

Anno II - numero 3  
marzo 2002  
sped. in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96  
Brescia

# Aiom

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

**notizie**

**Intervista al ministro Sirchia:**

**"Più qualità nelle cure"**

**I tumori nei giovani**

Una storia italiana  
**Lo scienziato  
della porta accanto**



## **L'Associazione Italiana di Oncologia Medica**

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 dal prof. Francesco Cognetti. Raggruppa tutte le componenti dell'Oncologia Medica italiana, dalle strutture di ricovero e cura degli ospedali e del Servizio Sanitario Nazionale, alle facoltà di Medicina, agli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, dai medici specialisti a tutto il personale assistenziale operante nella specifica branca e nell'area oncologica pubblica e privata.

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

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

La sede dell'Associazione è in via G. Ponzio, 44 - 20133 Milano, tel. 02/2664352; fax 02/2367404. 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**  
Sabrina Smerrieri,  
Gino Tomasini

**Redazione**  
Carlo Buffoli,  
Sergio Ceccone,  
Viviana Colombassi,  
Alain Gelibter

**Editore**  
INTERMEDIA SRL  
Via Cefalonia, 24 - 25124 Brescia  
Tel. 030.226105 - Fax 030.2420472  
imediabs@tin.it

**Consiglio direttivo  
nazionale AIOM**

**Presidente**  
Prof. Francesco Cognetti

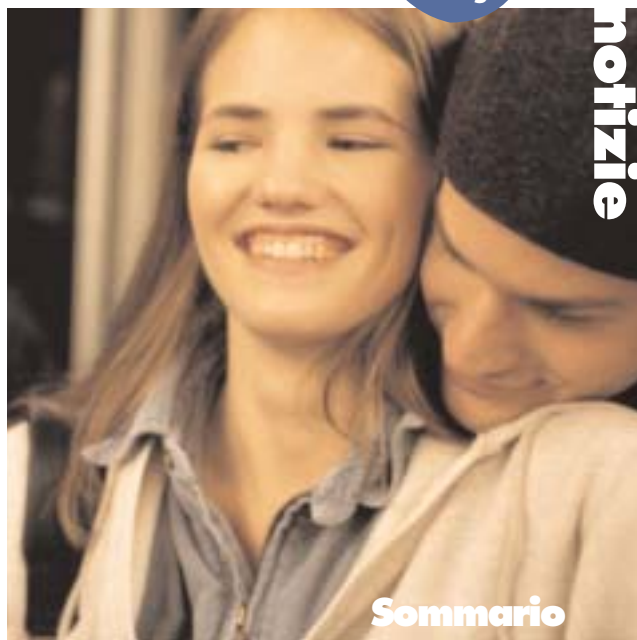
**Presidente Eletto**  
Dr. Roberto Labianca

**Segretario**  
Prof. Francesco Di Costanzo

**Tesoriere**  
Dr. Giovanni Bernardo

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

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



## Sommario

**2** Editoriale

**3** **Faccia a faccia**

*Intervista con il Prof. Girolamo Sirchia*  
«Servizi integrati e più qualità nelle cure»

**6** **Il dibattito**

Prevenzione, questa sconosciuta

**7** **Attualità**

Fabbriche e morte

**9** Marghera, c'era una volta il mare

**11** **L'intervista**

I tumori nei giovani

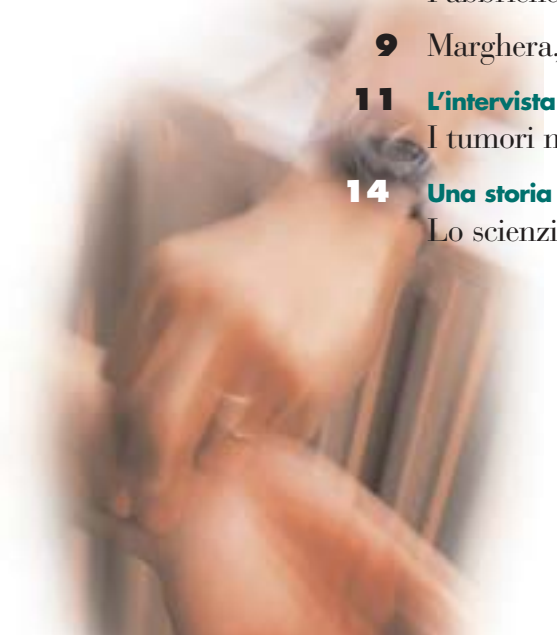
**14** **Una storia italiana**

Lo scienziato della porta accanto

**17** Il "caso" Di Bella

**19** **Dalle regioni**

**21** **Studi clinici**



## Il diritto di tribuna



# N

el suo editoriale di congedo, pubblicato nel numero scorso della rivista, il mio amico Riccardo Rosso aveva messo tra i punti caratterizzanti la sua presidenza il fatto che l'AIOM ha finalmente la piena disponibilità e responsabilità di una rivista. Personalmente ho sempre creduto nell'importanza e nella trasparenza dell'informazione, nel dialogo aperto sia tra noi oncologi, sia, soprattutto, con le istituzioni e i rappresentanti dei media. Del resto, una Società scientifica non è solo chiamata a dare risposte concrete, ma anche a condividere il percorso di ricerca su cui si basa il bene comune. E questo è possibile farlo aprendo il più possibile il dibattito, con tutti i mezzi a nostra disposizione. Uno di questi è senza dubbio AIOM Notizie, il cui progetto editoriale rispecchia appunto la filosofia della tribuna aperta, dove poter discutere i temi d'attualità in campo oncologico. Il nostro obiettivo è di allargare il dibattito a tutte quelle voci che intendono portare un contributo di intelligenza e di professionalità alla crescita culturale di questa professione e, di conseguenza, del Paese.

Questo numero si apre con un'intervista in esclusiva al ministro della Salute, Girolamo Sirchia, che oltre a sottolineare i notevoli progressi nella diagnosi e nella cura dei tumori e come questi risultati siano da attribuire all'integrazione e all'organizzazione territoriale delle attività e delle strutture oncologiche in stretto collegamento tra di loro, pone l'accento sugli obiettivi di prevenzione del suo dicastero. Un capitolo questo di fondamentale importanza, che dovrebbe essere un punto cardine in tutte le scelte programmatiche e le strategie di salute pubblica. In particolare nelle grandi città e in quelle aree dove l'inquinamento atmosferico e industriale sono stati causa negli ultimi anni di un incremento di alcune neoplasie. Per questo, con la redazione, abbiamo deciso di ricostruire la storia dei veleni del Petrolchimico di Marghera. Ne è uscito, a mio avviso, un interessante reportage, che aiuta a capire in che modo e perché a due passi da una delle più belle città del mondo si sia consumato uno dei più grandi disastri ambientali.

L'ingresso nel Terzo Millennio e il progetto futuro di un unico Stato Europeo non ci devono far dimenticare le disavventure del passato. Molti di noi la vicenda Di Bella se la ricordano perché l'hanno vissuta in prima persona. I più anziani hanno sicuramente memoria degli altri "apprendisti stregoni" che, periodicamente, si sono materializzati millantando cure miracolose contro un male che sappiamo bene quanto sia difficile da sconfiggere. Ai colleghi più giovani consiglio quindi vivamente di leggere l'articolo che ricorda i tanti Di Bella visti in Italia e in particolare l'analisi sociologica della dottoressa Leonzi, ricercatrice alla Sapienza di Roma, per non farci trovare spiazzati e impreparati alla prossima occasione. La rivista da poi ampio spazio ai principali articoli della letteratura internazionale, di cui proponiamo un commento, e all'attività delle sedi regionali dell'AIOM. Ce n'è insomma per tutti i gusti. Buona lettura.

prof. **Francesco Cognetti**  
Presidente Nazionale AIOM

Con il Ministro della Salute **Girolamo Sirchia**

# «**Servizi integrati e più qualità nelle cure**»

di **Mauro Boldrini**

Oggi in Italia di cancro si muore di meno: rispetto all'inizio degli anni Novanta i decessi nel nostro Paese per tumore sono diminuiti del 6%, con una riduzione marcata soprattutto nella fascia d'età tra i 35 e i 64 anni: -10% nelle donne e addirittura -19% negli uomini. Ma è anche un'Italia a due facce quella che emerge dai dati epidemiologici: al Nord ci si ammala più facilmente, al Sud si guarisce meno. Le abitudini di vita, e in particolare le condizioni ambientali, dovute in gran parte all'inquinamento industriale – i morti per l'esposizione ai veleni del cloruro di vinile al Petrolchimico di Marghera e quelli per aver respirato amianto a Casale Monferrato sono gli esempi più eclatanti – hanno incrementato nell'Italia settentrionale l'incidenza delle neoplasie, fra cui quelle al polmone e al fegato. L'Italia meridionale, nonostante i progressi recenti e le professionalità degli oncologi medici, sconta invece ancora una cronica carenza di strutture, soprattutto radioterapiche. Con il ministro della Salute Girolamo Sirchia abbiamo cercato di analizzare questi fenomeni e di capire quali sono i programmi e le strategie dell'istituzione pubblica per dare una risposta concreta ai problemi sul tappeto.





**Prof. Sirchia, malgrado i grandi progressi dell'oncologia negli ultimi 20 anni, il cancro resta una delle prime cause di morte della popolazione: quali interventi intende adottare il suo dicastero per combattere questa grave malattia?**

Studi recenti condotti dai Registri Tumori di popolazione italiana (Itacare) ed europea (Eurocare) hanno dimostrato che la sopravvivenza a lungo termine dei casi affetti da tumore maligno è aumentata significativamente negli ultimi venti anni raggiungendo valori del 40-45% e, per alcuni tumori, superando la soglia del 50%. Ciò ha comportato una riduzione del rischio globale di morte del 30% dal 1978 ad oggi. Il dato che emerge con evidenza dal-

lo studio Itacare è però che esistono ancora differenze di sopravvivenza fra le diverse aree del nostro Paese e che queste differenze riguardano quasi esclusivamente quei tumori che rispondono bene ai trattamenti convenzionali considerati. Ciò dimostra che le possibilità di guarigione e di lunga sopravvivenza dei malati affetti da tumore maligno dipendono, in gran parte, dalla qualità dei servizi diagnostici e terapeutici erogati dai presidi di oncologia, dalla loro migliore integrazione e dall'organizzazione territoriale delle attività e delle strutture oncologiche di prevenzione, diagnosi e cura, in stretto collegamento tra di loro. Ed è su questi aspetti che si sta lavorando. Nuovo impulso sarà dato dal Piano sanitario nazionale, in cui, tra gli obiettivi strategici, vi è la creazione di un *sistema di garanzia di qualità* delle strutture sanitarie per evitare errori medici, lunghe liste d'attesa, mancanza di procedure codificate, evidenti sprechi, piani di formazione occasionali, attraverso il sistema di norme ISO per la certificazione della qualità. Si punterà molto anche sul lavoro in rete per garantire l'integrazione socio-sanitaria degli interventi.

Altro obiettivo è quello della riorganizzazione degli ospedali che dovrebbe portare, accanto alla promozione di centri di eccellenza in ogni regione, alla realizzazione di una adeguata assistenza domiciliare integrata e dell'ospedalizzazione domiciliare. Infine, un passaggio cruciale, quello dalla sanità alla salute, che significa più prevenzione e quindi più informazione sugli stili di vita corretti. Abbiamo cominciato con una campagna contro il fumo passivo e continueremo con l'alimentazione, per un progressivo ritorno alla dieta mediterranea.

**La prevenzione è una delle strategie più importanti di salvaguardia della salute pubblica, e non solo per quanto riguarda la patologia neoplastica. La normativa sul fumo è senz'altro un passo importante in questo senso. Rimane però il grave problema dell'inquinamento: chi vive nelle aree urbane ha il 50% di probabilità in più di ammalarsi di cancro del polmone di chi abita in campagna. Solo lo smog cittadino è responsabile del 4,6% dei tumori, senza contare le morti per tumori cosiddetti occupazionali, calcolati in circa 6 mila l'anno. Che cosa è realisticamente possibile fare nel breve periodo per ovviare a questi numeri?**

Ogni scelta programmatica di carattere nazionale e locale dovrebbe tener conto della componente salute. È evidente che gli interventi di natura complessiva dovrebbero interessare l'intera organizzazione urbanistica delle città, come la separazione drastica dei flussi veicolari dalle aree di permanenza della popolazione e la creazione di una rete efficiente di trasporto urbano non inquinante. Dovrebbero essere facilitate le iniziative volte a limitare il traffico privato nel-

l'ambito urbano, al potenziamento del trasporto pubblico, all'esclusivo uso di auto catalizzate, alla limitazione della circolazione nell'ambito urbano dei ciclomotori a due tempi, al posizionamento dei distributori di carburante lontano dalle abitazioni e dai presidi scolastici. L'orientamento verso politiche più restrittive sulla circolazione di auto private, d'altra parte, è stato anche sancito dalla recente Conferenza Interministeriale di Londra, dove i ministri di Sanità, Ambiente e Trasporti di 54 paesi hanno sottoscritto un documento con precisi impegni programmatici. Tutte le azioni indicate dovrebbero essere accompagnate da un progetto strategico italiano, fortemente caratterizzato dal punto di vista epidemiologico, sulle caratteristiche degli inquinanti urbani, sull'impatto di questi sulla salute della popolazione, sull'efficacia delle politiche e delle strategie preventive proposte ed adottate. È poi da ricordare la necessità di una attenta sorveglianza degli effetti sanitari delle emissioni derivanti dai grandi complessi industriali e per la produzione di energia elettrica e dagli impianti di incenerimento. Infine, bisogna investire nella ricerca e nello sviluppo di metodi efficaci per l'informazione corretta alla popolazione sui rischi da esposizione ambientale, anche in relazione al livello di percezione del rischio. Un capitolo del Nuovo Piano sanitario nazionale è dedicato a questi aspetti.

**Il presidente della Lega Tumori di Roma, Giuliano Quintarelli, in un recente incontro pubblico ha sostenuto che il sistema sanitario italiano non è in grado di fare prevenzione in modo capillare ed efficace, soprattutto per combattere il cancro. Secondo Quintarelli, le Asl non sarebbero in condizioni di poter attuare programmi che rispondano alle necessità reali? Qual è il suo parere?**

Il Servizio sanitario nazionale, anche se a più velocità, si sta avviando verso il superamento di molti dei problemi legati all'incertezza della quantità delle risorse finanziarie, fino ad oggi sottostimata, a processi che deresponsabilizzavano i livelli dirigenziali e al tempo stesso rendevano i medici poco motivati. Nel nuovo contesto organizzativo, ma prima ancora culturale, nato con l'Accordo Stato-Regioni dell'8 agosto, ogni amministrazione non potrà fare a meno di considerare cura e prevenzione come due facce della stessa medaglia, altrimenti il sistema non sarà in grado di rispettare i budget di spesa predefiniti. Dal punto di vista culturale, parliamo di passaggio dalla sanità alla salute proprio per sottolineare un nuovo concetto di assistenza che implica una razionalizzazione e riorganizzazione del sistema, un riequilibrio tra i diversi settori di intervento e l'impegno nella riallocazione delle risorse dalla cura alla prevenzione, e in questo ambito anche dalla generalità della popolazione ai gruppi a rischio.

**Le ultime proiezioni dei Registri Tumori dimostrano che esiste ancora una disparità di assistenza tra Nord e Sud del nostro Paese: la regionalizzazione della sanità porterà reali benefici o non c'è il rischio di allargare ulteriormente il gap?**

L'unico rischio è che il processo federalista in atto tradisca se stesso e si traduca in un mero passaggio di consegne dei poteri da una burocrazia centrale ad una locale, senza avvicinarsi ai bisogni della popolazione, senza che i cittadini possano esercitare un vero controllo, senza una solidarietà tra le Regioni ricche e quelle in difficoltà. Il Governo, in accordo con le Regioni, ha predisposto e sta promuovendo tutti gli strumenti necessari perché si possa finalmente dare uniformità all'assistenza, a cominciare dal Piano sanitario nazionale e dall'Accordo sui Livelli essenziali di assistenza. E accanto alla certificazione di qualità delle strutture sanitarie, vorrei segnalare, come altro strumento indispensabile per promuovere l'omogeneità, il lavoro in rete. Proprio recentemente il Ministero della Salute ha varato il progetto "e-Oncology" per la realizzazione di una rete di collaborazione virtuale tra i centri di eccellenza in oncologia, la prima di una serie di reti specialistiche. Gli obiettivi sono proprio quelli di assicurare, su tutto il territorio nazionale, omogeneità nella qualità dell'assistenza ai malati di tumore nonché di elevare e armonizzare il livello della ricerca italiana sul cancro, in linea con i programmi europei. Attraverso il portale avverrà non solo la comunicazione e l'informazione dei sette Ircs oncologici italiani, ma anche tra questi e gli ospedali, le università, il CNR e i cittadini. E grazie al teleconsulto tra i centri e i reparti di oncologia di tutta Italia, la rete è destinata a limitare il fenomeno delle migrazioni da regione a regione in cerca di cure appropriate.

**Da scienziata come ha vissuto tutti i casi Di Bella che hanno costellato la storia della medicina in Italia e perché secondo lei hanno così grande presa nell'opinione pubblica: è solo un fatto di emotività, è una responsabilità politica, della stampa o altro?**

C'è un passaggio molto delicato della malattia oncologica che riguarda l'ingresso nella fase terminale e la cura del dolore. Spesso questa fase viene gestita in modo inadeguato, soprattutto per la scarsa integrazione tra ospedale e territorio, la mancanza di servizi socio-sanitari a domicilio, di hospice o altre strutture residenziali, in generale di cure palliative appropriate, quando la medicina specialistica, ad alta intensità di cure, tecnologicamente avanzata, ospedalizzata, non può più tenere in carico il paziente perché non ha più nulla da dare. Il malato e la sua famiglia possono vivere questo momento come un abbandono della medicina ufficiale e trovare rifugio in quanto di più umano possa essere loro offerto: una nuova speranza. Per questo il passaggio deve essere protetto attraverso la continuità dell'assistenza che significa integrazione e comunicazione tra i servizi dell'ospedale e quelli del territorio, fra professionisti dell'uno e dell'altro ambito, attraverso quella rete assistenziale che dobbiamo creare con l'aiuto anche della telemedicina. Far vivere il senso di abbandono al paziente più fragile è uno dei fallimenti più grandi di quel processo di umanizzazione della medicina che informa ogni piano sanitario. È soprattutto una sconfitta del medico, che forse a un certo punto non ha più saputo dare ascolto alla persona malata.

# Prevenzione, questa sconosciuta

“Il sistema sanitario italiano non è in grado di fare prevenzione in modo capillare ed efficace, soprattutto per combattere il cancro. Una grave incapacità, questa, in un Paese dove ogni giorno i tumori colpiscono 720 persone e ne uccidono 432”.

A denunciarlo pubblicamente, nel corso di un convegno sul tema, è stato il prof. Giuliano Quintarelli, oncologo al Regina Elena di Roma e presidente della Lega tumori della capitale. “Da tanti anni – ha affermato Quintarelli – si parla di prevenzione contro il cancro: così com’è strutturato il Servizio Sanitario Nazionale non mette però le Asl in condizione di poter attuare programmi che rispondano alle necessità reali”. A dimostrarlo sono le cifre: “nel ‘97, a fronte di una spesa sanitaria complessiva di 106.404 miliardi di lire, solo 7.349 miliardi sono stati destinati alla profilassi e vigilanza igienica e alla prevenzione di tutte le principali patologie”. Anche gli italiani hanno le loro “colpe”. Il 55% non fa nulla per prevenire i tumori e solo il 15% dei medici di famiglia suggerisce ai pazienti di sottoporsi a visite ed esami di controllo. “È vero – prosegue Quintarelli – il tumo-

re uccide e in alcuni casi non è guaribile, però è sempre curabile. Non solo si può fare molto per allungare l’esistenza dei pazienti, ma anche per garantire loro una buona qualità di vita. In molti casi, poi, di tumore si guarisce. Guariscono la maggior parte dei tumori al seno, dei tumori ai testicoli, anche al colon retto: l’unica condizione è che si intervenga quando la malattia è in uno stadio iniziale”. E in tutto questo il servizio sanitario nazionale dovrebbe giocare un ruolo di primo piano. Dovrebbe, perché “da anni si parla di prevenzione contro il cancro e nello stesso tempo si continuano a comprare sigarette dal monopolio di stato”. Eppure in alcuni casi – ammette il presidente della Lega Tumori di Roma – anche il servizio sanitario nazionale ha dimostrato di saper fare prevenzione. “Non c’è cittadino italiano che non sappia cos’è l’AIDS e cosa fare per evitare il contagio: tutto ciò grazie ad una capillare prevenzione da

## Europa Donna, un impegno nelle stanze del potere

**Europa Donna, Associazione fondata dal prof. Umberto Veronesi, da sempre impegnata al fianco delle donne per la lotta contro il tumore al seno e le altre neoplasie tipiche del sesso femminile, spera nel sostegno delle parlamentari e auspica un rinnovamento a seguito della regionalizzazione del sistema sanitario: “Per ridurre la disparità incredibile che c’è fra nord e sud e che non riguarda solo la prevenzione e la diagnosi ma purtroppo anche la terapia – sostiene la presidente, Francesca Merzagora – da alcuni anni stiamo portando avanti un programma di sensibilizzazione nei confronti delle parlamentari donne: di tutte, al di là degli schieramenti politici. Certo è un lavoro lungo, ma credo che solo coinvolgendo direttamente i decisori politici sia possibile arrivare ad una soluzione dei problemi più urgenti. Molte regioni del sud non hanno per esempio ancora a disposizione la tecnologia adatta. Ciò comporta viaggi della speranza verso il nord o, cosa ancora più grave, il ricorso ad interventi radicali per l’impossibilità di accedere a cure meno invasive”.**

## AIMAC: “Per vincere il cancro bisogna conoscerlo”

**L’AIMAC, l’associazione che riunisce i malati di cancro e i loro familiari, considera l’informazione una delle strategie fondamentali nella lotta al cancro.**

**“La prevenzione del cancro – sostengono infatti il responsabile di Aimac – si basa soprattutto sulla conoscenza. La gente, però, non si accontenta più di spiegazioni sommarie o delle campagne di informazioni generiche proposte tramite i media. La nostra esperienza ci ha insegnato che i cittadini vogliono essere coinvolte personalmente. Il compito di informare, quindi, dovrebbe essere delegato ai medici di base che in occasione delle visite ai pazienti dovrebbero consigliare e prescrivere gli esami necessari a prevenire i tumori tipici di quell’età o legati allo stile di vita del singolo paziente”. Forme di prevenzione altrettanto “personalizzate” potrebbero essere messe a punto dalle ASL invitando le persone a sottoporsi agli esami preventivi. “Tutto ciò – concludono all’Aimac – consentirebbe non solo di salvare molte vite, ma anche un significativo contenimento dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale”.**

parte dello Stato. Ma nello stesso lasso di tempo in cui l’AIDS uccideva circa 26 mila persone, il cancro ne uccideva quasi un milione e mezzo. Malgrado ciò la campagna di prevenzione contro i tumori è rimasta nelle mani delle sole associazioni di volontariato, per una lotta che si fa sempre più difficile da combattere”. L’Aimac, associazione che riunisce i malati di cancro e i loro familiari, considera l’informazione una delle strategie fondamentali nella lotta al cancro.



Lavoro “killer”: secondo una stima prudente ogni anno nel nostro Paese si conterebbero circa 6000 morti da tumori occupazionali. “L’incidenza dei tumori professionali in Italia è in costante crescita – conferma Francesco Tomei, direttore della Scuola di specializzazione in Medicina del Lavoro dell’Università La Sapienza di Roma – ed è ancora sottostimata, perché l’onere della prova è a carico del lavoratore. Sono invece numerosi gli agenti chimici, fisici e biologici – occupazionali e ambientali – che interferiscono con il sistema neuro-immuno-endocrino”. Per dare una risposta a questi quesiti, l’Ispesl (Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro) ha promosso e finanziato due studi: uno sull’effetto dell’amianto sulla salute e l’altro sulle concentrazioni dei cancerogeni chimici. Sempre l’Istituto sta inoltre conducendo delle ricerche sul possibile effetto cancerogeno dello stress da lavoro. I dati verranno poi messi a confronto con quelli raccolti da gruppi di ricerca finlandesi, norvegesi, svedesi e tedeschi.

# Fabbriche e morte

di Maria Vascon

**Li chiamano crimini di pace ma i morti che provocano hanno numeri da bollettino di guerra. Sono i tumori professionali, quelli dovuti all’incuria, al mancato rispetto delle norme di sicurezza, all’omissione di atti dovuti, all’inquinamento incontrollato di aria e acqua, all’uso di sostanze cancerogene note come tali. In tutto sono almeno 6.000 all’anno, l’INAIL ne riconosce però poche centinaia. Che alcune sostanze come l’amianto e il cloruro di vinile siano cancerogene lo si sa da anni: certamente dai primi anni Settanta, eppure il primo atto del processo contro i vertici del polo chimico di Porto Marghera, conclusosi di recente, ha visto l’assoluzione delle aziende responsabili dell’emissione degli agenti tossici.**

Intanto a Marghera come a Monfalcone e in tutte le piccole e grandi officine i tumori professionali continuano a uccidere anche a 15, 20, 30 anni dalla prima esposizione agli agenti cancerogeni. Succede così che molti operai, quando già pensano alla pensione e a come godersi la famiglia e i nipoti, dopo aver dato gli anni migliori della loro vita alla fabbrica, si trovano a fare i conti con la malattia. Una malattia grave che non perdona e che difficilmente viene riconosciuta come malattia professionale perché, salve rare eccezioni, appare dal punto di vista clinico e biologico in tutto e per tutto simile alle altre neoplasie. Stime ufficiali ne esistono ancora poche. Fra queste c'è lo studio dell'Agencia internazionale per la ricerca sul cancro di Lione (AIRC) che ha individuato 48 sostanze (ma i dati sono in continuo aggiornamento) "certamente cancerogene" per l'uomo e di queste almeno la metà è costituita da agenti chimici industriali. Ma perché è così difficile ottenere il riconoscimento di malattia professionale per tumori tipicamente legati all'esposizione a sostanze tossiche? Secondo il prof. Nicola Magnavita, docente di medicina del lavoro al Policlinico Gemelli di Roma, "si tratta di un problema grave e complesso dovuto ad una serie di concause". "Dal punto di vista strettamente diagnostico – sostiene l'esperto – va sottolineato il fatto che il tumore, qualsiasi tipo di tumore, non è mai riconducibile ad un solo fattore. Il fumo di sigaretta, per esempio, fa aumentare di almeno 10 volte il rischio di contrarre un tumore: ecco quindi che in un lavoratore a rischio, se fumatore, è più difficile stabilire la reale causa della malattia. Lo stesso mesotelioma della pleura, tumore tipico di chi è stato a lungo a contatto con l'amianto, può essere causato anche dal virus MV40. Se a tutto ciò si aggiungono gli altri fattori universalmente riconosciuti come responsabili dei tumori quali la familiarità, la predisposizione genetica, l'alimentazione scorretta, è facile comprendere perché sia così difficile ottenere il riconoscimento di malattia professionale. Ciò

non toglie – aggiunge però Magnavita – che il medico legale abbia un dovere etico in più rispetto agli altri medici. Mentre le altre branche della medicina impongono la cura del singolo, la medicina del lavoro si deve occupare anche dell'ambiente, perché il danno subito da un lavoratore non debba ripetersi su altri che già operano in quel contesto o che in futuro ci si troveranno. Il ruolo del medico del lavoro non si esaurisce quindi nella diagnosi e nella terapia: dobbiamo andare oltre, fare in modo che, dove è possibile, i pazienti abbiano dei benefici di legge, dobbiamo far sì che si intervenga sull'ambiente per tutelare la salute degli altri. L'unica arma che abbiamo a disposizione per riconoscere in una malattia la causa professionale è l'anamnesi. Solo sapendo che attività svolge o ha svolto il paziente, quindi con quali sostanze è venuto in contatto, siamo in grado di trovare un nesso fra lavoro e malattia. Purtroppo, nonostante il nostro paese abbia dato i natali a Bernardino Ramazzini, fondatore, tre secoli fa, della medicina del lavoro e che per primo capì che per curare il lavoratore malato si doveva intervenire sull'ambiente e non limitarsi a curare la persona, l'anamnesi e la valutazione dell'ambiente in cui il paziente lavora occupano ancora un ruolo marginale nelle valutazioni dei medici.

Teniamo presente, inoltre, che riconoscere e denunciare anche il solo sospetto di malattia professionale è un dovere di tutti i medici. La denuncia, imposta dalla legge oltre che dall'etica professionale, va fatta all'INAIL e all'ASL, che svolge le funzioni di ispettorato del lavoro. Sarà poi compito di questi enti portare avanti il processo valutativo e raccogliere la documentazione necessaria a provare il nesso tra malattia e professione".


Intanto, se da una parte la lentezza propria delle istituzioni tarda a riconoscere indennizzi ai lavoratori che si ammalano, dall'altra il legislatore ha messo a punto delle norme che impongono controlli periodici e "programmi di bonifica ambientale" ai

datori di lavoro. Il quadro delle malattie professionali sta quindi cambiando e va assumendo sfumature per certi versi meno drammatiche ma nello stesso tempo più difficili da identificare. "Fino a venti anni fa – spiega il prof. Magnavita – i reparti di medicina del lavoro erano occupati da persone intossicate. C'erano intossicazioni da piombo, da mercurio, da cloruro di vinile: si trattava di persone relativamente giovani che si ammalavano perché esposte a dosi massicce di agenti tossici. Oggi siamo di fronte a due realtà, una rappresentata da lavoratori che vengono dal sommerso, lavoratori in nero, spesso extracomunitari che lavorano senza prendere le dovute precauzioni e che non si rivolgono all'ospedale se non quando si trovano in condizioni ormai disperate; l'altra dai lavoratori di piccole aziende o dagli artigiani che, per leggerezza, cattiva informazione o più spesso per ridurre i costi, non applicano le necessarie norme di sicurezza".

Ma non solo le leggi hanno portato ad un cambiamento, le stesse tecnologie in continua evoluzione portano con sé malattie diverse. Se l'amianto, responsabile del famigerato mesotelioma della pleura che tante vite ha stroncato ai cantieri di Monfalcone e fra gli operai preposti alla produzione e messa in opera dell'Eternit, è destinato all'estinzione, altri agenti tossici sono in agguato. Ultime, in ordine di tempo le radiazioni ionizzanti balzate alla cronaca in tutto il mondo e in alcuni paesi già approdate alle aule dei tribunali.







**“...Marghera senza fabbriche saria più sana, na jungla de panoce, pomodori e marijuana...”**

Pitura Freska

In qualche caso la citazione, anche se scandalosa e irriverente come questa, ci sta. Nell'ambito dei tumori lavorativi, Marghera è infatti “il caso”.

# Marghera, c'era una volta il mare

di **Sergio Ceccone**

**Il più grande polo chimico italiano nasce ai bordi della laguna di Venezia nel 1951, in una zona paludosa (in veneto Marghera significa “mar gh’era”, cioè “qui c’era il mare”). Il primo impianto (CV1) per il cloruro di vinile monomero (CVM) entra in funzione nel 1952, seguito dal CV3 per la polimerizzazione (PVC). La plastica di Marghera è un segno della ripresa economica del dopoguerra. Ma, oltre alla plastica e ad altre materie prime, dai 2000 camini del petrolchimico esce dell’altro.**

**“...Nella zona industriale di Porto Marghera troveranno posto prevalentemente quegli impianti che diffondono nell’aria fumo, polvere o esalazioni dannose alla vita umana, che scaricano nell’acqua sostanze velenose, che producono vibrazioni o rumori”.**

È un passo delle Norme tecniche di attuazione del Piano regolatore di Venezia del 1962 rimasto in vigore fino al 1990 ed applicato dunque, purtroppo alla lettera, per 30 anni.

## **La tossicità del CV**

Fino al 1970 nessuno nel nostro Paese aveva avanzato alcun sospetto sulla tossicità del CV. A febbraio di quell’anno arriva la prima segnalazione. Il prof. P. Luigi Viola della Solvay di Rosignano comunica che il CV per via inalatoria a dosi massicce (30.000 ppm) produce nel ratto un tumore raro, il carcinoma di una ghiandola sebacea del condotto uditivo esterno (ghiandola di Zymbal). Sulla base di questa osservazione alcuni

medici dell’Istituto Oncologico Regina Elena (IRE) di Roma effettuano studi su modelli sperimentali che dimostrano incontestabilmente che “...il CV per inalazione negli animali di laboratorio induce nel 70% tumori dell’epidermide e nel 30% dei casi neoplasie del polmone”. Nei primi mesi del ’71 l’IRE raccoglie i risultati nel documento “ONCOGENESI AMBIENTALE” e lo inoltra al Ministero della sanità evidenziando che “...Essendo le plastiche poliviniliche diffuse ed impiegate ad ogni livello sociale, indipendentemente da particolari attività professionali, sarebbe quanto mai opportuno che nell’IRE venisse creato un centro per lo studio dell’oncogenesi ambientale sotto l’egida del Ministero”.

A luglio del ’71 i vertici della Montedison commissionano al centro di Ricerca sul Cancro di Bentivoglio (Bo) (oggi gestito dalla Fondazione Europea di Oncologia di Padova), diretto dal prof. Cesare Maltoni, un mega-progetto. Il CV venne saggiato su 7000 animali di 4 tipi: ratti di due ceppi, topi e criceti. Gli animali vengono esposti per via inalatoria, ingestiva e iniettiva. Già un anno dopo (1972) nei ratti esposti per via inalatoria erano insorti tre tipi di tumori: ghiandola di Zymbal, rene (nefroblastomi) e una neoplasia rarissima nell’uomo e inusuale negli animali da laboratorio, l’angiosarcoma epatico. Il prof. Maltoni segnala più volte alla Montedison la gravità della situazione. Nell’autunno del ’73 scoppia

il caso Goodrich, una fabbrica americana dove alcuni addetti alla lavorazione del CVM erano deceduti per angiosarcoma epatico.

Nel maggio del 1974, in base ai dati raccolti che dimostravano che il CV è un agente cancerogeno forte e multipotente, l'Agencia internazionale di ricerca sul cancro (IARC) portò da 500 ppm a 1 ppm lo standard espositivo ammesso per i luoghi di lavoro.

### **Morte a Marghera**

Nel 1975 in seguito ai ripetuti incidenti verificatisi in fabbrica, la Fulc, sindacato unitario dei lavoratori chimici, promuove l'indagine epidemiologica dell'Università di Padova e ad agosto dello stesso anno i sindacati presentano al Consiglio regionale Veneto una mozione per chiedere il blocco (definitivo o anche solo temporaneo) degli impianti più obsoleti e irrecuperabili, soprattutto il CV6 per la trasformazione del lattice in polvere di pvc. Il 12 marzo 1977 arrivano le conclusioni: della popolazione operaia presa in esame, il 75% presentava già disfunzioni epatiche gravi, "...una situazione sanitaria complessiva grave che richiede lo spostamento inevitabile degli ambienti a rischio CVM degli operai e un intervento globale di risanamento degli impianti". Di fronte alla gravità della situazione, la Montedison non prende alcun provvedimento, nemmeno con il passaggio di proprietà degli impianti (tra l'81 e l'85) ad Enichem (poi Enimont).

È il 1988 e Gabriele Bertolozzo, operaio a Marghera dal '56, lascia la fabbrica con il prepensionamento. Nella testa ha un'idea fissa: realizzare un'inchiesta sulle morti da lavorazione del pvc, perché non accetta il fatto di essere l'unico sopravvissuto dei primi 6 operai autoclavisti al CV6. Da solo, per 2 anni, ricostruisce pazientemente la storia di 524 colleghi; intervistando loro, le vedove, le figlie, gli orfani, esaminando cartelle cliniche e referti, annota 184 morti, di cui più di un centinaio per tumori, quasi tutti a fegato, laringe, polmoni. I dati ufficiali sono quelli dell'Istituto Superiore di Sanità, che dalla fine degli

anni '70 registra tutti gli addetti al CV. I notiziari dell'ISS descrivono 4 casi di angiosarcoma epatico nell'83, che nell'87 diventano 5 con l'aggiunta di 9 angiosarcomi primitivi, mentre nel '92 l'ISS registra 26 casi di tumori su 1535 operai. L'Enichem, dal canto suo, fino al '94 denuncia solo 2 casi di tumore al fegato su 1658 addetti al pvc. In questo macabro balletto di cifre c'è qualcosa che non va, pensa Bertolozzo, e quindi presenta un esposto alla magistratura che apre un'inchiesta e chiede all'ISS un supplemento d'indagine con cui vengono accertati 86 morti per tumore maligno su 1568 addetti alla polimerizzazione. Scontando l'effetto "lavoratore sano", si tratta di un'incidenza che gli esperti definiscono "...aumentata in maniera significativa". Nel caso degli autoclavisti come Bertolozzo, l'ISS calcola un SMR (tasso standardizzato di mortalità) per angiosarcoma di 60.000, pari a 600 volte la frequenza attesa. Le cause di morte accertate per i 18 autoclavisti deceduti sono: 9 tumori al fegato, 3 cirrosi epatiche e 4 per altri tumori. Dal tragico conto dell'ISS restano esclusi gli addetti all'insacco del PVC che lavora-

vano per ditte esterne, tra i quali l'ex operaio aveva registrato 82 morti per tumore. Bertolozzo aveva ragione, ma non lo saprà mai: morirà infatti un incidente stradale, il 12 settembre 1995, investito da un camion.

### **Il processo**

Ma il suo esposto del '94 e le conferme dell'ISS convincono il giudice Felice Casson che il 12 dicembre 1996 deposita il rinvio a giudizio nei confronti degli allora vertici di Montedison e Enichem. Il 21 marzo 1997 si apre il processo per la strage di lavoratori (in totale sono stati accertati 157 decessi e 103 casi di cancro) e il disastro ambientale in laguna. L'accusa: strage, omicidio plurimo, disastro colposo. La requisitoria del PM dura 5 giorni e vengono chiesti 185 anni per i 28 imputati. Il 2 novembre 2001 la sentenza di primo grado li assolve perché "...prima del '73 non esistevano precise norme di tutela dei lavoratori e dell'ambiente...", mentre dopo tale data "Il fatto non sussiste" perché l'origine dei danni risaliva al periodo precedente il '73.

## **"Colletti bianchi" a rischio**

**Messo da parte l'amianto, responsabile del mesotelioma della pleura, e tenuto sotto controllo il cloruro di vinile, oggi sono le nuove tecnologie ad essere responsabili della maggior parte dei tumori professionali. Le antenne radio, i telefoni cellulari, ma anche l'uranio impoverito e, ultimi in ordine di tempo, i radar usati durante la guerra fredda, sono sotto accusa sulle pagine dei giornali, commuovono l'opinione pubblica e riempiono le aule dei tribunali. I medici su questo vanno però molto cauti. Che le emissioni radio facciano male è possibile, ma che abbiano effetti cancerogeni non lo ha dimostrato ancora nessuno. L'attenzione degli oncologi si rivolge invece altrove. "Nei reparti diminuiscono i casi di mesotelioma - afferma il prof. Silvio Monfardini, direttore della Divisione di Oncologia dell'Ospedale di Padova - ma sono in aumento i tumori ai polmoni nei fumatori". Il messaggio è chiaro: oggi che le grandi aziende sono controllate e che i medici del lavoro visitano periodicamente chi è esposto a sostanze tossiche, il fumo di sigaretta uccide più della fabbrica. "Il fumo di sigaretta e l'alimentazione troppo ricca di grassi animali - sostiene il dott. Diego Serraino, ricercatore presso il reparto di malattie infettive dell'ospedale Spallanzani di Roma - sono responsabili di almeno 7 tumori su 10, eppure milioni di persone continuano a fumare e a mangiare in modo scorretto". Oltre che nelle fabbriche, quindi, il medico del lavoro dovrebbe entrare negli uffici. Sono i colletti bianchi, infatti, i lavoratori più a rischio per le nuove malattie professionali. Responsabili, oltre al famigerato fumo di sigaretta, la vita sedentaria, l'aria condizionata e anche l'ultimo ritrovato della tecnica, la ozonizzazione, cioè il rilascio di ozono con appositi strumenti per dare all'ambiente l'odore tipico della pioggia.**



# I tumori nei giovani

di Sergio Ceccone

**Ogni anno il cancro colpisce 11.000 giovani italiani e ne uccide 2.600: è la prima causa di morte fra le donne e la seconda fra gli uomini, dopo gli incidenti stradali. Più sfortunato il gentil sesso: 6.100 vittime di tumori nel '95 contro le 4.700 tra gli uomini, con 1.335 decessi rispetto ai 1.225 maschili. Cancro della mammella, del collo dell'utero e della tiroide sono le neoplasie maggiormente diffuse nelle donne, tumore del testicolo, linfomi e leucemie le più frequenti negli uomini. Ma a fare paura sono soprattutto il tumore del polmone e dell'ovaio, linfomi e leucemie, con percentuali di guarigione minori nel nostro Paese rispetto al resto d'Europa e agli Usa. Questa, in sintesi, la 'fotografia' scattata dalla prima ricerca sull'incidenza del cancro fra gli italiani dai 15 ai 39 anni, condotta da Istat, Istituto Superiore di Sanità e Associazione per la lotta ai tumori giovani (Alteg).**

**Ogni anno in Italia - e in questo le cifre sono sovrapponibili al resto d'Europa e agli Usa - si registrano tra i maschi di questa fascia d'età 41 nuovi casi di cancro ogni 100.000 persone. Fra le italiane 'under 40' sono invece 52 i nuovi casi per 100.000, contro i 50 del Vecchio Continente, ma meno dei 64 per 100.000 diagnosticati negli Usa. I nostri connazionali uomini fanno i conti soprattutto con il tumore del testicolo (910 nuovi casi l'anno), linfomi non-Hodgkin (4,83 nuovi casi ogni 100.000) e leucemie (3,17 per 100.000): insieme totalizzano il 44% di tutte le neoplasie che colpiscono i giovani maschi. In particolare, il cancro del testicolo, diffuso soprattutto nei giovanissimi, è in lieve aumento: dai 5,5 nuovi casi ogni 100.000 del '90 ai 7,91 su 100.000 del '95. Fortunatamente oggi le possibilità di guarigione sono elevate: dopo 5 anni dalla diagnosi, 93 persone su 100.000 sono vive.**

Anche le giovanissime sono vulnerabili al tumore del seno, che rappresenta da solo il 30% dei nuovi casi di cancro in un anno. Sono state 1.931 le donne sotto i 40 anni colpite nel '95, 16 ogni 100.000 rispetto alle 12 su 100.000 del '90. Se l'incidenza aumenta ed è più alta che nel resto d'Europa, la mortalità è in calo: a 5 anni dalla diagnosi, 73 italiane su 100 sono vive, collocando il nostro Paese a metà tra il 66% di guarigioni della Gran Bretagna e il 75% degli Usa. Le giovani donne sono colpite dal melanoma più dei coetanei maschi, rispettivamente 317 e 258 nuovi casi l'anno. Contro questo tumore deve ancora essere fatto molto nel nostro Paese che, senza distinzioni di sesso, presenta percentuali di guarigione minori rispetto all'Europa e ancor meno degli Usa: a 5 anni è vivo il 73% degli uomini e l'83% delle donne contro l'86% e il 94% degli Stati Uniti. Segniamo il passo rispetto agli Usa anche nella lotta ai linfomi di Hodgkin: a 5 anni dalla diagnosi sopravvive l'85% delle giovani italiane rispetto al 91% del-

le pazienti americane. Nella penisola, infine, si guarisce meno dalla leucemia, la neoplasia responsabile del maggior numero di morti fra gli uomini. Con una sopravvivenza del 32% fra i maschi e del 31 fra le femmine, l'Italia è agli ultimi posti in Europa e ben lontano dalle percentuali americane: 40% fra gli uomini e 36% fra le donne.

Giovanni Rosti, Responsabile dell'Unità operativa chemioterapica ad alte dosi e terapie cellulari dell'AUSL di Ravenna, uno dei centri di riferimento italiano per la cura dei tumori giovanili, vive quotidianamente queste problematiche. A lui abbiamo chiesto un commento alla fotografia dell'Istat.

**Dr. Rosti, qual è effettivamente il quadro generale dei tumori tra i giovani nel nostro Paese e quanto queste neoplasie sono rappresentate nella situazione complessiva dell'oncologia nel nostro Paese?**

Nella fascia di età tra 18 e 30-35 anni, alla quale pressappoco si riferiscono i dati dell'Istat, i tumori rappresentati sono qualitativamente e quantitativamente pochi. Ad esempio, mentre il cancro del polmone colpisce 30.000 persone all'anno, i tumori "giovani" fanno "solo" 5-6000 vittime. Lo stesso discorso vale per un altro "big killer", il tumore della mammella. I tumori cosiddetti giovanili sono essenzialmente di due tipi: sarcomi, cioè tumori che nascono dalle ossa, dai muscoli o dal tessuto adiposo e i tumori del testicolo o germinali. Insieme non fanno più del 2% di tutti i tumori in Italia. Bisogna però sottolineare che queste neoplasie colpiscono in un'età particolare: quella cioè dell'ingresso nella vita professionale e della procreazione. Hanno quindi un enorme impatto dal punto di vista sociale. In definitiva, pur avendo un'importanza epidemiologica modesta, colpiscono una fascia di persone socialmente importante.

**In questi tumori la ricerca oncologica ha fatto passi da gigante: se diagnosticato in tempo il tumore del testicolo può essere curato nel 90% dei casi. Nel caso dell'osteosarcoma, in 30 anni la prognosi si è ribaltata specularmente. In che modo si è giunti a questi successi e cosa resta ancora da fare?**

L'importanza di questi due tumori sta anche e soprattutto nei risultati clinici, cioè nella variazione delle percentuali di guarigione e di mortalità ottenute. A tutt'oggi si tratta di due esempi unici di guarigione di neoplasie, pur in stadio avanzato, che supera il 70-80%. Nei tumori "giovanili" si è quindi concretizzato un vero e proprio rivolgimento epocale: dall'amputazione dell'arto, tipica negli anni '70 per gli osteosarcomi, si è infatti passati a preservare la parte malata e a guarire nel 70% dei casi, abbattendo la mortalità dall'80 al 20-30%. Nel tumore del testicolo avanzato – che si presenta con malattia diffusa nel 50% dei casi già alla nascita – la mortalità negli anni '70 era del 90% (forme avanzate) mentre da qualche anno è al 25-30%. Questi tumori maligni sono perciò un modello in termini di guaribilità, rispetto a quelli del polmone, dell'intestino o del pancreas, tuttora indicati come esempi di malattia incurabile.

Per l'osteosarcoma il cambio di paradigma è stato reso possibile da due fattori principali. Primo, una programmazione logica ed organizzativa degli studi in sequenza centralizzati in pochi centri di riferimento. Ciò vale anche per il testicolo, ma in questo caso i risultati positivi si devono anche a una maggiore sensibilità alle terapie dell'organo malato. Dalla metà degli anni '90 la cosa più urgente da fare è diventata recuperare una parte il più possibile ampia di quel 30% di pazienti giovani che oggi si perdono. Purtroppo negli ultimi 5-6 anni la curva della sopravvivenza non ha fatto registrare alcun aumento. Del resto più si eleva la percentuale di guarigione, più è difficile avanzare anche di pochi passi. Altrettanto vale per i linfomi, dove le percentuali di guarigione sono ferme da circa 10 anni.

**Come funziona in Italia la rete dei centri oncologici nella cura dei tumori nei giovani?**

Soprattutto nel caso di malattie abbastanza rare come i tumori nei giovani, gli oncologi devono concentrare gli studi, unendo le forze. Anche se queste neoplasie rare si possono reperire in ogni istituzione e in ogni regione d'Italia occorre però che ci siano dei centri di riferimento, perché l'abilità e la competenza derivano dal numero di pazienti trattati. Ecco perché per i tumori delle ossa esistono 1-2 centri che sono di riferimento per il territorio nazionale: l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna ha la seconda casistica mondiale dopo la Mayo Clinic degli Stati Uniti e ha recentemente portato a termine una successione di 6 studi. La prima fase di trattamento per il tumore testicolare prevede orchietomia (ablazione del testicolo), radioterapia e chemioterapia: è quindi relativamente facile guarire da un tumore del testicolo nei suoi primi stadi. Quando però la malattia è refrattaria ai primi trattamenti, subentra spesso l'esigenza di avere pochi centri di riferimento che abbiano trattato molti casi complessi. Un centro che tratta 20 o 30 casi di tumore al testicolo avanzati all'anno è certamente un polo di riferimento nazionale. In Italia ci sono alcuni centri che possiedono queste caratteristiche. Un ospedale che curasse, magari bene, due casi all'anno di cancro al testicolo, non servirebbe comunque la comune causa della ricerca. Solo seguendo la logica dell'unione delle forze è stato possibile avere all'Istituto Rizzoli più di un migliaio di pazienti arruolati in protocolli e coordinare a Bruxelles gli ultimi 2 studi realizzati a livello europeo (EORTC - European Organization Research and Treatment of Cancer) con più di 1.000 pazienti. Questi studi permettono di affrontare, oltre al problema primario della guarigione, le questioni più sottili della terapia, e cioè, ad esempio, il numero dei cicli di trattamento. Una volta raggiunto un grande volume di guarigione, l'oncologo si può infatti concentrare sull'effetto tossicità. Si va cioè a verificare se è possibile ottenere lo stesso risultato con farmaci meno tossici, oppure facendo meno chemioterapia. Bisogna infatti tenere presente che la mortalità legata al trattamento è comunque dell'1-3%. Nel caso di malattie curabili, al clinico questi decessi "dispiacciono" di più. In altre parole più la malattia è guaribile è meno la tossicità legata al trattamento è accettabile.



**Nei Paesi anglosassoni alcuni pazienti giovani hanno citato in tribunale gli oncologi che li avevano guariti, perché non erano stati avvertiti della possibilità che con la cura del tumore al testicolo avrebbero potuto perdere la propria capacità procreativa. A che punto siamo in Italia con la prassi della banca del seme in oncologia giovane?**

Spesso ci si dimentica che un paziente di 18 anni, una volta guarito da un sarcoma di Ewing, un osteosarcoma o un tumore del testicolo, potrebbe volere un figlio. La chemioterapia può deprimere la spermatogenesi e non tutti i pazienti recuperano autonomamente la funzione procreativa. In particolare nel tumore del testicolo si compiono spesso interventi addominali che possono determinare incapacità alla procreazione. Proprio in questi tumori, per i quali le percentuali di guarigione sono ormai alte, è necessario rivolgere un'attenzione maggiore sulle possibilità procreative, e quindi un forte invito ai pazienti verso lo "sperm-banking", ossia al deposito del seme.

Ricordo che 5 anni fa alcuni di noi, partecipando ai convegni in Gran Bretagna, si sentirono chiedere dai colleghi inglesi e americani quanti pazienti inviassimo di norma alle banche del seme. Devo dire che allora ci vergognammo, perché non avevamo neppure pensato ad un'eventualità del genere. Da quel momento in poi abbiamo imparato molto anche, non lo nascondiamo, per salvaguardarci da eventuali azioni penali. Purtroppo il Sistema

Sanitario non copre ancora la spesa per il deposito del seme, in ogni caso la nostra prassi ormai è di mandare tutti i pazienti alla banca dello sperma. Il problema cancro è talmente enorme che non si pensa al dopo: nella pianificazione del trattamento del malato giovane bisognerebbe invece includere una discussione su questo tema con il paziente e anche con i genitori, che in molti casi dovrebbero essere presenti. Guarire deve volere dire ritornare alle attività complete e normali, fra cui la paternità.

**In conclusione, può definire il quadro terapeutico attuale e accennare alle prospettive delle ricerche?**

Oggi nel tumore del testicolo il 100% dei pazienti viene trattato chirurgicamente, l'80% viene sottoposto a chemioterapia e una percentuale inferiore fa la radioterapia. Non credo siano imminenti modifiche sensibili a questo schema terapeutico condiviso. Ma per quanto riguarda la ricerca gli sforzi degli oncologi sono attualmente rivolti a elevare il già alto tasso di guarigione realizzando studi clinici prospettici: un giovane con osteosarcoma non va trattato fuori protocollo perché deve contribuire a un risultato di ricerca di cui quasi certamente si gioveranno tutti i pazienti. Per il testicolo, più facile da curare, ci vorrebbe comunque un maggior invito a realizzare degli studi nazionali, ancora poco diffusi. In questo senso bisogna cercare una maggiore collaborazione tra i vari centri per realizzare dei protocolli nazionali.





# Lo scienziato della porta accanto

di Gino Tomasini

**Alcuni articoli**, pubblicati in rete all'indirizzo <http://www.qlmed.org/DiBella/index.html>, pongono sul tappeto degli interessanti spunti di riflessione per capire perché, periodicamente, nel panorama scientifico italiano arriva qualcuno che sostiene di aver scoperto la cura in grado di vincere il cancro. E soprattutto perché a mettere le mani sul Santo Grail non è mai, come ci si potrebbe aspettare, un Indiana Jones ma è sempre un omino qualunque. Modesto in tutte le sue esternazioni: dal tratto grigio e dimesso, dal vestire anonimo e dalla casa con il mutuo da pagare. Lo scienziato della porta accanto. Quello a cui chiedere, invece dello zucchero o del sale, di guarirti da una delle paure ataviche del genere umano. Una paura talmente radicata e profonda che riporta le persone a stati primordiali, tanto da non riuscire a pronunciarne nemmeno il nome. Fateci caso. Ancora oggi molte persone si comunicano la diagnosi di amici o parenti attraverso sguardi e silenzi che dicono più delle parole. O al massimo si limitano al gergale "brutto male", che equivale al "fine pena: mai" scritto sulla cartella di un ergastolano.



Sigmund Freud sosteneva che una persona aperta e nel pieno possesso delle sue facoltà mentali poteva stare ad ascoltare, anche se con scetticismo, che al centro della terra c'è del mercurio. La stessa persona avrebbe invece avuto maggiore difficoltà ad accettare la tesi che il centro della terra è in realtà un grande deposito di marmellata in scatola. Eppure nel caso della cura contro il cancro questo accade sistematicamente da almeno 40 anni, quasi come se l'intelligenza collettiva venisse improvvisamente resettata e il file contenente l'esperienza del passato venisse cancellato irrimediabilmente. Le risposte a questi perché possono essere molte: di ordine psicologico, storico, antropologico, sociologico, filosofico. In questo contesto noi proponiamo alcune riflessioni della dott.ssa Leonzi, sociologa alla Sapienza di Roma.

Antonella Cremonese, giornalista del Corriere della Sera, ha proposto un percorso di lettura degli avvenimenti affascinante e convincente. Cremonese è andata a spulciare i giornali dell'epoca per vedere come via via alcune delle principali testate hanno trattato i vari casi Vieri, Bonifacio e Di Bella e ne ha messo in luce i parallelismi più significativi. Qualcuno ha detto che la storia si ripete, prima in farsa e poi in tragedia. Quello che segue ne è un esempio fedele. A parte alcune rare eccezioni l'iter progressivo degli articoli è stato, pur a distanza di anni, speculare: il reportage del miracolo; le obiezioni della scienza ufficiale; le manifestazioni di malati e parenti di malati; le sperimentazioni strappate a furor di popolo; le testimonianze dei cosiddetti guariti; le dichiarazioni degli interessati circa "complotti" del mondo accademico e del Ministero della Sanità; il conferimento di premi pseudoscientifici o umanitari mentre ancora la sperimentazione è in corso; le conclusioni negative della sperimentazione; le accuse contro il Ministero della Sanità e le varie commissioni oncologiche; le dichiarazioni "me ne andrò all'estero"; i periodi "ritorni di fiamma" circa losche manovre e presunti errori delle commissioni. "A mio giudizio – scrive Antonella Cremonese – nel caso Di Bella i giornali e la TV hanno propinato coscientemente e non erroneamente una massa di notizie e d'informazioni manipolate, studiate a tavolino con metodiche di marketing. Il mio notissimo collega Francesco Merlo, vituperato negli ambienti 'seri' per aver istituito la paradossale sintesi "la chemioterapia è di sinistra, la somatostatina è di destra", in realtà ha colpito il bersaglio con precisione micidiale. Affermo perciò, a costo di sembrare faziosa – prosegue Cremonese – che sia la politica sia i media hanno utilizzato il caso Di Bella per guadagnare consenso. Non hanno detto alla gente la verità, ma ciò che la gente voleva sentirsi dire. Non credo ad alcuna casualità, e penso che tutta l'operazione sia stata orchestrata con strategie di marketing. Luigi Di Bella aveva le caratteristiche giuste per essere lanciato come un "prodotto" dell'informazione mediatica, e così è stato. Quei pochi che hanno provato ad avanzare dubbi e a cercare di ragionare intorno al caso sono stati sconfitti. Naturalmente, non si è potuto non registrare la conclusione negativa della sperimentazione, ma si è evitato come la peste di approfondire tutti gli aspetti a valle del caso. I decessi avvenuti, la spesa per la somatostatina rimasta sul gobbo della regione

Lombardia e altri punti non indifferenti. Infine, la negatività della sperimentazione non ha passato la soglia di attenzione nei media. Ce lo dicono le nuove storie che risorgono, come gli appelli per la libertà di cura del piccolo Mario o della piccola Ketha".

La lezione, insomma, non è servita. In attesa che si presenti un nuovo omino dei miracoli – perché sicuramente arriverà – tutti i giorni migliaia di medici, infermieri, ricercatori e personale sanitario di vario tipo escono dalle loro case e vanno a lavorare nelle rispettive strutture oncologiche. Molte di queste persone svolgono il proprio lavoro con serietà, coscienza e umanità. Grazie a loro e ai progressi della medicina il numero dei pazienti guariti aumenta sempre di più e un giorno, forse, questa malattia sarà completamente sconfitta.

**Aldo Vieri**, medico chirurgo senese, balza agli onori della cronaca nel 1967. In realtà sono circa 20 anni che questo "padre Pio laico, senza saio e senza stigmati", dispensa a centinaia di pazienti un cocktail di sostanze, di cui non vuol rivelare la composizione, e che, a suo dire, guarirebbe dal cancro. Per tutelare il suo segreto si avvale di una circolare del 1934, la quale afferma che un metodo di cura, buono o cattivo che sia, può essere immediatamente bloccato solo nel momento in cui lo si rende noto.

Di fronte alla possibile cura del male del secolo le notizie viaggiano da un capo all'altro della penisola più veloci che sul web. E il numero 43 di via Bergamo a Roma, dove Vieri vive con la famiglia e ha lo studio privato, inizia ad essere preso d'assalto da ammalati e parenti. Tutti in coda sin dalle prime ore del mattino, tanto che il portiere dello stabile è costretto a spazzare le scale ben quattro volte al giorno e a portare al domicilio di questo illustre inquilino pacchi di lettere che il postino scarica in continuazione. I giornali dell'epoca iniziano a descriverlo come un eroe, uno che cura gratis i suoi pazienti e all'occorrenza li fa anche ricoverare a sue spese in una clinica all'Eur. Scrivono gli inviati: "il dott. Vieri è grigio, con gli occhiali un poco affumicati, costretto a mangiare il suo pasto di malato cronico a causa di un'ameba contratta in Africa settentrionale che ne condiziona la qualità di vita". Nel 1967 il fenomeno è ormai diventato una questione di ordine pubblico e le autorità politiche ne devono prendere atto. Anche perché sui giornali iniziano a affacciarsi i primi interrogativi, le illazioni, i sospetti: chi e perché ostacola il lavoro di Aldo Vieri? Perché si vuole nascondere la scoperta di questo umile medico? Quali interessi sono in gioco? Il ministro della Sanità dell'epoca, l'on. Luigi Mariotti, è costretto ad intervenire e offre la possibilità a Vieri di sperimentare il farmaco al Regina Elena, la struttura che lo ha visto protagonista per tanti anni. Una commissione di dieci esperti ha il compito di controllare la correttezza della somministrazione del cocktail la cui composizione viene finalmente resa nota: da 3 a 20 gocce di aceto, da 3 a 20 gocce di Colchicina (estratto naturale di un fiore, il colchico autunnale), il tutto diluito in 200 ml di alcol puro e somministrato per via linguale.

La posologia è di 15-20 gocce al giorno. Alcuni giornali si schierano apertamente a favore di Vieri, altri sono più attendisti. Non manca chi, forse deluso, ironizza: “Vieri pretende di curare il cancro con il condimento dell’insalata...”. Sei mesi dopo la commissione di specialisti comunica che in nessuno dei 30 casi controllati si è osservato un ben che minimo miglioramento della neoplasia. E il fenomeno Vieri viene archiviato per sempre. Aldo Vieri muore nel 1986 a 72 anni.

Il dott. **Liborio Bonifacio**, veterinario di Agropoli, arriva agli onori della cronaca solo un paio d’anni dopo la fine della vicenda Vieri. Anche lui da ormai 20 anni sta portando avanti una personale battaglia contro il cancro. E lo fa somministrando alle centinaia di malati che bussano alla sua porta una sostanza estratta dalle ghiandole prelevate dal sigma delle capre. Al dott. Bonifacio l’intuizione arriva dal lavoro quotidiano con gli animali e soprattutto dall’osservazione delle capre. In anni di esperienza non ricorda infatti di averne mai vista una ammalarsi di cancro. E da scienziato pensa che l’unica ragione sia da ricercarsi in una proteina naturale in grado di salvaguardare questi animali dalla modificazione cellulare in senso neoplastico.

Il passaparola varca i confini dell’isola e Agropoli diventa la meta di tanti viaggi della speranza. Il nome di Liborio Bonifacio appare sui giornali che lo descrivono come “un uomo modesto”, la cui “casa, gli abiti, il modo di presentarsi, tutto insomma rivela modestia...”. E in effetti Bonifacio Liborio, dottore in veterinaria con studio ad Agropoli, è proprio così: da 20 anni si dedica a una battaglia che non gli rende una lira. Malgrado ciò la scienza ufficiale lo osteggia, non accenna – sostiene lui – ad abbandonare i pregiudizi ed entrare nell’ordine delle idee che, per vincere il cancro, va accolto ed esaminato attentamente qualunque suggerimento, anche se umile. Il suo appello però non serve a smuovere le istituzioni. In questo caso l’on. Mariotti, che nel 1970 è ancora ministro della Sanità, non cede alla richiesta di sperimentazione. Nel frattempo riparte la campagna stampa in favore del medico “buono” contro la scienza “cattiva”. Si mobilitano le folle, si costituisce addirittura un’associazione l’ASIBO (Associazione siero Bonifacio) che distribuisce un preparato. Preparato che però Bonifacio non riconosce e per questo presenta due esposti alla Procura della Repubblica di Roma. La storia del siero Bonifacio si conclude nel 1983, esattamente il 19 marzo, Liborio Bonifacio viene stroncato da un attacco cardiaco. Proprio in quei giorni la medicina ufficiale, che su pressione di migliaia di ammalati aveva riaperto il caso, avrebbe dovuto decidere se iniziare o meno la sperimentazione.

La fine del millennio è contrassegnata da un altro caso, forse ancora più esplosivo, per certi versi unico, sicuramente spettacolare. Quando la sua storia diventa un evento nazionale, nel 1997, **Luigi Di Bella** ha 85 anni “è un omino mite, avvolto in una nuvola di capelli bianchi che se ne va in giro in bicicletta

senza cappotto nella nebbia dell’inverno emiliano. Ha due figli, tre lauree e neanche una lira, abita in una casa modesta alla periferia di una città di provincia: Modena. La casa l’ha costruita lui quando insegnava fisiologia all’Università. A 85 anni lavora ancora 12 ore al giorno. Esce dal suo laboratorio solo per andare al cimitero a trovare la moglie. Un signore d’altri tempi, educato, fa quasi tenerezza, incute rispetto”. Di Bella viene da Catania dove è nato in una famiglia poverissima che oltre a lui ha avuto altri 12 figli. Da alcuni anni dispensa gratuitamente una terapia alternativa a quella comunemente distribuita negli ospedali oncologici di tutto il mondo. Non solo, si saprà poi che Luigi Di Bella ascolta tutti i malati che bussano alla sua porta e ad ognuno dedica almeno un’ora di tempo. Ma la cosa straordinaria è che la sua cura non è uguale per tutti: viene modulata da persona a persona. In un’epoca in cui tutto è massificato ed equiparabile ad un numero percentuale, chi non ambirebbe a sentirsi unico almeno nella sofferenza e nel dolore? Anche nel preparato c’è un salto di qualità rispetto al siero Bonifacio o a quello Vieri. Di Bella utilizza farmaci ufficiali, che prepara in base a sue convinzioni. Bertold Brecht diceva “beati quei popoli che non hanno bisogno di eroi”. Il grande scrittore tedesco non poteva sapere quanto invece gli italiani ne hanno un’esigenza profonda, quasi viscerale. E Di Bella Luigi da Catania ne incarna l’archetipo ideale. A scatenare il fenomeno è un pretore anonimo, il dott. Madaro, di un altrettanto anonima Pretura, quella di Maglie. Con un’ordinanza inconsueta il dott. Madaro impone a una Asl di fornire gratuitamente la terapia Di Bella per curare un paziente affetto da una malattia oncologica. È l’inizio della fine. La potenza dei mezzi di comunicazione amplifica a dismisura la voglia intrinseca delle persone di credere nei miracoli. E così Luigi Di Bella diventa il nonno “buono” che la medicina ufficiale “cattiva” cerca in tutti i modi di ostacolare e di denigrare. L’Italia si divide, come per Rivera e Mazzola, Baggio e Del Piero. Le televisioni se lo contendono. Le piazze si riempiono. Il ministro della Sanità Rosy Bindi si vede costretta ad organizzare una sperimentazione, che Di Bella accetta e sottoscrive, salvo poi rifiutare i risultati quando questi non danno indicazioni favorevoli al suo preparato. E così anche Di Bella, apparentemente, ritorna nell’ombra. Almeno fino alla prossima puntata.



**Silvia Leonzi**

Ricercatore presso la Facoltà di Scienze della Comunicazione Università La Sapienza - Roma

# Il “caso” Di Bella

**Casi come quello Di Bella**, che hanno una copertura massiccia sui media, offrono molti spunti di riflessione per l'esemplarità con cui fanno emergere i cambiamenti relativi alla definizione di salute e malattia.

In primo luogo, va detto che il bisogno di credere ai miracoli è sempre presente in modo sotterraneo nel tessuto sociale, ma si ripropone con forza nelle fasi in cui, per vari motivi, il mutamento sociale è più accelerato (nel nostro caso un ruolo importante è assunto dalle nuove tecnologie). In queste fasi il rapporto fiduciario tra individui, scienza e istituzioni si affievolisce. Per quanto riguarda l'idea della salute come costruzione sociale vanno poi presi in considerazione alcuni fattori più “contingenti”, caratteristici della nostra società. Un'accresciuta attenzione allo “star bene”, unita alle possibilità offerte dalla scienza medica e al ruolo strategico della comunicazione, ha creato, negli ultimi anni, aspettative sociali che vanno dall'aspirazione al raggiungimento di un maggior equilibrio e benessere psico-fisico a forme di immaginazione sul superamento dei limiti imposti dal naturale deterioramento fisico. Aspettative che, unite a una crisi di fiducia nelle ideologie, nei saperi “ufficiali” e nelle istituzioni mediche, hanno, come prima conseguenza, quella di spostare la ricerca di conforto al mal-essere, in saperi e “istituzioni” (in realtà movimenti) più facilmente accessibili e più disponibili al dialogo.

Questa considerazione dovrebbe far riflettere sulla necessità di operare una umanizzazione della scienza medica, non solo in merito a valutazioni di carattere etico, ma anche per fronteggiare l'emergere di situazioni in cui la percezione dell'aridità dell'approccio medico si riversa nel sistema di salute, con il rischio di non consentire valutazioni serene e meditate.

Mentre la biomedicina è al centro di una crisi che nasce soprattutto dall'incapacità di dare senso a quella sofferenza e a quel dolore ancora oggi tutt'altro che sconfitti, nonostante le aspettative siano enormemente cresciute, concezioni di respiro olistico che contemplano possibilità di cura e prevedono tecniche e terapie più personalizzate e più soft, alimentano le pratiche "alternative", eterodosse. L'approccio "dolce" adottato dalle medicine "alternative" e la relazione comunicativa di tipo empatico che si instaura tra medico e paziente nell'ambito di queste medicine, presentano forti analogie con le pratiche mediche delle società tradizionali, nelle quali la condivisione di valori trascendenti e la percezione dell'unione di uomo e cosmo attribuiscono senso ai ritmi e ai cicli della vita naturale e sono quindi in linea con l'attuale tendenza, diffusa in larghe fasce di popolazione, a cercare di ristabilire un equilibrio più naturale con l'ambiente circostante, percepito come sostanzialmente "inquinato".

La cura con cui il professor Di Bella attribuisce a ogni paziente la sua terapia personalizzata è riuscita a intercettare un'altra tendenza in atto nel cambiamento: la richiesta di soggettività e di attenzione alla singolarità che percorre la domanda di salute; la rivendicazione della "libertà di cura" rappresenta un importante indicatore del grado di sviluppo raggiunto dall'orientamento alla "personalizzazione del consumo" che caratterizza gli atteggiamenti e i comportamenti verso la salute.

Soprattutto il "prendersi cura", la disponibilità a considerare i pazienti come esseri umani irripetibili a cui rivolgere tempo, attenzioni e ascolto hanno decretato la popolarità di un metodo di cura di cui perfino gli scienziati conoscono molto poco (e questa scarsa conoscenza spesso è alla base delle poca chiarezza che caratterizza l'informazione, dopo una prima sovrarappresentazione della notizia).

All'interno del sistema di salute sembra comunque sempre più decisivo il ruolo di mediazione assunto dall'informazio-

ne. Mentre, da un lato, difficilmente i mass media arretrano di fronte all'opportunità di divulgare promesse e speranze che nascono da scoperte, tecniche e rimedi di ogni provenienza, rispondendo a criteri di "notiziabilità" e sensazionalismo, dall'altro, la capacità di agire in sinergia con l'opinione pubblica, amplificandone la voce, sembra aumentarne il potenziale di mediazione sociale nella negoziazione tra le parti sociali.

Questa tendenza si sposa molto bene con la successione di fasi che, in occasione delle varie vicende "Di Bella" si ripetono quasi identiche: annuncio e massiccia copertura mediale, rappresentazione del conflitto in atto tra le parti in gioco (Scienza e pazienti), ambiguità dei risultati della sperimentazione, difficoltà di giungere a conclusioni "certe".

Un'ulteriore considerazione da fare sul caso Di Bella riguarda la forte corrente di emotività collettiva che ha unito pazienti e sostenitori del medico modenese, corrente emotiva che è cresciuta e diventata visibile con il trascorrere delle settimane. Quello che colpisce è soprattutto la trasformazione della sofferenza in un vero e proprio "movimento", fondamentalmente ostile alla mediazione delle istituzioni e incline, invece, ad approfittare della rappresentatività e dalla visibilità offerta dai media.

La condivisione di uno stato di sofferenza e di disagio e un'esperienza fondata sul "sentire insieme", piuttosto che la credenza in un'ideologia o in una convinzione razionale, hanno scatenato un'effervescenza sociale fondata sul contagio. Il dolore collettivo, divenuto visibile, ha dunque contribuito a innalzare la soglia di attenzione nei confronti di una questione controversa che fino a poco tempo prima non era stata affrontata in maniera adeguata né dalla scienza né dalla medicina.

Un altro elemento, connesso alle modalità con cui si sono attivati gli scambi comunicativi tra i differenti attori del sistema di salute riguarda il carattere di "contagio" con cui le notizie relative

alla bontà terapeutica del cocktail Di Bella si sono diffuse, a riprova della capacità di nuove tipologie di micro-comunità di veicolare le informazioni essenziali in forma reticolare. Pazienti e supporter di Di Bella hanno dato visibilità a una corrente sotterranea, preparando il terreno alla rivendicazione di nuovi bisogni di salute, non definiti istituzionalmente, rivelando l'urgenza della riappropriazione di un orizzonte di scelta da sempre patrimonio della scienza medica, e i media hanno assunto una posizione in qualche modo "anfibia": da un lato sfruttando le vicende ai fini dell'audience, dall'altro dando voce a forme eterodosse di cura, altrimenti emarginate, a torto o a ragione, dalla scienza ufficiale.

In sostanza, forme più "primitive" di contagio comunicativo si sono unite a forme più "moderne" di impiego dell'informazione mass mediale, con gli effetti che conosciamo.

La figura di Di Bella, al di là di considerazioni di valore che non interessano in questa sede, si caratterizza per il forte potere di suggestione e di attrazione esercitato nei confronti dell'opinione pubblica. Nello stereotipo dell'eroe mediatico rappresentato dai mezzi di comunicazione non è difficile ritrovare l'archetipo del vecchio saggio che combatte contro l'ottusità delle istituzioni, agendo da catalizzatore di forme eversive.

Il processo di modernizzazione aveva scoraggiato le forme di partecipazione diretta creando, mediante la specializzazione e la divisione del lavoro politico, catene organizzative fortemente interconnesse che lasciavano poco spazio alle procedure informali di produzione delle norme; uno degli aspetti più interessanti dell'aggregazione collettiva formatasi attorno alla terapia a base di somatostatina, consiste proprio nell'attivazione di strategie decisionali anomale rispetto alla dimensione normativa e istituzionale, sollevando importanti interrogativi anche sulla rappresentanza politica (e quindi, di nuovo, sul deficit di fiducia) e sull'attuale difficoltà a mettere in atto una reale e democratica "divisione dei poteri".



## E-Oncology in Trentino: dal progetto di ricerca all'applicazione quotidiana

Nel periodo 1997-2001 è stato condotto in Trentino il progetto "Teleconsulto Oncologico", finanziato dal Ministero della Salute, con l'obiettivo di sperimentare nuove modalità di condivisione delle conoscenze e di collaborazione a distanza, basate su una gestione totalmente informatizzata del paziente oncologico.

Nell'ambito del progetto è stata realizzata una Cartella Clinica Oncologia Digitale Multimediale (CCODM), quale strumento indispensabile per la raccolta, l'organizzazione e la gestione dei dati clinici dei pazienti oncologici e la condivisione dei dati, mediante Teleconsulto Oncologico con altre Unità Operative e altri Ospedali.

La CCODM, frutto di una stretta collaborazione tra

oncologi, principalmente dell'U.O. di Oncologia Medica, e informatici (dell'U.O. di Informatica Medica e Telemedicina dell'Istituto Trentino di Cultura), è stata costruita su misura per le specifiche esigenze cliniche, amministrative, di ricerca scientifica e per la condivisione a distanza, ed è stata sviluppata su tecnologia WEB (DHTML, ASP), accessibile tramite un browser dedicato.

La struttura modulare della CCODM ne consente l'utilizzo anche da parte di altre Unità Operative (nel nostro caso: l'U.O. di Radioterapia Oncologica, di Ginecologia, di Dermatologia e di Medicina Generale): l'esteso utilizzo di campi precodificati e di menù a tendina garantisce la massima uniformità di compilazione e il recupero dei dati.

La cartella è accessibile in tempo reale, da qualunque punto collegato alla rete ed a più utenti contemporaneamente. L'accesso è regolato da procedure di autorizzazione e identificazione e la trasmissione dei dati è protetta e criptata.

Oltre alle normali funzioni di registrazione e organiz-

### Oncologia medica di Bolzano

(Costituita nel 1999, bacino d'utenza circa 250.000 su una popolazione complessiva di 450.000 abitanti).

Dispone di 19 posti letto di degenza (non ancora attivata) e di 8 posti letto di Day Hospital con 4 Ambulatori (+1 in città), + Unità Farmaci Antitumorali. L'organico è di: 1 Direttore, 5 Dirigenti Medici, 1 Caposala, 6 Infermiere Professionali (previste 21 con la degenza), 1 Segretaria t.pieno+ 2 t. parziale

### Oncologia medica di Trento

(Costituita nel 1995, bacino d'utenza circa 200.000 su 450.000 abitanti). Dispone di 18 posti letto di degenza (+ 4 in comune con la RT), di 7 posti letto di Day Hospital, di 4 Ambulatori + U.F.A.

L'organico comprende 1 Direttore, 6 Dirigenti Medici, 1 Specializzando, 1 Psicologo t. parz., 1 Caposala 20 Infermiere Professionali, 5 O.T.A., 1 Segretaria.

### Day Hospital oncologico di Rovereto

(inserito nell'U.O. di Medicina di cui utilizza i posti letto per la degenza.) Dispone di 5 posti letto di Day Hospital e di 1 Ambulatorio + U.F.A. L'organico comprende 1 Dirigente medico e 4 Infermiere Professionali a tempo parziale.

### O.M. Di Bolzano: Peculiarità E Interessi Principali

Studio e sviluppo di sistemi di automazione dell'allestimento dei farmaci citostatici mediante procedura robotizzata (in collaborazione con la U.O. di Farmacia Ospedaliera)

Utilizzo di **dispositivi portatili** che consentono vari programmi di infusione di farmaci citostatici, anche con cronomodulazione Progetto "**cure palliative**" per un modello di gestione della malattia avanzatissima, che mantenga l'oncologo medico in un ruolo di primo piano

### O.M. Di Trento: Peculiarità E Interessi Principali

**Integrazione multidisciplinare** (ambulatori e consulti multidisciplinari) per tutte le principali patologie

**Cartella Clinica Oncologica Digitale Multimediale**, in uso dal 5/6/2000 per tutta l'attività clinica (Ambulatorio, Day Hospital, Degenza)

**Teleconsulto Oncologico** (sincrono e asincrono) con gli ospedali periferici, mediante condivisione della Cartella Clinica Oncologica Digitale Multimediale

**Nuovi fattori prognostici**, studiati anche con tecnica di Tissue Microarrays, e correlati con un data base clinico informatizzato, in costante ampliamento e aggiornamento con un follow up di più di 10 anni.

zazione dei dati clinici, di assistenza alla diagnosi e alla stadiazione, di definizione terapeutica con puntuale proposta delle dosi e dei tempi della terapia, di gestione delle agende, ecc., la cartella è dotata di particolari **funzioni automatiche** che ne consentono una consultazione facile ed immediata, specialmente nei pazienti con una lunga storia clinica, con fasi alterne di remissione e di progressione e pluritrattati.

### **Le principali sono:**

**scheda cronologica**, che organizza ed evidenzia automaticamente la sequenza cronologica degli accessi, contraddistinti per sede, tipo, trattamento, risposta, tossicità

**epicrisi**, che riassume automaticamente, per ogni trattamento: tempi, dosi, intensità di dose, risposta e momento della risposta, tossicità principali, motivi per l'eventuale interruzione

**elenchi**, che permette di vedere la sequenza cronologica di specifici esami strumentali (testi e immagini), esami di laboratorio (rappresentabili anche graficamente), esami obiettivi, lettere ai medici curanti, ecc. La cartella è in uso dal 05/06/2000 per tutta l'attività clinica di routine (ambulatorio, day hospital, reparto di degenza) e rappresenta l'unico strumento di lavoro per tutti i nuovi pazienti che afferiscono alle Unità Operative di Oncologia Medica e di Radioterapia dell'Ospedale di Trento (499 nel 2000, 1422 nel 2001, 249 nei primi 2 mesi del 2002). Ad oggi sono 1334 i pazienti gestiti in Oncologia Medica esclusivamente con la CCODM, cui corrispondono 5271 accessi in day hospital, 815 in degenza e 829 in Ambulatorio, 1004 in follow up.

L'utilizzo della CCODM ha portato ad una nuova organizzazione del lavoro clinico, compresa la creazione di un ambulatorio virtuale per l'interazione per via telematica con gli altri ospedali e l'acquisizione di nuove modalità operative. Ciò ha richiesto un adeguato periodo di istruzione e training. Al termine di questo periodo, tuttavia, i vantaggi della gestione

informatizzata risultavano così evidenti, in particolare l'immediatezza, la completezza e la precisione dei dati clinici, che nessuno degli utilizzatori (medici o infermieri) sarebbe stato più disposto a rinunciarvi. Il Teleconsulto Oncologico, supportato da una rete intranet di collegamento via ISDN fra tutti gli ospedali partecipanti al progetto, è stato sviluppato sia in modalità **sincrona, che asincrona**. La prima, consente la condivisione interattiva della cartella e delle sue varie parti (testi ed immagini) in collegamento audio diretto. La seconda permette lo scambio, anche in tempi differiti, di quesiti e risposte per specifici problemi di singoli pazienti (necessariamente legati ad una specifica CCODM). Dopo una fase di validazione di 3 mesi (che ha coinvolto 30 diversi medici e 20 infermieri di 5 diversi ospedali), il Teleconsulto Oncologico ha effettivamente dimostrato la possibilità di interagire a distanza nella gestione dei pazienti oncologici, con efficacia sovrapponibile a quella della consulenza in loco, ma con evidenti vantaggi di tempo e logistici. Inoltre, il Teleconsulto Oncologico si è dimostrato uno strumento formidabile per diffondere mentalità, metodologia e linguaggi propri della cultura oncologica e per costruire una base culturale comune, oltre che come strumento di comunicazione con i medici di medicina generale, come avvenuto in una parte del progetto.

---

**L'Associazione Italiana di Oncologia Medica pubblicherà a breve bandi di concorso per l'assegnazione di alcune Borse di Studio per giovani oncologi medici, di età non superiore ai 35 anni, iscritti all'Associazione, per soggiorni di studio in Italia e all'estero della durata di tre o sei mesi.**

**Le Borse saranno assegnate in occasione del Congresso Nazionale AIOM che si svolgerà a Torino dal 28 settembre al 1 ottobre 2002.**

**Per informazioni rivolgersi alla Segreteria Nazionale AIOM Tel. 02/2664352.**

Journal of Clinical Oncology Dec 1 2001; 4298-4304.

## ERCC1 and Thymidylate Synthase mRNA Levels Predict Survival for Colorectal Cancer Patients Receiving Combination Oxaliplatin and Fluorouracil Chemotherapy

BY YOSHINORI SHIROTA, JAN STOEHLMACHER, JAN BRABENDER, YI-PING XIONG, HIROYUKI UETAKE, KATHLEEN D. DANENBERG, SUSAN GROSHEN, DENISE D. TSAO-WEI, PETER V. DANENBERG, HEINZ-JOSEF LENZ

FROM THE UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA/NORRIS COMPREHENSIVE CANCER CENTER AND RESPONSE GENETICS INC, LOS ANGELES, CA.

### Abstract

**PURPOSE:** To test the hypotheses of whether the relative mRNA expression of the thymidylate synthase (TS) gene and the excision cross-complementing (ERCC1) gene are associated with response to and survival of fluorouracil (5-FU)/oxaliplatin chemotherapy in metastatic colorectal cancer.

**PATIENTS AND METHODS:** Patients had progressive stage IV disease after unsuccessful 5-FU and irinotecan chemotherapy. All patients were evaluated for eligibility for a compassionate 5-FU/oxaliplatin protocol. cDNA was derived from paraffin-embedded tumor specimens to determine TS and ERCC1 mRNA expression relative to the internal reference gene beta-actin using fluorescence-based, real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.

**RESULTS:** The median TS gene expression level from 50 metastasized tumors was  $3.4 \times 10^{-3}$  (minimum expression,  $0.18 \times 10^{-3}$ ; maximum expression,  $11.5 \times 10^{-3}$ ), and the median ERCC1 gene expression level was  $2.53 \times 10^{-3}$  (minimum, 0.0; maximum,  $14.61 \times 10^{-3}$ ). The gene expression cutoff values for chemotherapy nonresponse were  $7.5 \times 10^{-3}$  for TS and  $4.9 \times 10^{-3}$  for ERCC1. The median survival time for patients with TS  $7.5 \times 10^{-3}$  (43 of 50 patients) was 10.2 months, compared with 1.5 months for patients with TS greater than  $7.5 \times 10^{-3}$  ( $P < .001$ ). Patients with ERCC1 expression  $4.9 \times 10^{-3}$  (40 of 50 patients) had a median survival time of 10.2 months, compared with 1.9 months for patients with ERCC1 expression greater than  $4.9 \times 10^{-3}$  ( $P < .001$ ). A TS of  $7.5 \times 10^{-3}$  segregated significantly into response, stable disease, and progression ( $P = .02$ ), whereas the association between ERCC1 and response did not reach statistical significance ( $P = .29$ ).

**CONCLUSION:** These data suggest that intratumoral ERCC1 mRNA and TS mRNA expression levels are independent predictive markers of survival for 5-FU and oxaliplatin combination chemotherapy in 5-FU-resistant metastatic colorectal cancer. Precise definition of the best TS cut point will require further analysis in a large, prospective study.

ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy

### Commento

**È risaputo che la resistenza intrinseca e quella acquisita sono fattori fondamentali per permettere una efficacia di azione da parte dei composti del Platino.**

L'ERCC1 (excision repair cross-complementing gene) è stato il primo gene della famiglia dei NER (nucleotide excision repair) ad essere isolato. Le proteine del sistema NER sembrano in grado di riparare il danno al DNA causato dai composti del Platino, pertanto un aumento della loro espressione dovrebbe essere correlata ad una maggiore resistenza alla chemioterapia con platino o suoi derivati. La timidilato-sintetasi (TS), l'enzima bersaglio dell'antimetabolita 5-FU, è risultata essere un fattore prognostico indipendente nei tumori gastro-intestinali trattati con 5-FU (Clinical Cancer Research 4, 1998). In un precedente studio, pubblicato sul JCO del 1998, veniva dimostrato che i livelli di ERCC-1 erano associati inversamente alla sopravvivenza e alla risposta in pazienti affetti da carcinoma gastrico, trattati con 5-FU e Cisplatino. Sulla base di queste evidenze è stato iniziato lo studio sopra riportato, con l'obiettivo di valutare se i livelli di TS e ERCC-1 sono in grado di predire la risposta e la sopravvivenza in pazienti affetti da carcinoma coloretale in trattamento con 5-FU e Oxaliplatino.

Tra il 1998 e il 2000, 50 pazienti affetti da carcinoma coloretale sono stati arruolati in questo protocollo di studio. Tutti i pazienti avevano già eseguito una prima linea con 5-FU, e il 60% di essi aveva eseguito una seconda linea con CPT-11.

I risultati sembrano dimostrare una significativa associazione tra l'espressione intratumorale dell' mRNA di

**ERCC-1 e della TS e la risposta e la sopravvivenza in questa popolazione di pazienti già pretrattati. Rimane da approfondire la scelta dei punti di cut-off della TS e dell'ERCC-1. Questo articolo può essere considerato come un primo passo verso la realizzazione di ulteriori studi randomizzati, in prima linea metastatica, che in futuro aiuteranno il clinico nella scelta della schedula migliore per ogni paziente, sulla base dell'analisi della popolazione cellulare tumorale.**

Cancer Volume 92:2585-91. © November 15,2001

## **Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma**

WALTHER KUHN, M.D.<sup>1</sup>\*, STEFAN RUTKE, M.D.<sup>1</sup>, KERSTIN SPÄTHE, M.D.<sup>1</sup>, BARBARA SCHMALFELDT, M.D.<sup>1</sup>, GERD FLORACK, M.D.<sup>2</sup>, BURKHARDT VONHUNDELSHAUSEN, M.D.<sup>3</sup>, DMYTRO PACHYN, M.D.<sup>1</sup>, KURT ULM, M.D.<sup>4</sup>, HENNER GRAEFF, M.D.<sup>1</sup>

### **Abstract**

**BACKGROUND** Patients with advanced ovarian carcinoma of International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Stage IIIC should be treated by radical surgical tumor debulking with the goal of complete tumor resection. Prolonged median survival can be achieved in those patients entirely free of tumor after surgery by the administration of postsurgical platinum/taxane-based chemotherapy regimens. However, residual tumor is present in the majority of patients, which limits survival prognosis. Different therapy approaches should be utilized to improve prognosis in these patients. Neoadjuvant chemotherapy could induce downstaging of the tumor and thus improve operability. Here, evidence of large ascites volume (>500 mL) can be used to identify those patients who could benefit from neoadjuvant chemotherapy.

**METHODS** In a prospective, nonrandomized Phase II study, 31 patients with advanced FIGO Stage IIIC ovarian carcinoma and large ascites volume (>500 mL) received 3 cycles of platinum/taxane-based combination chemotherapy, followed by tumor debulking surgery and 3 additional cycles of platinum/taxane-based combination chemotherapy. During the same period, 32 patients with advanced FIGO Stage IIIC ovarian carcinoma and large ascites volume (>500 mL) received conventional therapy (tumor debulking surgery followed by 6 cycles of platinum/taxane-based combination chemotherapy). The two groups were investigated and compared with respect to tumor resection rates, blood transfusion requirements, morbidity, and mortality during surgery, duration of surgery, and median survival.

**RESULTS** The tumor resection rate in the patient group receiving neoadjuvant chemotherapy was significantly higher ( $P = 0.04$ ) than that of the conventionally treated group; the median survival time of 42 months versus 23 months also was significantly longer ( $P = 0.007$ ). Time spent in surgery, blood transfusion requirements, morbidity, and mortality during surgery were not significantly different.

**CONCLUSIONS** Patients with advanced ovarian carcinoma of FIGO Stage IIIC who will benefit only marginally from conventional therapy can be identified by evidence of large ascites volume. Higher tumor resection rates and longer median survival can be achieved in these patients by the use of neoadjuvant chemotherapy. A prospective randomized multicenter study currently is being performed by the Society for Gynecological Oncology in Germany to confirm these findings.

### **Commento**

**Diversi studi sono stati effettuati per valutare il ruolo della chemioterapia neoadjuvante in pazienti affette da carcinoma dell'ovaio ad uno stadio avanzato. Ad oggi gli studi non hanno dimostrato una superiorità del trattamento neoadjuvante rispetto al solo intervento chirurgico, per ciò che concerne la percentuale di pazienti libere da residuo macroscopico. Anche se è stato usato un approccio chirurgico sempre più aggressivo per incrementare le percentuali di pazienti senza residuo macroscopico, numerose pazienti non possono effettuare l'intervento chirurgico con un intento di radicalità. Per queste pazienti, la cui prognosi risulta essere sfavorevole, è necessario un diverso approccio terapeutico in grado di migliorare l'evoluzione della malattia.**

**Sulla base di un'analisi retrospettiva su 193 pazienti affette da carcinoma dell'ovaio allo stadio IIIC, condotto tra il 1982 e il 1995, riguardante l'associazione tra quantità di ascite e possibilità di ottenere un intervento radicale, è stato realizzato il disegno dello studio.**

**In questo studio prospettico, non randomizzato, 31 pazienti affette da carcinoma dell'ovaio (stadio FIGO IIIC) con la presenza di ascite > 500ml, sono state avviate a 3 cicli di chemioterapia neoadjuvante con Carboplatino (AUC 5) + Paclitaxel (175 mg/mq) da effettuare ogni 21 giorni, seguite dall'intervento chirurgico e da ulteriori**

<sup>1</sup>Frauenklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, München, Germany

<sup>2</sup>Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, München, Germany

<sup>3</sup>Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, München, Germany

<sup>4</sup>Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, München, Germany  
email: Waltherr Kuhn (wissenschaftssekretariat@lrz.tum.de)



tre cicli di chemioterapia adiuvante con lo stesso regime. Nello stesso periodo, 32 pazienti che hanno deciso di non partecipare al protocollo in studio sono state usate come gruppo di controllo. Il 32% delle pazienti che ha effettuato chemioterapia neoadiuvante sono risultate essere senza residuo macroscopico all'intervento chirurgico, rispetto al 13% delle pazienti che ha effettuato la sola chirurgia. Inoltre la mediana della sopravvivenza è stata di 42 mesi nel primo gruppo e di soli 23 mesi nel secondo gruppo. La chemioterapia neoadiuvante sembra migliorare la prognosi in questo sottogruppo di pazienti con Carcinoma ovarico avanzato, ma sono necessari studi randomizzati che possano confermare questi risultati. Infatti non convince il disegno dello studio in oggetto, in quanto sembra emergere un importante bias nella selezione del gruppo di controllo.

Cancer Volume 92, Issue 9, 2001. Pages: 2286-2296; November 1, 2001

## Long-term immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon- in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma

CARLO BUZIO, M.D.<sup>1\*</sup>, SIMEONE ANDRULLI, M.D.<sup>2</sup>, ROSARIA SANTI, M.D.<sup>1</sup>, LAURA PAVONE, M.D.<sup>1</sup>, RODOLFO PASSALACQUA, M.D.<sup>3</sup>, DOMENICO POTENZONI, M.D.<sup>4</sup>, FRANCESCO FERROZZI, M.D.<sup>5</sup>, ROBERTO GIACOSA, M.D.<sup>1</sup>, AUGUSTO VAGLIO, M.D.<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND** The objective of this study was to evaluate response, toxicity, and immunologic effects of an original immunotherapy schedule based on repeated cycles of low doses of recombinant interleukin-2 (rIL-2) and recombinant interferon- (rIFN) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).

**METHODS** Fifty patients who underwent nephrectomy received therapeutic cycles consisting of subcutaneous rIL-2 for 5 days per week and intramuscular rIFN twice weekly for 4 consecutive weeks. The cycle was regularly repeated indefinitely at 4-month intervals in all patients, irrespective of their response. rIL-2 ( $1 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>) was administered every 12 hours on Days 1 and 2 and once per day on Days 3-5 of each week; rIFN ( $1.8 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>) was given on Days 3 and 5.

Toxicity was graded according to the World Health Organization (WHO) criteria. Forty percent of the patients had only one metastatic disease site at the time of treatment. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival, and an analysis of variance was used to evaluate the effects on leukocytes and lymphocyte subsets over time.

**RESULTS** A total of 241 cycles were administered. One patient achieved a complete response, and five patients achieved a partial response. Five patients had stable disease, and 30 patients had progressive disease. Nine patients were not evaluable for response. The overall response rate was 12% (95% confidence interval, 3-21%) on the basis of an intent-to-treat analysis. The 36-month survival probability for all 50 patients was 47%. Treatment-related toxicity was limited to WHO Grades 1 and 2. Both lymphocyte and eosinophil levels significantly increased after all cycles (by 42% and 353%, respectively). The treatment also induced significant increases in the CD25 positive (24%), CD56 positive (28%), and CD3 negative/CD56 positive (54%) lymphocyte subsets.

**CONCLUSIONS** Long-term, repeated treatment with low doses of rIL-2 and rIFN is feasible in patients with mRCC. The schedule induces clinical response rates and survival probabilities are similar to those obtained using higher doses. Cancer 2001;92:2286-96. © 2001 American Cancer Society.

### Commento

**Una revisione degli studi di fase II su pazienti affetti da carcinoma renale metastatico trattati con farmaci chemioterapici ha mostrato una bassissima percentuale di risposte obiettive (5 - 7 %) con breve mantenimento della risposta. Una possibile spiegazione dello scarso successo degli agenti antiproliferativi nel trattamento di questa neoplasia sta nella dimostrazione della presenza, in cellule di carcinoma renale, del MDR-1 capace di codificare per una proteina in grado di estromettere dalla cellula i farmaci citotossici.**

**Fonte di qualche risultato positivo sono, invece, le esperienze con i modificatori della risposta biologica (Interferoni ed Interleuchine).**

**La dose ottimale e la schedula migliore per questo trattamento non è ancora stata ben delineata. Pertanto negli ultimi anni numerosi studi di fase II sono stati pubblicati per cercare una schedula che potesse dare elevate percentuali di risposte ed una tossicità tollerabile. Una revisione della letteratura su pazienti affetti da carcinoma renale metastatico trattati con Interferone, operata da Quesada (Urology 34) ha mostrato percentuali di risposta comprese tra lo 0 e il 29%.**

**In questo studio non randomizzato sono stati arruolati 50 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico trattati, a prescindere dal performance status, dal numero di organi coinvolti e dalle dimensioni delle metastasi,**

<sup>1</sup>Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma, Parma, Italy

<sup>2</sup>Divisione di Nefrologia, Azienda Ospedaliera A. Manzoni di Lecco, Lecco, Italy

<sup>3</sup>Divisione di Oncologia, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma, Italy

<sup>4</sup>Divisione di Urologia, Azienda USL di Parma, Parma, Italy

<sup>5</sup>Istituto di Scienze Radiologiche, Università degli Studi di Parma, Italy  
email: Carlo Buzio (bucamail@ipr.univ.cec.unipr.it)

con la stessa schedula. A differenza di altri studi con IL-2 e IFN a basse dosi, in cui i pazienti continuavano il trattamento solo se avevano raggiunto una risposta o una stabilità di malattia, in questo studio i pazienti ripetevano i cicli a prescindere dalla loro risposta. Inoltre i dosaggi di IL-2 e IFN usati sono stati ulteriormente ridotti rispetto a precedenti studi con bassi dosaggi.

Le risposte ottenute (ORR:12%) sono paragonabili a quelle ottenute in un altro studio con IL-2-IFN a più alti dosaggi (NEJM 1998;338) anche se il 2% di risposte complete è una percentuale minore rispetto ad altri studi presenti in letteratura.

Pertanto, solamente studi randomizzati su larga scala, che metteranno a confronto basse dosi ed alte dosi di IL-2 e IFN, potranno chiarire qual è il regime più efficace in termini di sopravvivenza globale, risposta globale, durata della risposta e tossicità.

## *Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian Carcinoma: Results of Long-Term Follow-Up*

BY RICHARD R. BARAKAT, PAUL SABBATINI, DHARMENDRA BHASKARAN, MARGARITA REVZIN, ALEX SMITH, ENNAPADAM VENKATRAMAN, CAROL AGHAJANIAN, MARTEE HENSLEY, STEVEN SOIGNET, CAROL BROWN, ROBERT SOSLOW, MAURIE MARKMAN, WILLIAM J. HOSKINS, DAVID SPRIGGS

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; and Department of Hematology/Oncology, Cleveland Clinic Cancer Center, Cleveland, OH.

### **Abstract**

**PURPOSE:** To determine long-term survival and predictors of recurrence in a retrospective cohort of patients with epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal (IP) chemotherapy.

**PATIENTS AND METHODS:** Records were reviewed of 433 patients who received IP therapy for ovarian cancer between 1984 and 1998; follow-up data were available for 411 patients. IP therapy was provided as consolidation therapy (n = 89), or for treatment of persistent (n = 310) or recurrent (n = 12) disease after surgery and initial systemic therapy; therapy usually consisted of platinum-based combination therapy. Statistical analysis included tests for associations between potential prognostic factors, and between prognostic factors and survival. Survival probabilities were estimated by Kaplan-Meier methods, and prognostic factors for survival were evaluated by a Cox proportional hazard model.

**RESULTS:** The mean age of patients was 52 years (range, 25 to 76 years). Distribution by stage and grade was as follows: stage I, 7; II, 24; III, 342; IV, 52; not available (NA), 8; and grade 1, 30; 2, 99; and 3, 289; NA, 15. The median survival from initiation of IP therapy by residual disease was none, 8.7 years; microscopic, 4.8 years; less than 1 cm, 3.3 years; more than 1 cm, 1.2 years. In a multivariate analysis, the only significant predictors of long-term survival were grade and size of residual disease at initiation of IP therapy.

**CONCLUSION:** Prolonged survival was observed in selected patients receiving IP platinum-based therapy. It is not possible to determine the contribution of IP therapy to survival in this study. A relationship between size of disease at the initiation of IP therapy and long-term survival was demonstrated.

### **Commento**

Diversi trials clinici stanno attualmente valutando l'utilità dell'infusione di agenti chemioterapici a livello intraperitoneale. La somministrazione dei farmaci è resa possibile attraverso un catetere semipermanente. La biologia delle cellule presenti nel tumore dell'ovaio, le caratteristiche anatomiche e fisiologiche della cavità peritoneale, e le proprietà dei farmaci chemioterapici usati, fanno supporre che la somministrazione intraperitoneale sia in grado di apportare dei vantaggi rispetto alla somministrazione sistemica. Infatti, la cavità peritoneale è sede di malattia in circa il 60% delle pazienti che andranno incontro ad una recidiva.

La chemioterapia intraperitoneale (IP) è stata valutata in più steps della malattia:

come terapia di consolidamento dopo un second-look negativo, come trattamento per la persistenza di malattia microscopica, e come trattamento di seconda linea.

In questo trial sono state valutate retrospettivamente 433 pazienti affette da Neoplasia dell'ovaio, trattate con chemioterapia intraperitoneale al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center tra il 1984 e il 1998. Il chemioterapico maggiormente utilizzato è stato il Platino, ma sono stati utilizzati anche altri farmaci, da soli o in combinazione: Etoposide, 5-Fluorouracile, Mitoxantrone, Paclitaxel e Gemcitabine.

Questo trial conferma l'eterogeneità dei pazienti in remissione completa clinica dopo il trattamento chemioterapico. La mediana della sopravvivenza dall'inizio della chemioterapia intraperitoneale si correla in maniera stretta con le dimensioni del residuo di malattia, con sopravvivenze comprese tra 14 mesi e 8 anni. D'altra parte non è possibile determinare l'impatto della chemioterapia intraperitoneale sulla sopravvivenza, in quanto sono stati effettuati altri trattamenti nel momento in cui si è avuta la progressione della malattia.

Sono pertanto necessari trials prospettici randomizzati, peraltro già in corso, che mirino ad una accurata valutazione del residuo al momento dell'inizio della chemioterapia IP, per ottenere ulteriori risposte sull'effettivo impatto della chemioterapia intraperitoneale sulla sopravvivenza delle pazienti affette da tumore dell'ovaio.

a cura di Alain Gelibter

Dipartimento Oncologia Medica - Polo Oncologico Istituto Regina Elena, Roma

## Direttivo nazionale Aiom 2001-2003

### TASK FORCE

<b>Congressi e rapporti con società scientifiche</b>	Cognetti (Coord.), Barni, Rosti, Spina
<b>Telematica</b>	Di Costanzo (Coord.), Boldrini, Casali, Moro, Testore
<b>Linee guida</b>	Labianca (Coord.), Crinò, Santoro, Venturini
<b>Sviluppo oncologia del sud</b>	Bernardo (Coord.), Adamo, De Placido, Manzione

## Working groups Direttivo nazionale Aiom 2001-2003

### AREA RESPONSABILI

### OPERATIVITÀ

<b>Formazione</b>	<b>Cme</b>	Di Costanzo, De Placido, Del Mastro, Rosti
<b>Assistenza oncologica</b>	<b>Cure palliative e oncologia geriatrica</b>	Bertetto, Barni, Chiarion Sileni
	<b>Programmi e progetti sulla prevenzione in oncologia</b>	Bernardo, Adamo
<b>Comunicazione</b>	<b>Rapporti con le regioni</b>	Segretario
<b>Progetti Speciali</b>	<b>Progetto Doro</b>	Di Costanzo
	<b>Progetto Link</b>	Di Costanzo
	<b>Progetto Moon (Meta Ossee)</b> (Nuovi Progetti: Segretari Più Esperti Ad Hoc)	Rosso
<b>Pari Opportunità</b>	<b>Gruppo Pari Opportunità</b>	Ionta, Clerici, Del Mastro, Gasperoni, Papaldo, Villa, Chiarion Sileni
	<b>Giovani Oncologi</b>	Cazzaniga, Poletti, Rosati
	<b>Aspetti Gestionali Ed Economici</b>	(Drg, Dh, Rimborso Farmaci, Accredimento) Labianca, Bernardo, Di Costanzo, Santoro
	<b>Problematiche e sviluppo della ricerca traslazionale e clinica</b>	Crinò, Gianni, De Placido, Venturini