionali**

Sono aumentati nettamente: erano 8 per struttura nel 2001, ora sono 10 (+25%). L'incremento più considerevole si registra al Sud, dove si è passati da 6 a 8 infermieri per struttura, seguito dal Nord (da 10 a 12), mentre al Centro il numero è rimasto pressoché invariato (da 9,4 a 9 infermieri per centro).

Da rilevare che la terza Regione italiana più 'attrezzata' dal punto di vista infermieristico è la Basilicata (era seconda nel censimento precedente) con una media di 14 infermieri professionali per struttura. In testa ci sono il Veneto (lo era anche nel 2001) con 17 infermieri professionali per centro e l'Emilia Romagna (15,8) che guadagna 3 posizioni (era quinta ora è seconda). Al quarto posto, ma parecchio distanziata dalle prime 3, la Lombardia con 10,7 infermieri professionali per struttura.



<b>Macroregione</b>	<b>Medio</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>N. Strutture</b>
<b>Nord</b>	<b>3,6</b>	<b>1</b>	<b>17</b>	<b>127</b>
<b>Centro</b>	<b>3,6</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>62</b>
<b>Sud e Isole</b>	<b>3,8</b>	<b>1</b>	<b>27</b>	<b>65</b>
<b>Italia</b>	<b>3,6</b>	<b>1</b>	<b>27</b>	<b>254</b>

**Numero medio di medici oncologi per Unità Operativa.**

**Valori per macroregioni e Italia.**

## I posti letto

• **In ricovero ordinario**  
I valori sono rimasti sostanzialmente invariati: nel 2001 le strutture di Oncologia Medica che hanno dichiarato la disponibilità di posti letto per ricovero ordinario dei pazienti oncologici sono state 209 su un totale di 280 censite, così suddivise: 116 al Nord, 41 al Centro e 52 al Sud-Isole. La media di posti letto per struttura era di 16,9, oggi è di 16,5. Il leggero calo si deve probabilmente allo spostamento di molti posti letto nell'ambito di attività del Day Hospital. In totale, su 362 strutture analizzate nel 2003, sono disponibili all'incirca poco meno di 6 mila letti di ricovero ordinario per i malati oncologici.

• **In day hospital**  
La disponibilità è aumentata rispetto al 2001: la media nazionale di 7,6 posti letto per centro era così suddivisa: 8 al Nord, 8 al Centro e 6,5 al Sud-Isole (il numero totale di posti letto nei Day Hospital dell'oncologia italiana era di 1.784). Ora la media è quasi 10 (9,8) posti letto in Day Hospital per struttura, con una crescita quasi del 30%. Il progresso maggiore è stato registrato nelle strutture del Nord (+35%), seguite da quelle del Centro (+28%) e del Sud (+18%).

## Le istituzioni sanitarie d'appartenenza

Le 319 strutture di Oncologia Medica analizzate sono state censite anche in relazione all'Istituzione sanitaria alla quale appartengono o nell'ambito della quale sono inserite:

% di strutture sulle 319 censite	Istituzione di appartenenza
45,5	Presidio ospedaliero
35,1	Azienda Ospedaliera
2,8	Istituzione universitaria (es. Policlinico Ospedaliero)
7,5	Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS)
7,8	Strutture private
1,3	Altro (non riconducibili a nessuna delle categorie soprariportate)

Il dettaglio di questo dato, per area geografica, è rappresentato nella tabella che segue.

Macroregione	Presidio Osped. (%)	Azienda Osped. (%)	Università (%)	IRCCS (%)	Ist. Privato (%)	Altro (%)	N. Strutture censite
Nord	42,5	40,1	0,6	8,1	8,7	0,0	160
Centro	51,3	28,9	4,0	6,6	7,9	1,3	76
Sud e Isole	45,8	31,3	6,0	7,2	6,1	3,6	83
<b>Italia</b>	<b>45,5</b>	<b>35,1</b>	<b>2,8</b>	<b>7,5</b>	<b>7,8</b>	<b>1,3</b>	<b>319</b>

## In stampa l'edizione regionale

Dopo quella nazionale è oggi in corso di preparazione l'edizione regionale del Libro Bianco dell'Oncologia Italiana. I numeri del censimento condotto nel 2003 - che nell'edizione nazionale contenevano i confronti tra macroregioni e il dato nazionale - sono stati ora elaborati nel dettaglio e illustrano con immediatezza la situazione dell'oncologia medica regione per regione. Un testo utile a tutti, ma soprattutto a chi - amministratore o operatore della sanità - è chiamato a conoscere quali e quante sono le risorse a disposizione per organizzarle al meglio.

Il Libro Bianco è disponibile in formato pdf all'indirizzo [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

Un servizio di consulenza nato per caso. L'indirizzo di posta elettronica aperto sul sito AIOM intendeva far dialogare i lettori con la redazione: in realtà continuano ad arrivare richieste di aiuto da parte dei pazienti.

## Il mayday dei "naviganti" della rete

**L'avvento di Internet ha cambiato il vissuto della malattia. Chi si trova a dover fare i conti con una patologia grave come il cancro - paziente o congiunto che sia - naviga in rete nella speranza di trovare una soluzione al proprio dramma, o perlomeno una condivisione: vuole sapere, cerca risposte.**

Scrivono perché non si accontentano di avere un unico parere. Scrivono perché chi ha un familiare, un figlio, un amico malato di cancro si aggrappa a qualsiasi cosa pur di mantenere viva la speranza. Forse scrivono anche per non svegliarsi un giorno mai con il rimorso di non aver fatto tutto il possibile.

A dire la verità non ci aspettavamo un tale riscontro: 40 e-mail tra aprile e maggio. E nemmeno avevamo previsto di fornire un servizio di questo tipo quando sul sito dell'Associazione abbiamo

aperto un indirizzo di posta elettronica, pensato in realtà per consentire agli utenti di comunicare con la redazione.

Diciamo che ci è stato 'imposto' dagli eventi e che solo grazie alla disponibilità del dott.

Marco Venturini è stato possibile rispondere a tutti nell'arco delle 24 ore. I dati su cui riflettere sono però altri.

In primo luogo che l'avvento di Internet ha cambiato il vissuto della malattia. Chi si trova a dover fare i conti con una patologia grave come il cancro - paziente o congiunto che sia - naviga in rete nella speranza di trovare una soluzione al proprio dramma, o perlomeno una condivisione: vuole sapere, cerca rispo-



ste. Prova ne sono i messaggi arrivati all'indirizzo [aiomnews@intermedia-news.it](mailto:aiomnews@intermedia-news.it). La conseguenza diretta di ciò è il cambio epocale nel rapporto medico-paziente. La diagnosi di una qualsiasi neoplasia ha un impatto devastante, in grado di sconvolgere anche le menti più equilibrate. Sta a chi in quel momento indossa un camice bianco trovare i modi, il tempo e le parole giuste, oltre ai farmaci, per i dubbi e le angosce dei malati e dei loro famigliari.

Negli ultimi anni il direttivo AIOM si è attivato per rispondere a questa esigenza e lo ha fatto con un Numero Verde (800.237303), una newsletter dedicata ai pazienti (*Aiom Infosocietà*) distribuita nelle oncologie di tutta Italia, un sito internet ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) in cui è presente una sezione divulgativa realizzata con la collaborazione del *Working group giovani*. Oggi c'è anche questo nuovo servizio di consulenza, che oltre ad essere un approdo importante e scientificamente corretto per i naviganti della rete, consente agli stessi oncologi di capire qualcosa in più delle esigenze del malato e di chi gli sta a fianco.

**Gino Tomasini**

## Gentile dottore, vorrei sapere...

**Di seguito pubblichiamo alcuni dei quesiti arrivati in redazione.**

**"V**olevo gentilmente chiedere se per un paziente di 84 anni operato di cistectomia è prevista la chemioterapia"...

**"B**uonasera, mi chiamo... vi scrivo da ... per sottoporvi il caso dei miei due fratelli, gemelli tra loro, malati entrambi di neurinoma dell'acustico bilaterale ereditario, già operati con la chirurgia tradizionale, uno all'orecchio destro e l'altro al sinistro. Vorremmo sapere dove è possibile effettuare un consulto per verificare un'eventuale idoneità al trattamento di radiochirurgia, avendo saputo che questa tecnica riduce i rischi di lesioni al nervo facciale (in uno dei casi già compromesso)"...

**"S**ono una ragazza di 26 anni e nel mese di febbraio 2003 sono stata a fare una visita al seno in quanto mi era sembrato di sentire un nodulo. Al termine della visita l'esito è stato il seguente: quadro di normalità: mammella giovanile, fibrogliandolare, regolarmente strutturata a piccoli nodi e con più evidente elemento nodulare al QIE DX, benigno. Attualmente, da circa 10 giorni, schiacciando il nodulo destro più evidente, sento un dolore abbastanza forte e in aggiunta a questo mi sembra che sia in corso un'inflammatione sotto l'ascella destra. Ho già fissato un appuntamento con il mio dottore, ma volevo sapere se le due cose possono essere collegate e se a questa età è possibile avere un tumore al seno"...

**"A**nche se probabilmente mi direte quanto già mi ha detto l'oncologo che l'ha in cura, vorrei esporvi il caso di mia madre: presenta metastasi ossee (derivazione di un tumore al seno che l'ha colpita 17 anni fa); recentemente sono state evidenziate 2 piccole metastasi a livello del fegato. Inoltre da circa due mesi viene sottoposta a dialisi tre volte la settimana in quanto un rene le è stato asportato 7 anni fa perché colpito da un tumore primario e il rene rimasto non funziona un granchè. I valori di creatinina erano molto alti, perciò è stato necessario sospendere la terapia di mantenimento del tumore. Terapia che sarebbe stata ripresa una volta ripristinata la funzionalità renale attraverso la dialisi. Purtroppo, però, è sopravvenuta una piastrinopenia che i medici ritengono dovuta alla presenza del male a livello osseo. Io continuo ad aggrapparmi alla speranza che le piastrine possano tornare a livelli normali (con terapie appropriate o con trasfusioni?) in modo che si possa riprendere la terapia per il tumore frenandone l'avanzata. Qual è la vostra opinione al riguardo? Scusatemi ma io cerco di aggrapparmi a tutto, di intravedere ancora uno spiraglio"...

**"Salve, mi chiamo... e vi scrivo per avere un'informazione. A mio zio è stato diagnosticato un tumore gastrico per il quale hanno proposto una gastrectomia; la TAC ha messo in evidenza un interessamento linfonodale fino all'ilo epatico e splenico... Sia la Tac che l'ecografia descrivono delle zone ipodense come presumibili metastasi epatiche. Noi siamo di.....pertanto gli accertamenti li stanno svolgendo all'ospedale oncologico della nostra città. Non avendo conoscenze sulla competenza dei medici della chirurgia di questo ospedale, vorremmo sapere se esistono dei centri d'eccellenza per la terapia di questo tipo di patologia o perlomeno dei centri di eccellenza non solo in Italia ma anche all'estero in cui possano fare dei trattamenti all'avanguardia: potete darci qualche recapito? Siamo angosciati e vorremmo offrire tutte le migliori possibilità di guarigione"...**

**"Vorrei chiedere: in che percentuale la pancreatite cronica può essere causa o concausa del tumore del pancreas?"...**

**"Ho 49 anni e sono stata operata nel febbraio 2004 per leucoplachia con displasia grave situata sul pavimento sottolinguale. Qualche anno fa avevo fatto uso di chewing-gum alla nicotina per smettere di fumare. Sono convinta che l'uso di questa gomma sia all'origine di questa formazione pre-cancerosa. Infatti poiché la utilizzavo anche in ufficio, quando avevo occasione di rispondere al telefono, la mettevo proprio nel punto dove poi si è formata la leucoplachia e lì, proprio in quel punto, sentivo bruciore e pizzicore, oltre a darmi tachicardia e capogiro, tanto che smisi di utilizzarla. Volevo sapere da voi: se questa tesi è condivisibile e se è possibile che il chewing-gum possa essere stato causa di questa patologia o se, viceversa, potete escluderlo con certezza; alla biopsia finale la zona è risultata con margini liberi, ma posso stare davvero tranquilla o devo fare, oltre ai controlli di routine, ulteriori indagini? Potete dirmi se ci sono stati altri casi simili e a chi, eventualmente, mi devo rivolgere? Quale clinica o istituto o medico oncologo tratta o ha trattato casi di leucoplachia?"...**

**"Ho 24 anni e da quando ne avevo 16 ho come una sacca di vermi nel testicolo sinistro. Non ho mai fatto un controllo perché non ho mai avuto dolori seri, ma da un po' di tempo a questa parte la sacca si è ingrossata (di poco) e mi porta fastidio quando sto seduto. Io credo che sia varicocele... in quanto la sacca al tatto è come piena di vermi ma ho paura che sia un tumore... volevo sapere se il tumore si presenta anche con questi sintomi"...**

**"Vorrei porre un quesito un po' particolare. È mai possibile che mio papà di 66 anni al quale è stato diagnosticato un adenocarcinoma della prostata, non possa subire un intervento chirurgico per la sua asportazione in quanto anni fa gli è stata applicata una rete contenitiva per due ernie inguinali? Ci è stato detto che questa rete dovrebbe aver creato una barriera invalicabile per la chirurgia e che forse nemmeno la radioterapia potrebbe essere un'alternativa valida per questo tumore. Che mezzi abbiamo a disposizione?"...**

**"Avrei bisogno, cortesemente, di un consiglio. A mio fratello (nato nel 1981) è stato diagnosticato (per la prima volta nel 1997) un linfoma di Hodgkin; le ghiandole più coinvolte sono quelle del collo-ascelle e zona dello sterno. Dopo due cicli di chemio-radio terapia (nel 1997 e nel 2002) la malattia è ricomparsa di nuovo. I medici questa volta, vista la recidività, hanno deciso per un trattamento di chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali. Ho saputo che si tratta di un protocollo di cura particolarmente rischioso. Mi sapreste consigliare dei centri specializzati che secondo voi sono particolarmente indicati per questo tipo di cura? Noi abitiamo a..., ma certamente non ci tireremmo indietro nel caso ci fossero da affrontare lunghi viaggi"...**

**"Mio padre è stato colpito da un tumore alla vescica. Abbiamo avuto la prognosi questo lunedì. Il chirurgo ci ha detto che non ci dobbiamo preoccupare più di tanto, poiché il tumore è cresciuto (queste sono le sue parole) al di fuori della vescica e secondo lui quello che cresce al di fuori della vescica non è così necessariamente pericoloso... Mio padre ha 71 anni. Lo vogliono operare entro la fine di questo mese. Il tumore ha circa una lunghezza di 1,5 cm. È vero quello che ci è stato detto o è stato detto solo per rassicurarci? Il tumore alla vescica... è così mortale? Capisco che non è molto medico quello che vi chiedo... capisco anche che fino a quando non si asporta e si fa la biopsia non si può sapere esattamente quello che è... ma mi potete almeno dire qualche cosa?"...**

# I 40 anni dell'oncologia americana

**Oltre 25.000 specialisti provenienti da tutto il mondo, di cui 500 italiani, 3.700 abstract presentati: sono solo alcuni dei numeri del 40esimo convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) che si è tenuto a New Orleans dal 5 all'8 giugno scorsi. Molti gli studi di grande interesse che hanno riguardato tutte le patologie tumorali: dal trattamento del carcinoma renale metastatico e dei tumori gastrointestinali stromali, a quello del tumore del polmone non a piccole cellule con chemioterapia adiuvante, al trattamento combinato radio e chemioterapia nelle neoplasie della testa e collo di grado avanzato. Da segnalare anche i risultati di uno studio di fase III sulle terapie del mieloma multiplo; due studi sull'uso di anticorpi monoclonali nel trattamento di linfomi refrattari alla terapia standard; due studi di fase III che avranno immediata applicazione per pazienti con tumore della prostata e uno che compara la radioterapia alla chemioterapia monodose nel trattamento del tumore del seminoma testicolare.**

**L'utilizzo di marcatori tumorali per predire la risposta alle cure, l'impatto di alcune modificazioni genetiche sull'efficacia delle terapie contro il carcinoma mammario, le potenzialità delle statine per ridurre il rischio di tumore colonrettale, sono stati altri temi che hanno offerto stimolanti spunti di analisi e discussione per il futuro progresso della lotta al cancro. Nelle pagine che seguono diamo conto di alcuni argomenti trattati nel corso dell'assise.**

**Durante il congresso, l'ufficio stampa AIOM ha supportato il lavoro degli inviati dei principali quotidiani e delle agenzie italiani: ha diffuso comunicati stampa ed ha agevolato le interviste dei colleghi agli opinion leader internazionali.**

# “Test del PSA? Sì ma solo in presenza di sintomi”

No al test a tappeto del PSA su tutti gli uomini che hanno superato i 50 anni, ma che non manifestano sintomi particolari; non serve. Il test aumenta sì le diagnosi, anche precoci di malattia, ma questo non è sufficiente a far diminuire la mortalità una volta che i pazienti venissero trattati. È un documento del Consiglio nazionale delle ricerche, messo a punto da un gruppo di esperti italiani, coordinati da Francesco Boccardo, a mettere nero su bianco alcuni limiti del test nell'ambito delle linee guida sulla prevenzione e il trattamento del tumore della prostata. Il documento, condiviso dall'AIOM, contrasta con i suggerimenti degli urologi americani che invece invitano tutti gli uomini che hanno passato i 50 anni a sottoporsi al test del PSA. Secondo il documento del CNR, come ha spiegato Roberto Labianca, presidente dell'AIOM, ai giornalisti italiani, “allo stato attuale delle conoscenze non è lecito sottoporre indiscriminatamente la popolazione maschile a test diagnostici, quali il PSA, in assenza di sintomi, basandosi unicamente sul maggior rischio legato all'età”. Il tumore della prostata, sottolinea l'oncologo, colpisce ogni anno circa 40.000 persone e il test del PSA rischia di far scoprire molti tumori anche piccoli ma che non si manifesteranno clinicamente nel corso della vita. Insomma, non discrimina tra tumori veri e quelli indolenti che non daranno mai un'evidenza clinica. Secondo Labianca sottoponendo al test tutti gli uomini adulti, anche senza sintomi (stimolo frequente ad urinare, dolore) “si rischia di trattare in modo eccessivo (con la biopsia, la chirurgia, la radioterapia e i farmaci) pazienti che non andrebbero trattati”. Insomma, secondo gli esperti italiani, il test del PSA non è come la mammografia, il Pap test o la ricerca del sangue occulto nelle feci per diagnosticare il più presto possibile i tu-

mori del seno, dell'utero e del colon-retto. Questi test, ricorda Carmelo Iacono, segretario nazionale dell'AIOM, hanno infatti dimostrato una correlazione chiara con la diminuzione della mortalità. Negli Stati Uniti, dice Labianca, dove il PSA è prescritto in modo diffuso, c'è stato effettivamente un aumento globale delle diagnosi di tumore alla prostata ma non una diminuzione della mortalità che sarebbe stata la conseguenza attesa.



## Neoplasie cerebrali, aumenta la sopravvivenza

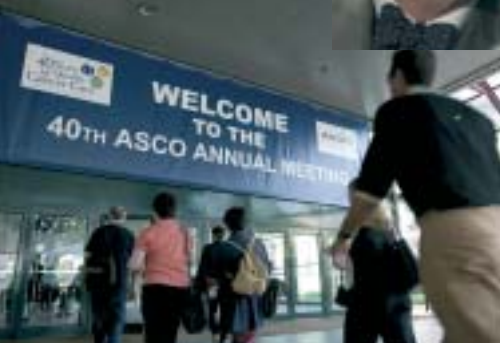
**Uno studio mondiale di fase III ha dimostrato che aggiungere la temozolomide alla radioterapia aumenta la sopravvivenza di chi è affetto da un tumore cerebrale a rapida crescita quale il glioblastoma. Lo studio è stato condotto dall'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (EORTC) e dal National Cancer Institute del Canada su 573 pazienti e ha coinvolto 80 Istituzioni di 14 nazioni in Europa, Canada e Australia. “Dopo due anni dal trattamento - spiega il dott. Roger Stupp, coordinatore dello studio e oncologo del Multidisciplinary Cancer Oncology Center di Losanna - il 27% dei pazienti sottoposti a trattamenti con temozolomide in combinazione con radioterapia era ancora vivo, contro il 10% di chi riceveva la sola radioterapia”.**

**Lo studio stabilisce chiaramente il nuovo standard terapeutico per questo tipo di pazienti. “Dopo decenni in cui si è falsamente creduto che la chemioterapia non fosse utile per i tumori cerebrali - commenta la dott. Brandes dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova, vicepresidente del Gruppo Tumori Cerebrali dell'EORTC e unica italiana dei 5 firmatari mondiali della ricerca - si è finalmente dimostrata l'efficacia della terapia medica nell'aumentare la sopravvivenza, che è raddoppiata con l'utilizzo di questa molecola”.**

**La cura non solo è utile, ma anche particolarmente ben tollerata dai pazienti. Si tratta infatti di un farmaco somministrato per via orale che può essere assunto a casa, sia pure con il controllo dell'oncologo.**

**“Per i casi più resistenti - prosegue l'oncologa - esistono nuove possibilità terapeutiche che possono essere impiegate in seconda linea. Nella Neuroncologia di Padova sono disponibili protocolli avanzati di trattamento che impiegano nuovi farmaci e terapie molecolari sperimentali”.**

A fianco e sotto le immagini della Conferenza e di alcuni dei protagonisti.



## Seno, uno studio valuta se le cure saranno efficaci

I dati preliminari degli studi condotti all'Istituto Tumori di Milano fanno pensare che entro pochi anni sarà possibile predire l'efficacia o meno di una terapia farmacologica contro il tumore al seno. Studiando con sofisticate sonde molecolari il profilo genetico del tumore sarà possibile predire la risposta alle cure chemioterapiche e dunque costruirle in maniera sempre più personalizzata. Le potenzialità e le prospettive delle nuove tecniche molecolari che potrebbero rivoluzionare le terapie anticancro sono state illustrate dal professor Luca Gianni, oncologo dell'Istituto milanese. I metodi per lo studio dell'espressione genica dei tumori sono già disponibili - spiega Luca Gianni - tuttavia c'è ancora strada da fare perché tutto ciò possa diventare una realtà praticabile nei centri clinici: occorre cioè studiare se i segnali genetici (al momento sono stati individuati 86 geni sentinella)

## Colon-retto, farmaco orale riduce il rischio di recidiva

**Sono stati presentati i risultati di uno studio, che ha coinvolto quasi 2.000 pazienti, che dimostrano come capecitabina, chemioterapia orale mirata, potrebbe sostituire l'attuale terapia adiuvante standard, (iv 5-FU/LV), grazie al suo superiore profilo di efficacia e sicurezza. In particolare la molecola nella terapia adiuvante ha raggiunto il suo obiettivo primario di dimostrare almeno la stessa sopravvivenza libera dalla malattia. Lo studio evidenzia inoltre la capacità della capecitabina di ridurre del 14% il rischio di recidiva del tumore (sopravvivenza libera da recidiva) rispetto alla terapia standard i.v. 5-FU/LV. "Questi dati - sostiene Jim Cassidy, professore di Oncologia e Chair of Medical Oncology, Beatson Oncology Centre, che ha presentato i dati dello studio X-ACT all'ASCO - evidenziano il grande potenziale di capecitabina di curare i pazienti malati di tumore al colon retto in fase iniziale. Inoltre - prosegue Cassidy - giustificano gli ulteriori studi già in corso o pianificati, che avranno tra i loro obiettivi di verificare l'efficacia di capecitabina in combinazione con altre chemioterapie o terapie mirate come bevacizumab".**

**Secondo Stefan Manth, Business Director in Oncologia di Roche, "i risultati di questo studio offrono nuove speranze ai pazienti e alle loro famiglie. Al momento, stiamo studiando capecitabina su più di 6.000 pazienti e potremo così stabilirne l'importanza nella lotta al tumore".**



## Gist e cancro renale, speranze da una nuova molecola

**Il SU11248 si è dimostrato utile nel trattamento dei GIST. Il farmaco, che agisce sui recettori tirosin-chinasi, è in grado di inibire l'attività dei recettori responsabili dell'angiogenesi e della crescita, bloccando direttamente la riproduzione cellulare. A dimostrare l'efficacia di questa molecola è uno studio di fase II condotto su 98 pazienti che non avevano ricevuto alcun beneficio dal trattamento di prima linea con Glivec. I risultati mostrano una parziale risposta o un arresto della malattia per oltre 6 mesi in più di metà dei pazienti (il 52%) di cui l'11% mostrava un parziale beneficio.**

**Attualmente è in corso un nuovo studio randomizzato di fase III.**

**Il SU11248 è risultato efficace anche nel trattamento del tumore del rene. Il dato emerge da uno studio non randomizzato di fase II sul trattamento del carcinoma metastatico delle cellule renali in pazienti che non avevano ricevuto alcun beneficio dalla terapia a base di citochine.**

**Sono stati selezionati 63 pazienti con un'età media di 60 anni, il 92% dei quali aveva subito una nefrectomia precedente. Il 33% dei pazienti ha mostrato una parziale risposta, il 37% non ha evidenziato alcuna progressione del tumore.**

siano predittori di risposta anche in casi diversi rispetto a quelli nei quali sono stati identificati. Se questa validazione avrà esito positivo, si sarà fatto un grande passo avanti per evitare terapie inutili e tossiche a donne che non hanno le caratteristiche per trarne beneficio. Il tutto con un metodo che utilizza biopsie di tumore conservato in paraffina, una metodica standard in ogni ospedale che renderebbe facile l'applicazione dei risultati dello studio milanese senza ricorso ad attrezzature sofisticate disponibili solo nei grandi centri di ricerca. È probabile che una volta che lo studio pilota italiano avrà certificato queste tecniche, sarà possibile applicarle ad altri tipi di tumore.



**David H. Johnson,**  
Presidente eletto  
dell'ASCO.

## Un anticorpo monoclonale per il colon

**Entro la fine del mese dovrebbe ricevere l'approvazione comunitaria il cetuximab, anticorpo monoclonale efficace contro il tumore del colon-retto. Verrà utilizzato in combinazione con irinotecan per trattare i pazienti con neoplasie in cui è stata riscontrata l'espressione del gene EGFR e sui quali la terapia standard con irinotecan ha fallito. Al 40° convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology sono stati resi noti i promettenti risultati di due studi clinici sul trattamento del tumore del colon-retto metastatico con questa molecola di nuova generazione. I dati confermano il profilo di sicurezza ed efficacia di questo anticorpo monoclonale in combinazione con due regimi di chemioterapia standard di prima linea in pazienti con neoplasia del colon-retto avanzata. Gli studi rafforzano i risultati ottenuti in precedenza e suggeriscono la possibilità di utilizzare la molecola anche in neoplasie a stadi iniziali, una speranza in più per tutti i pazienti.**

**La molecola, quando combinata con la chemioterapia standard a base di irinotecan, è riuscita a ridurre del 50% la massa tumorale nel 23% di quei pazienti che non rispondevano alla chemioterapia e a rallentare nella metà dei pazienti, la progressione della malattia per più di 4 mesi.**

**Altri dati suggeriscono l'efficacia della molecola anche in combinazione con diversi trattamenti di prima linea. Uno studio è stato condotto dal dott. Josep Taberner della Hebron University Hospital di Barcellona, per verificare la sicurezza e l'efficacia del cetuximab in associazione con il regime FOLFOX4, trattamento di prima linea con oxaliplatino, acido folinico e fluorouracile. I 43 pazienti hanno ricevuto il trattamento con il farmaco una volta la settimana e quello FOLFOX ogni due. I risultati suggeriscono la possibilità di utilizzare questa molecola anche in stadi più precoci. La sopravvivenza a 5 anni è del 3%, ma sono previsti miglioramenti a breve.**

**Uno studio separato condotto dal prof. Philippe Rougier dell'Ospedale Amboise Paré a Boulogne, in Francia, ha valutato l'efficacia del cetuximab in combinazione con il regime FOLFIRI, trattamento alternativo di prima linea a base di irinotecan, acido folinico e fluorouracile. Lo studio è stato condotto su 50 pazienti con tumore del colonretto metastatico con espressione del genere EGF a cui è stato somministrato il cetuximab settimanalmente e il FOLFIRI ogni due settimane.**

Intervista al prof. Larry Norton,  
Past President dell'ASCO.

## La ricerca tra Italia e Usa

### Prostata, una cura per quello refrattario agli ormoni

**Sono stati condotti due studi che dimostrano l'utilità del docetaxel nel trattamento del tumore della prostata refrattario agli ormoni. Il primo studio del Southwest Oncology Group (SWOG), ha messo in relazione la sopravvivenza tra 334 uomini a cui è stato somministrato docetaxel ed estramustine e 332 uomini sottoposti a regime standard. La sopravvivenza è risultata più alta nel primo gruppo (18 mesi) rispetto al secondo (16 mesi), così come il tempo trascorso prima di un'ulteriore progressione della malattia: 6 mesi contro i 3 del gruppo trattato in modo tradizionale.**

**Il gruppo trattato con docetaxel ha manifestato però maggiori effetti collaterali dovuti principalmente a problemi gastrointestinali e cardiovascolari. Non si è invece avuto alcun aumento nel tasso di mortalità associato al trattamento.**

**Un secondo studio condotto da ricercatori americani, canadesi ed europei ha paragonato la sopravvivenza tra 334 uomini che hanno ricevuto 30 mg/m<sup>2</sup> settimanali di docetaxel in associazione a prednisone, contro 335 pazienti a cui sono state somministrate dosi più alte del farmaco (75 mg/m<sup>2</sup>) in associazione a prednisone ogni tre settimane, e 337 uomini che ricevevano mitoxantrone e prednisone settimanalmente. Il secondo gruppo ha registrato una migliore sopravvivenza (18.9 mesi) rispetto al gruppo che riceveva il docetaxel settimanalmente (17.4) o mitoxantrone e prednisone (16.5)**

**È stato riscontrato anche una riduzione del dolore nel 35% dei pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane rispetto al gruppo che assumeva settimanale il farmaco (31%) e al gruppo trattato con mitoxantrone. Anche il livello del PSA è calato: del 45% nel gruppo che riceveva docetaxel ogni tre settimane e del 48% nel primo gruppo contro il 32% nel terzo. Nonostante i pazienti del secondo gruppo mostrassero una maggiore tendenza a una riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue, il trattamento era in linea di massima ben tollerato.**

### Prof. Norton, quali sono gli obiettivi della Fondazione Usa-Italia?

La Fondazione USA-Italia per la ricerca sul cancro è nata per abbattere i confini nazionali: tutti lavoriamo con gli stessi obiettivi e affrontiamo i medesimi problemi, dobbiamo quindi unire le forze per potenziare i risultati. Una delle iniziative più importanti della Fondazione riguarda la **formazione**: molti giovani medici italiani vengono a lavorare negli Stati Uniti e medici americani fanno esperienza nel vostro Paese. L'Italia, tra l'altro, è particolarmente interessante per un fenomeno unico: la presenza di generazioni stanziali, persone rimaste nello stesso luogo per parecchi decenni, addirittura popolazioni tutte apparentate fra loro. Si tratta di un elemento prezioso per studiare le malattie ereditarie.

### Quali sono le novità che emergono dal congresso per quanto riguarda il tumore della mammella?

I progressi sono numerosi. In primo luogo abbiamo scoperto che somministrando il taxolo settimanalmente invece di ogni tre settimane si ottiene una maggiore efficacia: la terapia induce infatti la riduzione della massa tumorale e aumenta il tasso di risposta e di controllo della malattia. Questo ci fornisce un metodo di utilizzo del farmaco più proficuo, ma ci dà pure un'indicazione teorica molto chiara anche per altri farmaci su un concetto a cui sono molto legato, quello della **dose density**. Si tratta di un concetto che pone in evidenza lo schema di utilizzo del farmaco, più che la quantità. Ne ho parlato durante la Karnofski lecture: il fatto di cambiare la frequenza oltre alla quantità del farmaco è un intervento rilevante per il paziente. Si lega molto alla biologia del cancro, alla sua ideologia molecolare.



\* Larry Norton, M.D.  
Head, Division of Solid Tumor Oncology; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York USA  
- Past President of ASCO  
- Chair of the Breast Cancer Research Foundation

Ci sono dunque rilevanti applicazioni pratiche derivate da interessanti concetti teorici. Un'altra osservazione che ritengo fondamentale è l'impatto dell'utilizzo del **Raloxifene** nella diminuzione di incidenza del tumore della mammella primaria. In proposito ho preso parte allo studio, durato 5 anni, che ha verificato l'effetto del farmaco su osteoporosi e fratture, in cui è stato riscontrato che la diminuzione di incidenza dovuta al Raloxifene era del 50%. Quello che non sapevamo è cosa succedeva dopo 5 anni. A questo meeting sono stati riportati i dati di uno studio che ha seguito le pazienti oltre questa soglia e che dimostra comunque una riduzione di tumore della mammella attribuibile al Raloxifene. L'altra osservazione di importanza cruciale riguarda gli **inibitori dell'aromatasi**. Finora era stato dimostrato che sono importanti nel trattamento e nella prevenzione del tumore della mammella controlaterale. C'era solo un problema: si temeva che aumentassero l'osteoporosi. È stato davvero entusiasmante sentire dai dati che l'Exemestane è un buon inibitore dell'aromatasi e non aumenta il rischio di osteoporosi.

### **E i problemi cardiovascolari?**

Ogni farmaco che incida sul sistema ormonale comporta il rischio di tromboflebiti ma non è un gran problema. Nella mia esperienza con Raloxifene e Tamoxifene, se le pazienti sono ben idratate e si mantengono in movimento, è un elemento davvero secondario.

### **Qual è il suo punto di vista su genomica e proteomica?**

È sicuramente fondamentale avere **indicazioni genetiche** per poter mirare meglio le terapie. Certo la grande notizia di questo ASCO è quella della mutazione genetica EGFR che rende i pazienti responsivi all'Iressa per il cancro del polmone. Ma ci sono anche altri esempi. Un'osservazione importante al riguardo viene dalla sessione educativa, che ha dimostrato le enormi potenzialità di genomica e proteomica ma anche la necessità di essere estremamente prudenti. Sono molto cauto al riguardo: si deve pre-

stare molta attenzione ai falsi risultati, alle false associazioni. Credo si debbano porre gli stessi metodi rigorosi che abbiamo impiegato nel resto delle scoperte oncologiche per non essere fuorviati da facili entusiasmi.

### **Ritiene che in questo settore ci siano chance di incrementare i rapporti di collaborazione USA-Italia?**

I progressi nell'Unione Europea sicuramente favoriscono la tendenza. L'Italia poi è un Paese speciale, dove ci sono centri di ricerca che svolgono attività eccellenti e con una popolazione molto particolare. Negli Stati Uniti accade che si sprechi molto in duplicati: si fanno 2 vol-

te le stesse cose. L'indirizzo è quello di **puntare su centri di eccellenza dalle specializzazioni diverse** per evitare questo spreco di risorse. Nell'area dei tumori della mammella, per esempio, trovo molto apprezzabile quello che si sta facendo in Europa in cooperazione tra molti centri: l'esempio migliore è lo studio internazionale coordinato da Martine Piccart per l'analisi del profilo genetico. Spero che queste iniziative aumentino i fondi nazionali investiti sulla ricerca oncologica e i centri di eccellenza. E credo che la chiave sia quella di un approccio non solo internazionale ma globale, con il coinvolgimento di Africa, Australia e Nuova Zelanda.

## **Seno e polmoni, efficace la chemioterapia adiuvante**

**Risultati soddisfacenti nel trattamento del tumore del seno e delle neoplasie polmonari non a piccole cellule. Sono stati presentati i dati preliminari di uno studio randomizzato di fase III condotto da Cancer and Leukemia Group B che dimostrano la maggiore efficacia del paclitaxel somministrato settimanalmente rispetto a cicli di tre settimane. Lo studio evidenzia anche come l'aggiunta di trastuzumab non migliori la risposta ai trattamenti in pazienti che non esprimono il gene HER2.**

**Sono stati 735 i pazienti selezionati e randomizzati per ricevere 175 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel una volta la settimana o ogni 3 settimane. Poiché il trastuzumab costituisce ormai il trattamento standard in caso di pazienti che sovraesprimono il gene HER2, sono state randomizzate le donne HER2 positive per ricevere o meno il trastuzumab in aggiunta al paclitaxel. La risposta al trattamento settimanale è stata del 40% contro il 28% delle donne a cui il farmaco veniva somministrato ogni tre settimane. Si sono evidenziati un arresto della progressione della malattia di 9 mesi contro i 5 del secondo gruppo e una migliore sopravvivenza (24 mesi contro 16). Quanto all'efficacia del trastuzumab in aggiunta al paclitaxel, non è stato riscontrato alcun miglioramento significativo né in termini di sopravvivenza né di arresto della progressione della malattia in pazienti HER2 negative.**

**Ma la molecola sta dando buoni risultati anche nel trattamento adiuvante del tumore del polmone non a piccole cellule. Uno studio randomizzato condotto su 344 pazienti affetti da questa forma di neoplasia e già sottoposti a intervento chirurgico (un gruppo è stato trattato con chemioterapia adiuvante con 200 mg/m<sup>2</sup> di paclitaxel ogni 3 ore e carboplatino AUC 6, ogni giorno, per 3 settimane, per un totale di 4 cicli; l'altro non ha ricevuto alcuna terapia). La sopravvivenza complessiva a 4 anni è risultata significativamente migliore (12%) nel primo gruppo. La mortalità a 4 anni è stata del 15% contro il 26%. Lo studio dimostra chiaramente come la chemioterapia adiuvante comporti un beneficio in termini di sopravvivenza anche nei pazienti con neoplasia polmonare non solo allo stadio iniziale.**

Il libro di Enrico Aitini ripercorre, attraverso la voce dei protagonisti, il lungo cammino della lotta al cancro. Il ricavato della vendita sarà devoluto ad iniziative di prevenzione e cura nei Paesi del terzo mondo.

# Giorni per la vita, trent'anni di oncologia medica in Italia

Nel prossimo settembre, a Bologna, durante l'annuale meeting nazionale AIOM, sarà presentato il volume di Enrico Aitini *Giorni per la vita*, con sottotitolo *Trent'anni di oncologia medica in Italia*, pagine che raccolgono oltre cento testimonianze di oncologi di ogni parte del nostro Paese, giovani e meno giovani, dai fondatori dell'associazione a coloro che ne stanno divenendo soci. *Giorni per la vita* è quindi il racconto del cammino percorso dall'oncologia medica italiana a trent'anni dalla nascita dell'AIOM. Un racconto che svela, attraverso le voci dei protagonisti, come sia nata e cresciuta, giorno dopo giorno, questa sfida da molti giudicata "impossibile", come sia cambiato il modo di curare i tumori, quali siano le nuove possibilità terapeutiche, come la ricerca clinica e di base, iniziata alcuni decenni or sono, offra, a chi oggi si ammala, più concrete speranze di guarigione o di lunga sopravvivenza, oltre la tradizionale chemioterapia. Ma questo libro parla anche di come sia cambiato il rapporto tra medico e paziente, di come la qualità di vita dei ma-

lati sia oggi considerata un bene irrinunciabile, di quanto le terapie di supporto, quasi sconosciute trent'anni fa, i nuovi farmaci assunti per bocca, le strategie basate sulla *target oriented therapy* abbiano profondamente modificato l'esistenza anche di quelle persone che, pur non guarendo, convivono spesso per molti anni con patologie oncologiche. Dalla lettura di queste pagine, tuttavia, si evince quanto lunga sia ancora la strada da percorrere e quanto gravi siano, tutt'oggi, le problematiche connesse a determinate forme neoplastiche. Le malattie tumorali, inoltre, un tempo considerate esclusivo appannaggio del mondo occidentale, si vanno estendendo rapidamente anche ai Paesi poveri del mondo, privi di una pur minima risorsa per affrontarle: per tale ragione **l'autore e il consiglio direttivo nazionale AIOM hanno deciso che l'intera somma ricavata dalla vendita del volume venga devoluta ad iniziative atte a fornire strumenti per fronteggiare, in quei Paesi, questa nuova emergenza.**



## Dieci incontri pubblici per parlare di tumore al seno

**Tumore al seno, una guerra vinta?: è il titolo di un ciclo di incontri aperti al pubblico organizzati dall'AIOM grazie ad un educational grant di Roche. Il progetto - che ha preso avvio il 29 maggio a Ragusa ed entro il 2004 toccherà le città di Genova (29 giugno), Bergamo, Frosinone (15 luglio), Cuneo, Livorno, Vicenza, Forlì, Napoli e Bari - prevede l'organizzazione di una giornata di informazione e sensibilizzazione sul tumore del seno. Un'occasione per tutte le donne di dialogare con oncologi, medici di famiglia, associazioni di pazienti per conoscere e prevenire una delle patologie più temute. La giornata, che avrà ovunque carattere interattivo, con il pubblico invitato a intervenire per chiarire qualsiasi dubbio, servirà per approfondire alcune grandi tematiche riguardanti il carcinoma mammario: cos'è; i principali fattori di rischio; la prevenzione; le terapie farmacologiche; le prospettive della ricerca oncologica... Ad ogni incontro è prevista la presenza di una donna che racconterà la sua personale vittoria contro il cancro. Al pubblico presente verrà distribuito materiale informativo redatto dall'Ufficio stampa AIOM**

*Annals of Oncology* 15: 316–323, vol. 15, n. 2, February 2004

## **Phase I study of PKC412 (N-benzoyl-staurosporine), a novel oral protein kinase C inhibitor, combined with gemcitabine and cisplatin in patients with non-small-cell lung cancer**

C. MONNERAT<sup>1</sup>, R. HENRIKSSON<sup>2</sup>, T. LE CHEVALIER<sup>1</sup>, S. NOVELLO<sup>1</sup>, P. BERTHAUD<sup>1</sup>, S. FAIVRE<sup>1</sup> & E. RAYMOND<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DEPARTMENT OF MEDICINE, INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY, VILLEJUIF, FRANCE;

<sup>2</sup>DEPARTMENT OF ONCOLOGY, UMEA, SWEDEN

RECEIVED 15 MAY 2003; REVISED 8 SEPTEMBER 2003; ACCEPTED 17 SEPTEMBER 2003

### **ABSTRACT**

*Background:* PKC412 (N-benzoyl-staurosporine), an oral inhibitor of protein kinase C, is capable of cell cycle inhibition and is endowed with anti-angiogenic properties. This dose-finding phase I study was designed to establish the maximum tolerated dose (MTD) of PKC412 when combined with cisplatin-gemcitabine.

*Patients and methods:* Escalating doses of PKC412 were given every day of a 4 week cycle with cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> on day 2 and gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8 and 15 in patients with non-small-cell lung cancer. Dose escalation was based on a modified continuous reassessment method.

*Results:* Twenty-three patients, assigned to four cohorts receiving PKC412 at a dose ranging from 25 to 150 mg/day were evaluable. Grade 3 diarrhea occurring in 3/4 patients at cycle 1 led us to define 150 mg/day as the MTD. The MTD based on multiple cycles was redefined as 100 mg/day, since prolonged grade 2–3 nausea/vomiting leading to treatment discontinuation occurred in 3/7 patients after repeated cycles. The next lower dose tested of 50 mg/day was therefore considered as the recommended dose for phase II trials. Among 33 cycles in eight patients, toxicity consisted of grade 1–2 diarrhea (12.5%) and asthenia (50%) with only one patient experiencing grade 3 headache at this dose level. A partial response was observed in three patients.

*Conclusions:* The results of the present study indicate that PKC412 at a dose of 50 mg/day can be safely added to cisplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer.

*Key words:* anti-angiogenesis, cell cycle inhibitor, protein kinase C

### **COMMENTO**

**In questo articolo sono riportati i risultati di uno studio di fase I dose finding sul PKC412 in combinazione con gemcitabina e cisplatino in pazienti con NSCLC. Il PKC412, N-benzoyl staurosporine, è un inibitore orale della proteina kinasi, che agisce sui siti di legame dell'ATP di alcune isoforme della PKC, del PDGF-R, del VEGFR-2, e del VEGFR-1. In uno studio di fase I sul farmaco somministrato come single agent (JCO 2001; 19, 1485-1492) gli autori, Propper et al, avevano stabilito come RD (dose raccomandata) 150 mg giornalieri e avevano riportato tra gli effetti collaterali la diarrea, come principale DLT, insieme a nausea e vomito. In questo studio si è partiti dalla dose di 25 mg giornalieri, 1/6 della RD stabilita precedentemente, per arrivare alla dose 150 mg/day, dove è stato riscontrato vomito, nausea e diarrea (principale DLT). Causa l'elevato numero di casi di tossicità descritti ad alte dosi, che avrebbero potuto incidere sulla compliance del farmaco, è stata stabilita come RD giornaliera di PKC412, in combinazione con gemcitabina e cisplatino, 50 mg. La tossicità dose dipendente del PKC412, descritta da Propper, è stata confermata, ed è stata inoltre ipotizzata**

anche una possibile interazione farmacocinetica con gemcitabina e cisplatino in base al manifestarsi degli effetti collaterali a dosi minori rispetto a quelle descritte per la molecola somministrata come single-agent. Non è stato però possibile confermare questa ipotesi con i dati di farmacocinetica. I pazienti che hanno ottenuto risposte parziali o stabilizzazione della malattia (>4 mesi) avevano tutti ricevuto dosi minori/uguali alla RD. L'analisi farmacocinetica della RD ha mostrato come la Cmax media fosse 799 ng/ml e la concentrazione plasmatica media fosse superiori alla dose richiesta (IC50) per avere citotossicità in tutte le linee cellulari. Altri studi devono essere però condotti per stabilire l'efficacia antitumorale del PKC412 in combinazione con cisplatino e gemcitabina nei NSCLC.

*J Clin Oncol* 22: 175-184, vol. 22, n. 1, January 2004

## Phase I Study of the Humanized Antiepidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody EMD72000 in Patients With Advanced Solid Tumors That Express the Epidermal Growth Factor Receptor

UDO VANHOEFER, MITRA TEWES, FEDERICO ROJO, OLAF DIRSCH, NORBERT SCHLEUCHER, OLIVER ROSEN, JOACHIM TILLNER, ANDREAS KOVAR, ADA H. BRAUN, TANJA TRARBACH, SIEGFRIED SEEBER, ANDREAS HARSTRICK, AND JOSÉ BASELGA

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the safety and tolerability and to explore the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with solid tumors that express epidermal growth factor receptor (EGFR).

**Patients and Methods:** This was a phase I dose-escalation trial of EMD72000 in patients with advanced, EGFR-positive, solid malignancies that were not amenable to any established chemotherapy or radiotherapy treatment. EMD72000 was administered weekly without routine premedication until disease progression or unacceptable toxicity.

**Results:** Twenty-two patients were treated with EMD72000 at five different dose levels (400 to 2,000 mg/wk).

National Cancer Institute common toxicity criteria grade 3 headache and fever occurring after the first infusion were dose limiting at 2,000 mg/wk; thus, the maximum-tolerated dose was 1,600 mg/wk. No other severe side effects, especially no allergic reactions or diarrhea, were observed. Acneiform skin reaction was the most common toxicity, but it was mild, with grade 1 in 11 patients (50%) and grade 2 in three patients (14%). Pharmacokinetic analyses demonstrated a predictable pharmacokinetic profile for EMD72000. Pharmacodynamic studies on serial skin biopsies revealed that EMD72000 effectively abrogated EGFR-mediated cell signaling (eg, reduced phosphorylation of EGFR and mitogen-activated protein kinase), with no alteration in total EGFR protein. Objective responses (23%; 95% CI, 8% to 45%) and disease stabilization (27%; 95% CI, 11% to 50%) were achieved at all dose levels, and responding patients received treatment for up to 18 months without cumulative toxicity.

**Conclusion:** Treatment with EMD72000 was well tolerated and showed evidence of activity in heavily pretreated patients with EGFR-expressing tumors. EMD72000 at the investigated doses significantly inhibited downstream EGFR-dependent processes.

## COMMENTO

Questo articolo presenta uno studio di fase I condotto su un anticorpo monoclonale umanizzato, l'EMD72000, che si lega con alta affinità e specificità al recettore dell'Epidermal Growth Factor (EGFR) bloccandone competitivamente il legame con il ligando naturale. Gli obiettivi dello studio sono la definizione della Maximum Tolerated Dose (MTD) e lo studio del profilo farmacodinamico (PD) e farmacocinetico (PK) dell'anticorpo. Ai pazienti arruolati per lo studio di farmacocinetica sono state somministrate settimanalmente, secondo lo schema classico della dose escalation, dosi di anticorpo comprese tra i 400mg/wk e i 2000mg/wk e sono stati prelevati campioni di tessuti biotici precedentemente e durante la terapia per farne l'analisi farmacodinamica. Il farmaco risulta ben tollerato fino a 1600mg/wk (MTD). Alla dose superiore, 2000mg/kg, sono comparsi episodi febbrili e di mal di testa, dose limitanti (DLT), con NCI-CTC di grado III in 2/3 dei pazienti. Dai dati ottenuti non è stato possibile correlare la DLT con l'AUC e la Cmax, non sono state fatte correlazioni tra il grado di espressione dell'EGFR e la risposta tumorale alla terapia, né si sono ottenuti dati chiari sulla relazione dose-risposta. È stato però evidenziato un andamento lineare, proporzionale alla dose, di alcuni parametri farmacocinetici nel range analizzato e l'azione attiva del farmaco nell'abrogare il segnale di downstream dell'EGFR, in maniera dose indipendente. L'effetto collaterale principale evidenziato è un rash acneiforme di grado I, che è noto essere il principale fenomeno di tossicità correlato con l'uso di anticorpi anti-EGFR e di piccole molecole inibitrici della tirosin kinasi di EGFR. Sono risultati assenti episodi di tossicità di 4° grado, reazioni allergiche e fenomeni diarroici. Sebbene l'end point di questo studio non fosse la valutazione dell'efficacia, sono riportate risposte obiettive nel 23% dei casi e controllo della malattia (risposte + stabilità) nel 50% dei casi, nonostante la popolazione in studio fosse pretrattata. Le risposte si sono avute in pazienti con tumore del colon-retto e del distretto cervico facciale.

---

*J Natl Cancer Inst* 2004;96:750–8

## Randomized Trial of Intraportal and/or Systemic Adjuvant Chemotherapy in Patients With Colon Carcinoma

ROBERTO LABIANCA, ROLDANO FOSSATI, ALBERTO ZANIBONI, VALTER TORRI, SILVIA MARSONI, DONATO NITTI, LAMBERTO BOFFI, MARCO SCATIZZI, BERARDINO TARDIO, NICOLA MASTRODONATO, STEFANO BANDUCCI, GIAMPIERO CONSANI, GIANFRANCO PANCERA  
FOR THE ACOI/GIVIO/GISCAD INVESTIGATORS

### ABSTRACT

**Background:** Background: 5-Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after surgical resection of colon cancer is standard treatment. However, the choice of best delivery route – that is, systemic (i.e., intravenous or oral) or regional (i.e., intraportal, intraperitoneal, or hepatic arterial infusion) – has been controversial. In a randomized clinical trial of patients with colon cancer, we compared the benefits of chemotherapy delivered by these routes individually or in combination.

**Methods:** From April 2, 1992, through April 30, 1998, 1084 eligible patients with Dukes' stage B or C colon carcinoma were randomly assigned: 369 patients to the IP regimen (continuous portal vein infusion of 5-fluorouracil at 500 mg/m<sup>2</sup> of body surface daily and heparin at 5000 IU daily for 7 consecutive days,

beginning on the day of surgery), 358 patients to the SY regimen (six 28-day courses of systemic leucovorin at 100 mg/m<sup>2</sup> daily on days 1 through 5 followed by systemic bolus 5-fluorouracil at 370 mg/m<sup>2</sup> daily on days 1 through 5, with treatment initiated 15–35 days after surgery), and 357 patients to the IPSY regimen (the IP regimen followed by the SY regimen, with the same scheduling). Survival rates were analyzed with the log-rank statistic and a Cox multivariable regression model. All statistical tests were two sided. Results: At a median follow-up time of 99 months, 389 events (recurrences, second malignancies, or deaths) had occurred, and 361 patients died. Sites of first recurrences were similar among the three arms. At 5 years, overall and event-free survival rates were similar among those on the IP (74% and 68%, respectively), SY (78% and 71%), and IPSY (73% and 67%) regimens. When compared with the group on the SY regimen, the risk for death associated with the IP regimen (hazard ratio [HR] 1.05, 95% confidence interval [CI] 0.82 to 1.36) was similar to that associated with the IPSY regimen (HR 1.12, 95% CI 0.78 to 1.45) (P.69), as were the risks for first event (HR 1.07, 95% CI 0.84 to 1.37 and HR 1.10, 95% CI 0.86 to 1.41, respectively) (P.74).

*Conclusions:* Overall and event-free survival rates were similar in all three arms. The combined regimen was no better than either single regimen alone.

#### **COMMENTO**

**Nel numero di maggio del Journal of the National Cancer Institute è stato pubblicato un interessante studio randomizzato italiano che ha paragonato la chemioterapia sistemica con la chemioterapia intraportale e la combinazione di entrambi gli approcci in pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operati radicalmente.**

**Il razionale per la somministrazione del 5-Fluorouracile per via portale emerge dal fatto che le micrometastasi sembrano ottenere una sorta di “rifornimento” attraverso questa via, nonostante la via predominante sia rappresentata dalla circolazione arteriosa (soprattutto nelle metastasi di grosse dimensioni).**

**L’attività della chemioterapia attraverso la perfusione portale era già stata valutata in diversi studi, tra cui una meta-analisi del 1997, dove sono stati considerati un totale di 10 studi con circa 3500 pazienti trattati con questo approccio e da uno studio randomizzato di Rougier pubblicato su Lancet nel 1998 che ha arruolato più di 1200 pazienti. In questo studio l’autore conclude che la perfusione portale con 5-FU non può essere raccomandato come solo trattamento adiuvante in pazienti ad alto rischio.**

**Nello studio di Labianca et al. sono stati arruolati 1199 pazienti tra il 1992 e il 1998 e tra questi 1084 sono stati quelli eleggibili, con un follow-up mediano che raggiunge i 99 mesi.**

**La sopravvivenza a 5 anni e la sopravvivenza libera da eventi è stata simile nei 3 bracci di trattamento, non raggiungendo la significatività statistica.**

**Sebbene il trattamento combinato sia risultato fattibile, ci si sarebbe aspettati un minimo beneficio dall’aggiunta della chemioterapia intraportale a quella sistemica, se non in termini di sopravvivenza globale, quantomeno in termini di ripresa a livello epatico.**

**Pertanto questo studio non è riuscito a dimostrare la superiorità del trattamento intraportale su quello sistemico ed inoltre il trattamento combinato non ha prodotto risultati migliori rispetto al singolo trattamento. Risultati interessanti stanno invece emergendo nel trattamento adiuvante con l’aggiunta dei nuovi farmaci.**

