

il caduceo

Vol.12, n° 1 - 2010



Il Caduceo

Rivista di aggiornamento
scientifico e cultura medica

REGISTRAZIONE
AL TRIBUNALE DI ROMA
AUT. N° 196/99 DEL 27/04/1999

DIRETTORE RESPONSABILE
M. Sperone

DIRETTORE SCIENTIFICO
CO-EDITOR
B. Trinti

COMITATO SCIENTIFICO
**F. Palazzo, A.F. Radicioni,
S. Sciacchitano, A. Torre.**

COORDINAMENTO EDITORIALE
S. Trinti

SEGRETARIA DI REDAZIONE
A. Cecchi

EDITORE
RM '81 S.p.a.
Via Eschilo, 191 - Roma

STAMPA
Arti Grafiche Tris S.r.l.
Via delle Case Rosse, 23
00131 Roma

FINITO DI STAMPARE NEL MESE
DI MARZO 2010
TIRATURA: 10.000 COPIE

Foto di Copertina
worldsedgewinter by digitalblasphemy

Rivista medica periodica a distribuzione gratuita,
edita a cura dell'Unione Sanitaria Internazionale in
collaborazione con Cancer Therapy & Prevention
Research Association - Onlus.

Le pubblicazioni o ristampe degli articoli della
rivista devono essere autorizzate per iscritto
dall'editore.

Il contenuto degli articoli e degli inserti pubblicitari
di Il Caduceo sono redatte sotto la responsabilità
degli autori e degli inserzionisti.

 Associato USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Redazione:
Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma
Tel. 06.32.868.34.04
Fax 06.77.25.04.82
ilcaduceo@hotmail.com
www.usi.it


Unione Sanitaria Internazionale

SOMMARIO

1. Sommario
2. Istruzioni agli Autori
3. L'utilità della proteina P16^{INK4a} nella citologia cervico vaginale
Caterina Carnovale Scalzo, Eleonora Loreti, Alessandro Pasquali, Michela Agosta
7. Ipotiroidismo da farmaci a bersaglio molecolare: un problema clinico rilevante?
Francesco Torino
12. Dalla legge Sirchia alle avvertenze sanitarie illustrate: Le strategie della lotta al tabagismo in Italia alla luce delle nuove direttive
Giovanni Corrao, Alessandra Moscaroli
17. Dal ricovero ospedaliero all'assistenza domiciliare
Nicola Quirino
21. Il trattamento antivirale nei pazienti "anziani"
Intervista a Mauro Bernardi
26. Fisiologia e Fisiopatologia – L'Apparato Digerente
Marcello Annibaldi
30. Trattamento integrato nel carcinoma della tonsilla localmente avanzato: case report
Alessandro Lembo, Virginia Passeri, Annalisa Oliva, Claudia Di Bartolomeo
34. Non tutte le cure radioterapiche sono uguali...
Sabrina Del Bufalo
35. La missione (im)possibile della casa di cura "Marco Polo"
Enrico Rosati

ISTRUZIONI AGLI AUTORI

Il Caduceo pubblica articoli originali, rapporti di gruppi di lavoro, presentazioni di casistica, note tecniche, lettere all'Editore, che abbiano come argomento le scienze mediche e biologiche ovvero opinioni pertinenti il campo biomedico.

Gli articoli vanno inviati alla redazione. Si accettano solo articoli non pubblicati, in tutto o in parte, in altri giornali. I testi debbono essere presentati in triplice copia dattiloscritti, con spaziatura doppia ed ampi margini laterali. Al testo scritto va accluso un CD registrato con programmi di Word processor IBM compatibili (Word 2003). Ogni articolo deve essere preceduto da una prima pagina su cui vanno indicati: titolo del lavoro; nome e cognome degli Autori; denominazione dei reparti di appartenenza; titolo corrente; nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista. Deve seguire poi una pagina contenente solo il titolo dell'articolo.

Gli articoli originali debbono essere di regola impostati seguendo uno schema costituito da:

- 1) SOMMARIO
- 2) INTRODUZIONE
- 3) MATERIALI E METODI
- 4) RISULTATI
- 5) DISCUSSIONE
- 6) EVENTUALI RINGRAZIAMENTI
- 7) BIBLIOGRAFIA

1. **SOMMARIO.** Non deve superare le 200 parole. Deve da solo poter esprimere il significato del lavoro: comprende una frase introduttiva, la presentazione dell'entità della casistica, i risultati fondamentali e un commento conclusivo. In calce al sommario debbono essere indicate le parole chiave: da un minimo di tre a un massimo di sei.

2. **INTRODUZIONE.** Deve comprendere una breve ricapitolazione dell'argomento con richiami bibliografici essenziali, illustrando il punto da cui si è partiti per iniziare lo studio in oggetto. Deve chiarire in modo particolare lo "scopo dello studio".

3. **MATERIALI E METODI.** Deve comprendere una completa, ma breve descrizione della casistica in esame e dei metodi usati per valutarla. Casistiche ampie e/o complesse possono giovare di presentazioni mediante una o più tabelle.

4. **RISULTATI.** Devono essere espressi in modo chiaro e conciso, senza interpretazioni e commenti. Anche per essi possono essere utili una o più tabelle. L'iconografia a completamento della descrizione dei risultati deve essere chiara ed essenziale.

5. **DISCUSSIONE.** Deve interpretare e commentare i risultati, facendo riferimento alla letteratura esistente, specificando e spie-

gando eventuali discordanze con la stessa. Nei lavori di tipo clinico, sarà utile paragonare i risultati ottenuti con quanto dimostrabile con altre metodiche e presentare l'eventuale impatto dei risultati nella pratica quotidiana.

6. **RINGRAZIAMENTI.** Eventuali ringraziamenti e riconoscimenti debbono essere riportati su una pagina separata.

7. **BIBLIOGRAFIA.** Deve essere essenziale, ma completa ed aggiornata. Deve comprendere i soli Autori nominati nel lavoro, elencati in ordine di citazione. I titoli delle riviste vanno abbreviati attenendosi a quanto riportato da Index Medicus.

L'accuratezza della bibliografia è sotto la responsabilità degli Autori.

Figure

Devono essere numerate progressivamente nel testo e rispondere ai seguenti requisiti:

- stampe originali in triplice copia su carta lucida,
- fondo nero; formato non inferiore a 10x10 cm;
- i grafici devono essere stampati su fondo bianco con stampante laser.
- Ogni illustrazione deve portare sul retro il numero progressivo e l'indicazione dell'orientamento (alto-basso). Si prega di non scrivere direttamente sul retro delle foto, ma di usare etichette adesive.

Didascalie

Devono essere dattiloscritte su uno o più fogli a parte.

Tabelle

Devono essere ordinate in modo progressivo, usando numeri romani, con numerazione separata rispetto a quella delle illustrazioni e anch'esse vanno inviate in triplice copia.

I lavori di Presentazione di Casistica devono essere più concisi e accompagnati da un breve sommario. E' necessario peraltro mettere ben in evidenza lo scopo del lavoro e descrivere in modo accurato, ma non prolisso, il caso clinico. Si consiglia di non superare le sette voci bibliografiche.

Ai manoscritti deve essere acclusa la seguente dichiarazione, firmata da tutti gli Autori: "Il (i) sottoscritto (i) trasferisce (scono) il copyright concernente il presente articolo a:

il Caduceo, Sede redazione Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma.

Egli (Essi) dichiara (no) che l'articolo non è stato pubblicato in tutto o in parte e che non è presente nell'attesa di accettazione presso altre riviste".

L'utilità della proteina P16^{INK4a} nella citologia cervico vaginale

Caterina Carnovale Scalzo, Eleonora Loreti, Alessandro Pasquali, Michela Agosta

Laboratorio di Citologia, Machiavelli Medical House, Gruppo USI, Via Machiavelli 22, Roma

Sommario: L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'utilità del test immunocitochimico per la determinazione della proteina P16^{INK4a} su materiale cervico-vaginale in fase liquida (ThinPrep Pap Test, Cytyc-Hologic), in relazione con la diagnosi citologica.

I campioni sono stati selezionati dall'archivio del laboratorio di citologia della struttura sanitaria Machiavelli Medical House -USI in Roma. La ricerca è stata effettuata su un totale di 233 campioni cervico-vaginali di donne di età compresa tra 18 e 69 anni, suddivisi in base alla diagnosi e distribuiti nelle seguenti categorie diagnostiche: 36 NRCN, 38 ASCUS, 115 LSIL, 21 ASCH, 21 HSIL, 2 carcinoma squamoso. Su tutti i campioni è stato eseguito il test immunocitochimico di rivelazione della proteina P16^{INK4a} (CINtec cytology Kit).

Si osserva una sostanziale correlazione tra i risultati immunocitochimici e le diagnosi citologiche. Il numero dei campioni con iperespressione della proteina P16^{INK4a} aumenta gradualmente in proporzione alla severità della lesione. Nei casi negativi (NRCN n= 36) la reazione immunocitochimica è risultata sempre negativa. Nella categoria delle ASCUS la P16^{INK4a} è risultata positiva nel 26,3% dei casi, nelle LSIL nel 50,4% e nelle ASCH, HSIL e Carcinoma squamoso la P16^{INK4a} è risultata positiva nel 100% dei casi.

La LSIL è la categoria citologica critica nell'indagine diagnostica e clinica, in cui si osserva sia la probabilità di progressione della malattia verso lesioni più gravi, sia la probabilità di regressione dell'infezione virale. Il comportamento biologico delle lesioni dipende dal tipo virale infettante (HR-HPV) e dallo stato di integrazione del virus HR-HPV nel DNA della cellula ospite. L'iperespressione della proteina p16 nelle LSIL risulta essere un utile biomarker di progressione della malattia, e consente di restringere il numero di pazienti con lesioni di basso grado (circa il 50% di casi) che dovranno essere sottoposte ad un follow-up più accurato.

Parole chiave: Human Papillomavirus; ThinPrep pap test; p16.

Introduzione - Il Carcinoma della cervice uterina è la neoplasia a maggiore prevalenza nella popolazione femminile a livello mondiale e costituisce la seconda causa di morte per cancro dopo il tumore al seno^[1]. In Italia si stimano circa 3.700 nuovi casi all'anno di carcinoma con circa 10 casi ogni 100.000 donne, mentre l'incidenza delle forme pre-neoplastiche è di 10 casi ogni 1000 donne (CIN 1, CIN 2, CIN 3) e di 3 casi ogni 1000 per CIN 3 (Epidemiologia & Prevenzione - I tumori in Italia - Rapporto 2006)^[2].

L'età media d'insorgenza è 54 anni ma scende a 32 anni per le lesioni intraepiteliali.

Il Pap test è ad oggi l'esame d'elezione per la diagnosi precoce delle forme precancerose e cancerose della cervice uterina^[3]. Questo insostituibile strumento diagnostico è rimasto sostanzialmente invariato dalla fine degli anni '40, quando il medico greco George Nicholas Papanicolaou giunse alla realizzazione definitiva della metodica di esecuzione ed analisi di quello che è stato chiamato il "Pap" test.

Uno dei passi fondamentali che ha permesso di migliorare la sensibilità e la specificità del Pap test è stata l'introduzione della metodica di allestimento del campione in fase liquida (LBP= Liquid Based Preparation), che ha consentito la preparazione di vetrini con materiale cellulare in strato sottile.

La metodologia ThinPrep Pap test della Cytyc-Hologic di allestimento dei campioni in fase liquida è stata approvata nel 1996 dalla FDA.

Lo strato sottile consente di allestire vetrini con materiale cellulare monostrato, distribuito in modo omogeneo in tutta l'area dello spot, eliminando il muco e il sangue in eccesso grazie a fattori lisanti contenuti nel PreservCyt.

Tutti questi fattori hanno comportato una netta riduzione di campioni inadeguati, ed una migliore definizione dei dettagli cellulari e nucleari e delle alterazioni citologiche^{[4][5]}.

Ciò si traduce in un aumento della sensibilità diagnostica rispetto al preparato convenzionale, evidente soprattutto nelle alterazioni cellulari borderline (100% del Thin Prep vs 95% del vetrino convenzionale) e LSIL (85,1% vs 61,7%). Inoltre è stato dimostrato un miglioramento della specificità diagnostica.

E' stata dimostrata una stretta associazione tra cancro della cervice ed infezione dal Papillomavirus (HPV - Human Papilloma Virus) già dal 1983^{[6][7]}.

I ceppi di HPV che infettano l'epitelio cervico vaginale si possono distinguere in HPV a basso rischio (HPV-LR) e HPV ad alto rischio (HPV-HR).

Mentre più del 90% delle lesioni condilomatose sono associate ai tipi virali 6 e 11 a basso rischio, i tipi 16 e 18 sono responsabili del 70% dei casi di carcinoma squamoso e del 60% circa delle lesioni intraepiteliali (CIN2- 3)^[7].

Attualmente l'infezione della cervice uterina da HPV rappresenta la più comune malattia trasmessa per via sessuale nel mondo^[8]. Si stima che oltre il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della vita con un virus HPV, con un picco di prevalenza nelle giovani donne fino a 25 anni di età, e con l'incidenza fino al 50% di un virotipo oncogeno^{[9][10]}.

La maggior parte (70-90%) delle infezioni da papillomavirus è transitoria (18-24 mesi), perché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno^[11]. La persistenza dell'infezione virale (oltre i 2 anni)^[12] è invece la condizione necessaria per l'evoluzione verso il carcinoma^{[13][14]}. Nelle lesioni persistenti a rischio di progressione e nei carcinomi invasivi il virus si trova integrato nel genoma della cellula ospite. Nello stato integrato il DNA virale manifesta la sua azione oncogena, interferendo con l'espressione genica della cellula ospite ed inattivando alcune molecole regolatrici del ciclo cellulare che normalmente agiscono da freno inibitore della proliferazione cellulare. Durante il processo di trasformazione cellulare ad opera di HPV-HR in infezioni persistenti, un effetto secondario dei meccanismi di regolazione del ciclo cellulare è l'iperespressione della proteina p16. L'iperespressione della proteina p16 è determinabile con metodiche immunocitochimiche e si è rivelata un utile marcatore biologico di infezione da HPV-HR fornendo una misura della progressione della malattia^[15].

Materiali e Metodi - Nello studio sono stati analizzati 233 campioni di materiale cervico-vaginale (Thin Prep pap test) di donne di età compresa tra 18 e 69 anni, selezionati dall'archivio del laboratorio di citologia della struttura sanitaria Machiavelli Medical House.

I campioni sono stati suddivisi in base alla diagnosi citologica, nelle seguenti categorie: Negativa la ricerca di cellule neoplastiche (NRCN) n=36, Cellule epiteliali squamose atipiche (ASCUS) n=38, Lesione squamosa intraepiteliale di basso grado (LSIL) n=115, Cellule epiteliali squamose atipiche, non è possibile escludere HSIL (ASCH) n=21, Lesione squamosa intraepiteliale di alto grado (HSIL) n=21, Carcinoma squamoso (Ca sq) n=2.

I campioni citologici sono stati allestiti secondo la metodica Thin-Prep (Cytoc), metodo approvato dalla FDA e i preparati sono stati colorati secondo la metodica Papanicolaou modificata. La valutazione citologica è stata effettuata utilizzando il sistema di classificazione Bethesda 2001. Tutti i casi diagnosticati ASCH, HSIL e carcinoma squamoso (n=44) hanno avuto un riscontro istologico.

Dal materiale residuo di ogni campione sono stati allestiti preparati multipli per il test immunocitochimico per la P16^{INK4a}.

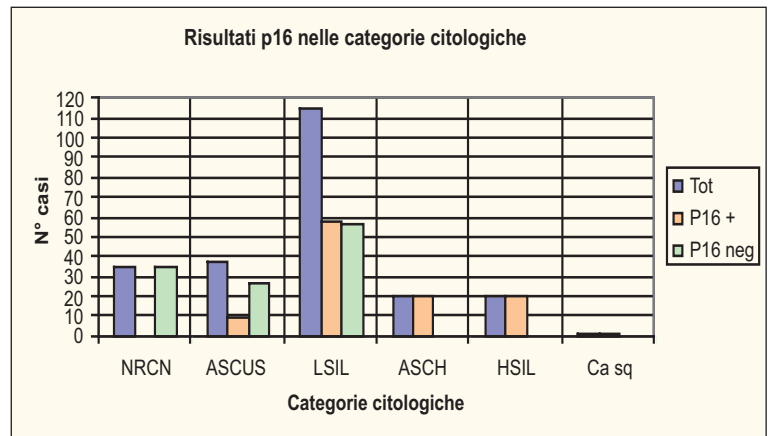
La valutazione immunocitochimica è stata interpretata positiva quando almeno una cellula morfologicamente atipica è risultata positiva alla proteina p16 con una colorazione nucleare e/o citoplasmatica. Colorazioni blande su cellule epiteliali normali e metaplastiche sono state valutate come negative al test. L'immunocitochimica è stata eseguita in accordo con

il protocollo fornito da CINtec® Cytology Kit (Dako, Glostrup, Danimarca).

Risultati - I campioni appartenenti alla categoria diagnostica NRCN sono risultati sempre negativi al test di rivelazione della proteina p16 (100%); una lieve o focale positività è stata riscontrata esclusivamente a carico di cellule cilindriche e metaplastiche, mentre è risultata positiva nel 26,3% delle ASCUS, nel 50,4% delle LSIL, e nel 100% delle restanti categorie diagnostiche (ASCH, HSIL e Carcinoma squamoso). (Tab.1), (Tab.2).

TOT		P16 +	P16 neg	% p16+	% p16-
36	NRCN	0	36	0	100
38	ASCUS	10	28	26,3	73,7
115	LSIL	58	57	50,4	49,6
21	ASCH	21	0	100	0
21	HSIL	21	0	100	0
2	Ca sq	2	0	100	0
233		112	121		

Tab. 2



Discussione - La proteina p16 è un inibitore che interviene nel controllo del ciclo cellulare ed è iperespressa in cellule cervicali trasformate dagli HPV ad alto rischio. Come è stato visto nella patogenesi del cancro della cervice e dei suoi precursori, è richiesta l'espressione degli oncogeni E6 ed E7 dei tipi virali ad alto rischio per avviare e mantenere il fenotipo trasformato; ciò induce una iperespressione dell'inibitore chinasi p16 ciclina-dipendente. Il gene ink4a è uno dei più frequenti oncosoppressori inattivati nel cancro umano. Nelle cellule normali la p16 non è determinabile con metodiche immunocitochimiche tranne in alcuni casi come ad esempio nella metaplasia squamosa dove la proteina può essere espressa fisiologicamente durante il processo di trans-differenziazione. Nelle cellule displastiche la proteina p16 è fortemente espressa e la determinazione immunocitochimica

L'utilità della proteina P16^{INK4a} nella citologia cervico vaginale

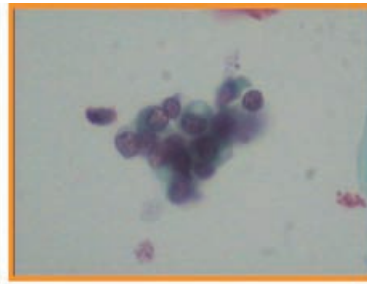
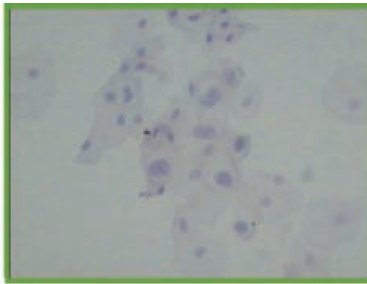
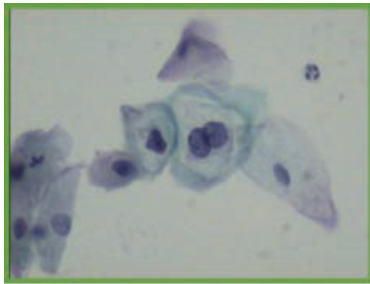


Fig. 1a – Colorazione Papanicolaou. Lesione squamosa intraepiteliale di basso grado (LSIL).

Fig. 1b – P16^{INK4a}. P16^{INK4a} negativa.

Fig. 2a – Colorazione Papanicolaou. Lesione squamosa intraepiteliale di alto grado (HSIL).

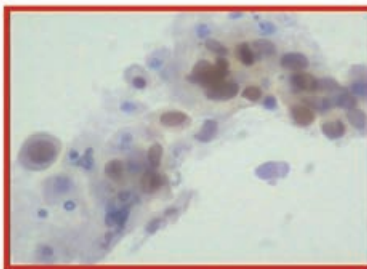
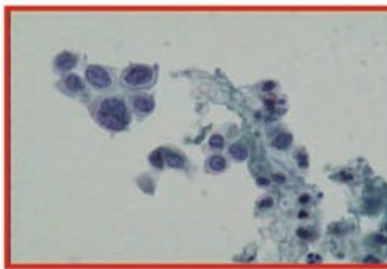
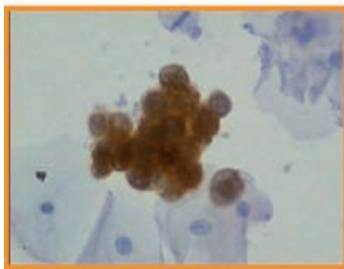


Fig. 2b – P16^{INK4a}. P16^{INK4a} positiva.

Fig. 3a – Colorazione Papanicolaou. Carcinoma squamoso (Ca sq).

Fig. 3b – P16^{INK4a}. P16^{INK4a} positiva.

permette di valutare lo stato di integrazione del virus ad alto rischio e di identificare cellule displastiche.

Dai risultati del nostro studio si delinea una completa corrispondenza tra diagnosi citologica e risultati di immunocitochimica sia nei casi negativi che in quelli positivi (ASCH, HSIL, Ca squamoso). Tutti i casi morfologicamente negativi risultano infatti negativi alla p16 e i casi morfologicamente positivi sono sempre positivi alla p16.

Il numero dei campioni con una iperespressione della p16 aumenta gradualmente con l'aumentare della severità della lesione. (Figg.1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b).

Nella nostra esperienza l'iperespressione della proteina p16 nelle LSIL risulta essere un utile biomarker dell'indice di progressione della malattia^[16], ma sembra essere di scarso ausilio alla diagnosi citologica, poiché la valutazione dell'iperespressione deve essere continuamente interpretata tenendo conto dei criteri morfologici. La sua funzione identificatrice soprattutto non sembra utile a sciogliere i dubbi diagnostici legati alla categoria delle ASCUS dal momento che risulta positiva nelle cellule metaplastiche o atrofiche^[17].

Conclusioni - La LSIL è la categoria citologica critica dell'indagine diagnostica e clinica, a causa della percentuale di probabilità di progressione della malattia verso lesioni più gravi o di regressione dell'infezione virale, in dipendenza del tipo virale infettante (HR-HPV) e del suo stadio di integrazione nel DNA della cellula. Nella pratica quotidiana stiamo raccogliendo i risultati relativi ai test molecolari di HPV DNA e di mRNA dei trascritti virali E6 ed E7. Inoltre in collaborazione con i clinici stiamo raccogliendo il follow-up delle pazienti per avere con maggior chiarezza la validità di questo test.

Bibliografia

1. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007 Jan;7(1):11-22.
2. Iossa A, Zappa M. Epidemiologia del carcinoma della cervice uterina ed epidemiologia dell'infezione da HPV ISP 2008; Milano.
3. Branca M, Giovagnoli MR. Il Pap test: modalità di esecuzione del prelievo cervico-vaginale. *ISS* 1994.
4. Gill G.W. The brown artifact - Cornflaking SCAN.
5. Nardo G, Vignato A. Citologia in strato sottile ThinPrep 2000 vs pap test convenzionale. *La colposcopia in Italia*. XIX - 2, 6-10.
6. Burd EM. HPV and cervical cancer. *Clin Microb Rev* 2003;16:1, 1-17.
7. Bosch FX, Munoz N. The causal relation between HPV and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55: 244-265.
8. Syrjänen K, Yliskoski M, Kataja V, Hippeläinen M, Syrjänen S, Saarikoski S, Ryhänen A. Prevalence of genital human papillomavirus infections in a mass-screened Finnish female population aged 20-65 years. *Int J STD AIDS*. 1990; 1(6):410-5.
9. Filia A, Verteramo R. Infezioni genitali da HPV e carcinoma della cervice uterina *ISS* 2008.
10. Epidemiologia dell'infezione da HPV e del carcinoma della cervice *ISS* 2008.
11. Canzio C., Lukic A. Determinazione delle infezioni cervicovaginali in pazienti con colpocitologia anormale. *La colposcopia in Italia* XIX - 3, 21-24.
12. Giovagnoli MR. P16 Lesioni Master 2009.
13. Bonanno E, Servadei F. Il triage: citologia e HPV-DNA 2007.
14. Monsonogo J, Bosch F.X. Cervical cancer control

- priorities and new directions Int. J. Cancer 2004; 108,329-333.
15. Trunk MJ, Dallenbach G. CINtec™p16^{INK4a} Staining Atlas mtm lab ita s.r.l 2005.
 16. Del Pino M, Garcia S. Value of p16 as a marker of progression/regression in CIN1. Am J Obstet Gynecol. 2009;14 Aug.
 17. Wentzensen N, Bergeron C. Evaluation of a nuclear score for p16-stained cervical squamous cells in LBC.

NETWORK NEWS

Ragazzi Usa più obesi e malati cronici

In America, la prevalenza di alcune malattie croniche nei più giovani è incrementata nel periodo compreso tra il 1988 e il 2006. È quanto appena pubblicato su Jama da **Jeanne Van Clave** e **James M. Perrin** del Center for Child and Adolescent Health Policy, Massachusetts General Hospital for Children di Boston. Gli autori, utilizzando il National Longitudinal Survey of Youth-Child Cohort (1988-2006), hanno voluto verificare l'evoluzione nel tempo di quattro condizioni croniche nei bambini e ragazzi americani. In particolare, attraverso specifiche interviste ai loro familiari, è stato valutato l'andamento di obesità, asma, altri problemi fisici, disturbi di apprendimento e comportamento nel corso di tre periodi, ciascuno della lunghezza di 6 anni: dal 1988 al 1994 (coorte 1); dal 1994 al 2000 (coorte 2) e dal 2000 al 2006 (coorte 3). In breve, la prevalenza di ogni condizione patologica, al termine di ciascuno dei tre periodi analizzati, è risultata pari al 12,8%; 25,1% e 26,6%, per la coorte 1, 2 e 3, rispettivamente. È stato, tuttavia, registrato un notevole turnover nelle suddette condizioni croniche: il 7,4% dei partecipanti di tutte le coorti era inizialmente affetto da una condizione cronica ancora presente al termine dell'indagine; il 9,3% ha visto risolti i disturbi di cui soffriva all'inizio e per il 13,4% insorgevano nuovi problemi che perduravano nel corso dei sei anni. *Fonte: Doctornews.it (Jama. 2010 Feb 17;303(7):623-30)*

Nasce in Lombardia la radioterapia del futuro

La Lombardia si candida come regione di eccellenza per la cura dei tumori, dotandosi di strumenti sempre più all'avanguardia per combatterli. L'innovazione tecnologica questa volta ha raggiunto l'Istituto europeo di oncologia (leo), presso cui sono stati presentati nuovi macchinari per la radioterapia già in funzione: AccuBoost e Trilogy System. Il primo è dedicato ai tumori della mammella nelle pazienti che hanno subito una quadrantectomia e integra l'emissione di radiazione con un dispositivo per mammografia. Questo permette di somministrare il trattamento sotto la guida della mammografia. «La combinazione dei due strumenti permette di identificare con la massima precisione l'area interessata, concentrando la radiazione più intensa sui margini della zona operata dove è più probabile che si verifichino recidive della malattia» dice **Roberto Orecchia**, direttore della Divisione di radioterapia dello leo. L'altro macchinario innovativo, presente allo leo e, per ora, in nessun altro centro europeo, è un sistema di radioterapia Igrt (Image guided radiotherapy, radiote-

rapia guidata con immagini). Si tratta dell'acceleratore lineare Trilogy System che acquisisce immagini durante il trattamento. «Il sistema permette di valutare in tempo reale gli organi da trattare e da escludere, seguendo il movimento dell'organo stesso durante la terapia. La radiazione viene emessa quando il bersaglio si trova nella posizione adatta per colpirlo» ha precisato Orecchia. Sempre in Lombardia, e più precisamente a Pavia, è stato di recente presentato il Centro nazionale di adroterapia oncologica, di cui lo leo è fondatore. L'adroterapia rappresenta un nuovo tipo di radiazione ionizzante che sfrutta i fasci di adroni (positroni e ioni carbonio) emessi da un acceleratore. L'attività clinica del centro sarà avviata nei prossimi mesi, promettendo risultati efficaci contro tumori rari e difficili da trattare perché localizzati in zone delicate come il cranio o la colonna vertebrale. «Le nuove tecnologie contribuiscono al progetto Fast, ovvero Frazionamento accelerato dello schema terapeutico, che ha l'obiettivo di ridurre la durata complessiva della radioterapia per le principali forme di tumori. Lo scorso anno il 30% dei casi è stato trattato con schemi abbreviati, le nuove acquisizioni ci consentiranno di portare al 50% questa quota» conclude Orecchia. *Fonte: Doctornews.it*

Migliori performance con più attività fisica a scuola

Lo svolgimento di speciali programmi di attività fisica, all'interno delle scuole, consentirebbe di ridurre l'eccesso di grasso, nonché di migliorare lo stato di salute fisica nei ragazzi. Lo ha verificato un trial condotto in Svizzera e apparso su British Medical Journal. **Susi Kriemler** dell'Institute of Exercise and Health Sciences, University of Basel, e collaboratori hanno coinvolto 28 classi di 15 scuole elementari svizzere in un'indagine che ha voluto verificare l'efficacia di specifici programmi di attività fisica durante un intero anno scolastico. In particolare, oltre 500 ragazzi sono stati randomizzati a svolgere tre canoniche lezioni di educazione fisica più due lezioni aggiuntive ogni settimana; un breve intervallo di attività fisica al giorno ed esercizi fisici a casa, oppure ad astenersi dal suddetto programma (controllo). Nei ragazzi sottoposti a questo speciale protocollo, rispetto al gruppo controllo, l'indice che misurava i livelli di grasso corporeo è diminuito in maniera significativa (-0,12; p= 0,009). In questo gruppo, inoltre, sono migliorate sia le capacità aerobiche (0,17; p= 0,04), sia quelle legate allo svolgimento di attività fisica moderata-intensa a scuola (1,19; p<0,001) e durante l'intera giornata (0,44; p= 0,03). *Fonte: Doctornews.it (BMJ 2010 Feb 23;340:c785)*

Ipotiroidismo da farmaci a bersaglio molecolare: un problema clinico rilevante?

Francesco Torino

Oncologo medico - Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Sezione di Roma



L'avvento delle terapie a bersaglio molecolare per la cura di diverse neoplasie rappresenta una delle recenti innovazioni più importanti nelle strategie terapeutiche di tali patologie ed è stato salutato con particolare entusiasmo dalla comunità scientifica e dai pazienti.

Per quanto concerne le neoplasie di organi solidi, alcuni di questi farmaci (es. trastuzumab, bevacizumab, cetuximab), in combinazione con chemioterapia citotossica o radioterapia, hanno prodotto importanti miglioramenti sia delle percentuali di risposte obiettive, che della sopravvivenza. In alcune neoplasie, come il carcinoma renale ed una rara forma di sarcomi del tratto gastrointestinale (gastro-intestinal stromal tumours, GIST), scarsamente o del tutto insensibili ad alcun trattamento medico, alcuni di questi farmaci, hanno ottenuto sostanziali miglioramenti della storia naturale della malattia, addirittura come agente singolo.

Fra le ragioni del favore riservato a tali farmaci, vi è la maggiore specificità e selettività del loro meccanismo d'azione, rispetto ai farmaci chemioterapici antitumorali di uso consolidato. Tali aspetti sono stati considerati presupposto potenziale di ridotta tossicità.

In realtà, l'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare nell'armamentario terapeutico antitumorale, si è accompagnata alla documentazione di una serie di effetti collaterali nuovi o inusuali, rispetto a quelli legati ai trattamenti medici antineoplastici (chemioterapia e ormonoterapia) "tradizionali". In particolare sono state riportate tossicità sul sistema cardiovascolare (es. ipertensione arteriosa, riduzione della contrattilità cardiaca fino allo scompenso cardiaco, aritmie come allungamento del tratto QT, tromboembolismo), o sull'apparato gastrointestinale (es. perforazione intestinale ed emorragie), o sul sistema nervoso (es. leucoencefalopatia posteriore), o alterazioni della funzionalità renale e tossicità cutanee anche gravi^[1,2] (Tab. 1). In alcuni casi, tali tossicità sono state confermate come fattori predittivi dell'efficacia del farmaco (es. inibitori di Endotelial Growth Factor Receptor - EGFR)^[11] (Fig. 1). Nella comune pratica clinica raramente tali effetti collaterali si manifestano con livelli di gravità tale da minacciare la vita del paziente, ma spesso essi hanno ripercussioni fisiche, sociali e psicologiche, che convergono a produrre un sostanziale depauperamento della qualità di vita del paziente. Inoltre, anche se non di grado elevato, ma persistente, alcuni di questi effetti collaterali possono essere tali da richiedere l'interruzione del trattamento^[2,3].

Le disfunzioni tiroidee sono un effetto indesiderato dei trattamenti chemioterapici antineoplastici molto

raro^[2]. Pochi farmaci, fino ad oggi, sono stati ritenuti in grado di causare alterazioni della funzione di tale ghiandola (es. carbonato di litio o amiodarone)^[2].

Ipotiroidismo subclinico e conclamato: definizione ed aspetti clinici.

L'ipotiroidismo è una condizione in cui si riscontrano ridotti livelli plasmatici di tetraiodotironina (T4), il principale ormone della tiroide, ed elevati livelli plasmatici di ormone tireostimolante (TSH). I pazienti sintomatici con valori di TSH superiori a 10 mUI/ml e freeT4 (fT4) normale o inferiore alla norma sono affetti da ipotiroidismo conclamato^[21,22]. Questa condizione interessa l'1.4–2.0% delle donne e lo 0.1–0.2% degli uomini^[23]. La prevalenza è più alta nelle donne anziane affette da tiroidite autoimmune^[24,25]. Altre cause prevedono difetti congeniti della tiroide, forme post-chirurgiche o post-attiniche, malattie ipofisarie ed ipotalamiche ed una dieta carente di iodio. Alcuni farmaci come il litio carbonato e l'amiodarone possono indurre una condizione di ipotiroidismo.

L'ipotiroidismo è associato con sintomi aspecifici, con disturbi neuropsichiatrici, con ipercolesterolemia, iponatremia, iperprolattinemia o iperomocisteinemia severa; le forme di ipotiroidismo non trattate possono condurre ad insufficienza cardiaca, psicosi, e coma. Il trattamento efficace e sicuro per l'ipotiroidismo conclamato è la terapia sostitutiva con levotiroxina^[23].

L'ipotiroidismo subclinico viene definito da valori di TSH superiori ai limiti alti della norma con fT4 ancora nei limiti della norma^[21]. La prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico è 7.5-8.5% nelle donne e 2.8-4.4% negli uomini, con valori più alti (15-20%) nelle donne con più di 70 anni e negli uomini anziani (8%)^[25]. I fattori di rischio potenziali sono il diabete mellito tipo I, una familiarità per patologie tiroidee, precedenti patologie neoplastiche del distretto cervico-facciale e malattia di Hodgkin trattate con radioterapia esterna^[2]. Le caratteristiche tipiche prevedono un declino delle funzioni metaboliche e variano dalla fatigue a sintomi conclamati come alterazione dello stato cognitivo, nel senso di alterazioni della memoria e letargia, aumento di peso, intolleranza al freddo, stipsi e gozzo. Sono state riportate anche presentazioni atipiche come perdita di peso, sordità, acufeni e sindrome del tunnel carpale, soprattutto negli anziani che non assumono terapia sostitutiva. I valori di TSH rientrano nei limiti della norma solo nel 5% dei pazienti ad 1 anno di follow-up^[24]. Il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico è controverso. Esistono poche evidenze che il trattamento sostitutivo precoce migliori il decorso clinico. I pazienti anziani con alto titolo di anticorpi anti-tiroide hanno un alto rischio di sviluppare rapidamente un ipotiroidismo conclamato, pertanto in questi casi, è indicato il trattamento sostitutivo precoce con levotiroxina^[26].

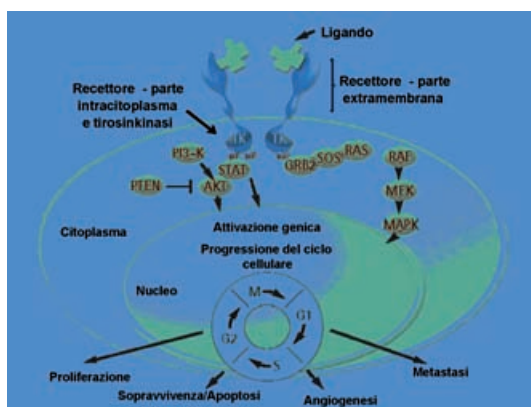


Fig. 1 – Esempio di struttura e funzioni di un recettore (EGFR) con attività tirosinichinasica (TK).

Il recettore trasferisce il messaggio chimico extracellulare all'apparato metabolico intracellulare, innescando, attraverso una cascata di reazioni culminanti nella divisione cellulare, la risposta della cellula bersaglio. **I recettori tirosinichinasici (TKR)** sono proteine di membrana che agiscono fosforilando residui di tirosina nella proteina bersaglio. Sono costituiti da un dominio extracellulare che possiede un sito di legame per il ligando specifico, e un dominio citoplasmatico che possiede un sito di attacco per l'adenosintrifosfato (ATP) e uno con cui riconosce specifiche sequenze delle proteine bersaglio. L'attività chinasi è perciò indispensabile per la trasduzione del segnale e per l'induzione della risposta cellulare. I TKR delle cellule tumorali, sono permanentemente attivati a causa di mutazioni e trasmettono continuamente i segnali responsabili della crescita cellulare incontrollata.

Fra i nuovi farmaci a bersaglio molecolare, sunitinib (Sutent®) e sorafenib (Nexavar®) sono stati variabilmente associati all'insorgenza di sintomi riconducibili a sofferenza funzionale tiroidea od ipotiroidismo conclamato^[2,3]. Questi due farmaci fanno parte della famiglia degli inibitori delle tirosinichinasasi (TKI). Le tirosinichinasasi (TK) sono la componente intra-citoplasmatica di proteine di membrana con funzione recettoriale ed hanno un ruolo chiave nella trasmissione del segnale (proliferativo) proveniente dall'esterno della cellula al suo nucleo. Sunitinib e sorafenib inibiscono prevalentemente, ma non solo, le TK di alcuni recettori implicati nel processo dell'angiogenesi tumorale^[2]. Le autorità regolatorie del farmaco, internazionali e nazionali, hanno approvato sunitinib per il trattamento del carcinoma renale metastatico e dei GIST. Sorafenib è stato approvato per il trattamento del carcinoma renale metastatico e dell'epatocarcinoma^[2,3]. A fronte di un buon profilo di tossicità complessivo, entrambi i farmaci sono stati associati a differenti gradi di disfunzione tiroidea, dall'ipotiroidismo subclinico all'ipotiroidismo conclamato^[2]. L'incidenza di ipotiroidismo da sunitinib varia nelle diverse casistiche dal 53 al 85% degli studi retrospettivi al 36-46% di quelli prospettici^[4-7]. Nel 18% dei pazienti affetti da carcinoma renale trattati con sorafenib è stata segnalata una condizione di ipotiroidismo^[7]. È stato inoltre riportato che pazienti ipotiroidici in trattamento con suniti-

nib^[5] ed imatinib^[8], ma di recente anche motesanib^[9] (questi ultimi due agenti, anch'essi con attività di TKI), necessitano in corso di terapia sostitutiva di un incremento della dose di levotiroxina^[8]. Il limite di questi dati è che provengono da studi osservazionali e da piccole coorti di pazienti. D'altro canto, recenti studi prospettici, che hanno valutato sunitinib e sorafenib da soli o in associazione con altri farmaci antineoplastici, non riportano disfunzioni tiroidee tra gli effetti collaterali frequenti^[10-12], ma non è chiaro se in questi pazienti è stata effettuata la valutazione della funzione tiroidea routinariamente o se solo nei pazienti sintomatici. Tale aspetto metodologico può fuorviare le valutazioni a causa di una possibile sottostima della reale incidenza di ipotiroidismo. D'altro canto, nei primi studi^[5-7] la maggior parte dei pazienti con carcinoma renale era stato trattato in precedenza con interferone o interleukina-2, farmaci che notoriamente possono alterare la funzione tiroidea (i pazienti affetti da GIST erano pretrattati con imatinib)^[4]. Al contrario, negli studi più recenti i pazienti non avevano precedentemente ricevuto alcun trattamento medico. Al fine di spiegare l'ipotiroidismo indotto da TKI, sono stati ipotizzati vari meccanismi:

1. Ridotta sintesi di ormoni tiroidei, da correlare all'inibizione della tireoperossidasi e della progressiva deplezione della riserva ormonale della ghiandola^[13]
2. Inibizione dell'uptake dello iodio^[14]
3. Atrofia ghiandolare indotta attraverso l'inibizione della vascolarizzazione ghiandolare o attraverso l'induzione di una tiroidite^[4]

Al momento, l'esatto ruolo dell'angiogenesi e particolarmente del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) nella sintesi degli ormoni tiroidei è ancora poco studiato. Studi *in vitro* hanno indicato che il VEGF in linee cellulari tiroidee riduce l'uptake di iodio indotto dal TSH^[15], mentre l'inibizione del VEGF ripristina questa funzione^[16]. In realtà bevacizumab, anticorpo monoclonale anti-VEGF, approvato in combinazione con altri farmaci chemioterapici per la cura del carcinoma del colon-retto, della mammella e del polmone e in associazione ad interferone per la cura del carcinoma renale, non è mai stato associato a disfunzione tiroidea, a differenza di sunitinib e sorafenib, che inibiscono l'attività TK di alcuni recettori di VEGF (VEGFR). Comunque, al momento non è chiaro se l'ipotiroidismo da TKI dipende dall'inibizione dei VEGFR e/o di altri possibili target (es.: cKit, BRAF, RET).

Anche la ricaduta clinica della diagnosi precoce dell'ipotiroidismo conclamato nei pazienti affetti da neoplasie suscettibili di trattamento con TKI deve essere ancora definita. Inoltre, al momento non sono stati effettuati studi prospettici per valutare il vantaggio di un trattamento precoce dell'ipotiroidismo subclinico. Da un punto di vista pratico, la valutazione sistematica della funzione tiroidea è raccomandata al momento dell'inizio della terapia e dopo 1-2 cicli di trattamento^[2-6]. La terapia sostitutiva con levotiroxina sodica è il trattamento standard dell'ipotiroidismo conclamato.

Ipotiroidismo da farmaci a bersaglio molecolare: un problema clinico rilevante?

Tab. 1 - TKI approvati come terapie antineoplastiche o in fase di avanzata sperimentazione

Farmaco	Tirosinkinasi bersaglio	Tumori	Effetti collaterali prevalenti	Sviluppo clinico
Imatinib	ABL1/2, PDGFR α/β , c-KIT	LMC, GIST	Edema, nausea, mielosoppressione, immunosoppressione	Approvato
Dasatinib	ABL1/2, PDGFR α/β , c-KIT, Src	LMC	Mielosoppressione, edema, panniculite, versamento pleuropericardico, sanguinamenti, prolungamento di QT.	Approvato
Nilotinib	ABL1/2, PDGFR α/β , c-KIT	LMC	Mielosoppressione, iperbilirubinemia, rash, prolungamento di QT.	Approvato
Motesanib	VEGFR1-3, PDGFR, KIT	Tiroide	Diarrea, ipertensione, fatigue, nausea, vomito, ipotiroidismo	Fase II-III
Sunitinib	VEGFR1-3, KIT, PDGFR α/β , RET, CSF1R, FLT3	RCC, GIST	Emorragie, ipertensione arteriosa, disfunzioni tiroidee e ipotiroidismo	Approvato
Sorafenib	VEGFR2-3, PDGFR α/β , c-Kit, RET, C-RAF and BRAF	RCC, HCC, melanoma	Rash cutanei, ipertensione, emorragie, sindrome acuta coronaria, ipotiroidismo	Approvato
Gefitinib	EGFR	NSCLC	Diarrea, rash cutanei, polmoniti interstiziali	Approvato
Erlotinib	EGFR	NSCLC, pancreas	Rash cutanei, diarrea, nausea, interstiziopatia polmonare	Approvato
Lapatinib	EGFR, ERBB2	Mammella	Tossicità cutanea e rash cutanei, diarrea	Approvato
Axitinib	VEGFR1-3; PDGFR; c-Kit		Ipertensione, fatigue, nausea, diarrea, vomito, emottisi	Fase II-III
Vatalanib	VEGFR1-3; PDGFR; c-Kit	Colon, mammella	Ipertensione, fatigue, nausea, vomito, vertigini, atassia	Fase II-III
Vandetanib (ZD6474)	VEGFR2, EGFR, RET	NSCLC	Rash cutanei, diarrea, proteinuria, ipertensione, prolungamento di QT.	Fase III
AEE788	VEGFR1-2, EGFR, HER2	Vari	Diarrea, fatigue, anoressia, rash cute, nausea, vomito	Fase I-II

GIST: gastrointestinal soft tumors (vedi testo); HCC: epatocarcinoma; LMC: leucemia mieloide cronica; NSCLC: carcinoma polmonare non a piccole cellule; RCC: carcinoma renale.

mato. Secondo le linee guida dell'American Thyroid Association (ATA), la terapia va evitata nei pazienti asintomatici con TSH compreso tra 5 e 10 mUI/ml^[17]. Non è chiaro se le raccomandazioni dell'ATA debbano

essere estese anche ai pazienti neoplastici, a causa della specifica condizione clinica.

Una particolare considerazione merita il sintomo della cosiddetta "fatigue".

Fatigue: definizione ed aspetti clinici.

Il termine fatigue individua un insieme di sintomi, comuni alla maggioranza dei pazienti con tumori avanzati e sottoposti a chemio e/o radioterapia, caratterizzati dalla sensazione di esaurimento di energia, estrema stanchezza, debolezza e spossatezza, con difficoltà a svolgere le più semplici attività della vita quotidiana. Tale sindrome ha importanti ripercussioni sulla sfera intellettuale, affettiva, psicologica della persona affetta e dei suoi familiari, arrivando a compromettere gravemente la sua possibilità di lavorare e le relazioni sociali^[27].

Secondo l'International Classification Disease del 2000 (ICD 10) la "fatigue" è ormai da considerarsi una vera e propria malattia correlata al cancro. I meccanismi fisiopatologici, non completamente definiti, vengono attribuiti ad una diminuita disponibilità di substrati metabolici per la quasi invariabile presenza di anemia, ipossiemia, aumento del fabbisogno energetico (crescita del tumore, infezioni, febbre), e produzione anormale di sostanze che danneggiano il metabolismo, in particolare di alcune citochine. Fra le altre concause che provocano o aggravano la fatigue vi sono disordini del metabolismo, depressione ed immobilità. Non è al momento disponibile una singola terapia specifica della fatigue, ma vengono curate le varie concause note e preponderanti nel singolo individuo, prima fra tutte l'anemia^[28].

Questo sintomo è di frequente riscontro in pazienti affetti da malattie neoplastiche. Esso è altresì un effetto collaterale di molteplici terapie antitumorali, in particolare di TKI. Inoltre, poiché la fatigue fa parte anche del corredo sintomatologico dell'ipotiroidismo, si potrebbe essere indotti a trattare con levotiroxina tutti i pazienti che assumono un TKI e presentano un quadro compatibile con la forma subclinica di ipotiroidismo. In realtà, la relazione tra fatigue, TKI ed ipotiroidismo è solo speculativa. Inoltre, solo il 50-70% dei pazienti con ipotiroidismo che ricevono LT4 ottengono un miglioramento della fatigue^[6,18], nonostante la normalizzazione dei valori di TSH. Garfield et al hanno riportato che la terapia con levotiroxina potrebbe stimolare la crescita tumorale in pazienti con forme attive o quiescenti di malattia attraverso un meccanismo studiato *in vitro* o in modelli preclinici^[19]. Va comunque sottolineato che l'ipotiroidismo di per sé non richiede la sospensione della terapia con TKI^[2]. Ad oggi, l'ipotiroidismo subclinico o conclamato da TKI, non può essere considerato un effetto collaterale estensibile a tutti i farmaci con il medesimo meccanismo d'azione ("class effect"). Infatti, i dati disponibili riguardano solo sunitinib e sorafenib. Tuttavia, poiché il meccanismo con cui si realizza tale effetto collaterale non è noto, tutte le valutazioni finalizzate alla diagnosi di ipotiroidismo conclamato o subclinico dovrebbero far parte delle valutazioni standard degli studi clinici su tali farmaci. Inoltre, per una maggiore accuratezza delle valutazioni, non andrebbe trascurato il fatto che la prevalenza di ipotiroidismo subclinico potrebbe essere sovrastimata, se i valori di riferimento di TSH non vengano sottoposti ad "aggiustamento" specifico per l'età del paziente^[20]. Riguardo agli aspetti clinici pratici dell'eventuale correzione della disfunzione tiroidea da TKI con levotiroxina, al fine di abbandonare percorsi decisionali razionali, ma empirici^[2], sono necessari studi prospettici ben disegnati, in cui, ad esempio, testare il potenziale beneficio di bassi dosaggi di levotiroxina^[19]. Pertanto, la più stretta collaborazione fra oncologi medici ed endocrinologi appare il requisito fondamentale per arrivare a definire in breve tempo il reale impatto clinico ed il più appropriato management, basato su solide evidenze, di questa tossicità emergente dovuta ad alcuni dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare.

Bibliografia

1. Lacouture, M. e. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat. Rev. Cancer* 2006, 6: 806-12.
2. Torino, F. Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009, 6: 219-28.
3. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Is hypothyroidism a clinically relevant toxicity of tyrosine kinase inhibitors? *Thyroid.* 2009, 19(5): 539-40.
4. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al: Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med.* 2006, 145: 660-64.
5. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99: 81-83.
6. Wolter P, Dumez H, Schöffski P: Laboratory abnormalities suggesting thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib. <http://www.annals.org/cgi/eletters/145/9/660>.
7. Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, et al: Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol.* 2008, 19: 265-68.
8. De Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JTM, et al: Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005, 78: 433-38.
9. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al: Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359: 31-42.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007, 356: 115-24.
11. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al: TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007, 356: 125-34.
12. Ryan CW, Goldman BH, Lara PN Jr, et al: Southwest Oncology Group. Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007, 25: 3296-3301.
13. Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al: Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid.* 2007, 17: 351-55.
14. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al: A novel tyrosine kinase inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92: 3531-34.
15. Salem AK, Fenton MS, Marion KM, et al: Effect of sunitinib on growth and function of FRTL-5 thyroid cells. *Thyroid.* 2008, 18: 631-35.
16. Wang, JF, Milosveski V, Schramek C, et al: Presence and possible role of vascular endothelial growth factor in thyroid cell growth and function. *J Endocrinol* 1998, 157: 5-12.
17. Surks ML, Surks MI, Ortiz E, et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004, 291: 228-238.
18. Feldman DR, Martorella AJ, Robbins RJ, et al: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2007, 99: 974-75.
19. Garfield D, Hercbergs A, Davis P: Unanswered questions regarding the management of sunitinib-induced hypothyroidism. *Nat Clin Pract Oncol* 2007, 4: 674-675.
20. Surks MI, Hollowell JG: Age-specific distribution

Ipotiroidismo da farmaci a bersaglio molecolare: un problema clinico rilevante?

- of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4575-82.
21. Ross D.S. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2001, 30: 245-64.
 22. Vanderpump M. P. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the whickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1995, 43: 55-68.
 23. Roberts C. G. V., Franklyn J. A., Cross K.W., Jones S.C., Sheppard, M. C. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1991, 34: 77-83.
 24. Robuschi G., Safran M., Braverman L.E., Gnudi A., Roti E. Hypothyroidism in the elderly. *Endocr. Rev.* 1987, 8: 142-153.
 25. Hollowell J. G., et al. Serum TSH T4, and thyroid antibodies in the United states population (1988 to 1994): National Health and Nutrition examination survey (NHANes iii). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87: 489-99.
 26. Heymann R., Brent G.A. Rapid progression from subclinical to symptomatic overt hypothyroidism. *Endocr. Pract.* 2005, 11: 115-19.
 27. Ryan JL , Carroll JK , Ryan El P , Mustian KM , Fiscella K, Morrow GR .Mechanisms of cancer-related fatigue . *Oncologist* . 2007; 12 (suppl 1): 22 – 34.
 28. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 20;100(16): 1155-66.

ALIMENTIAMO LA PREVENZIONE PER SCONFIGGERE IL CANCRO

14-21 marzo 2010: parte la IX edizione della

Settimana Nazionale per la Prevenzione Oncologica

Promossa dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori

Dal 14 al 21 marzo le principali piazze italiane tornano ad ospitare la Settimana Nazionale per la Prevenzione Oncologica, uno dei principali appuntamenti della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT). Testimonial della IX edizione è, come sempre, l'olio extra vergine di oliva, alleato del nostro benessere per le sue qualità protettive, non solo nei confronti delle malattie cardiovascolari, ma anche per alcuni tipi di tumore.

Obiettivo della manifestazione informare, sensibilizzare, rendere tutti consapevoli che la Prevenzione rappresenta l'arma migliore per combattere la malattia.

Prevenzione: un insieme di semplici regole quotidiane che ci permettono di vivere bene e più a lungo, a cominciare dalla tavola. Una errata alimentazione è, infatti, responsabile di oltre il 35% dei casi di tumore.

Seguire un salutare regime alimentare è semplice e piacevole. Basta rilanciare e valorizzare la **dieta mediterranea**. Frutta fresca e verdure non devono mai mancare nel nostro menù quotidiano, così come pesce e legumi presi in alternativa alla carne e, naturalmente, l'olio extra vergine di oliva, principe della dieta mediterranea, alimento importantissimo per il nostro organismo, vero e proprio difensore della salute.

Per questo dal 14 al 21 marzo migliaia di volontari LILT saranno presenti nelle piazze del Paese, pronti a consegnare – come è ormai tradizione - la bottiglia d'olio extra vergine d'oliva e un utile opuscolo ricco di indicazioni e consigli, in cambio di un piccolo contributo per sostenere le attività della LILT.

Le porte degli oltre 390 Punti Prevenzione LILT resteranno aperte per visite di controllo perché, se la Prevenzione primaria (corretta alimentazione, attività fisica, abbandono del fumo, consumo limitato di alcol) rappresenta un'arma importante contro il cancro, la Prevenzione secondaria (diagnosi precoce dei tumori) è fondamentale.

Anche il mondo dello sport testimonierà l'importanza di un corretto stile di vita.

Il 23, 24, 25 marzo le squadre di calcio di serie A e B porteranno, in tutti gli stadi, il messaggio a favore di una corretta Prevenzione per sconfiggere i tumori.

Le atlete della lega Pallavolo Serie A Femminile, domenica 14 marzo, scenderanno in campo con i simboli della LILT per sostenere gli obiettivi della Settimana Nazionale per la Prevenzione Oncologica.

Per conoscere tutti gli appuntamenti, giorni e orari di apertura dei Punti Prevenzione **LILT**, chiamate il **numero verde SOS LILT 800-998877**; un'équipe di medici e psicologi sarà a vostra disposizione per fornire indicazioni e consigli sui corretti stili di vita.

Per ulteriori informazioni consultate il sito www.lilt.it

Dalla legge Sirchia alle avvertenze sanitarie illustrate: Le strategie della lotta al tabagismo in Italia alla luce delle nuove direttive

Giovanni Corrao e Alessandra Moscaroli

Sede Centrale della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT)

Anche quest'anno la campagna per la Giornata Mondiale contro il cancro, che si è svolta il 4 febbraio, ha previsto come primo punto il consumo di tabacco e l'esposizione al fumo passivo. Nonostante da anni ci si confronti con questo problema, le cifre che ruotano attorno al fenomeno del tabagismo sono così impressionanti da renderlo ancora drammaticamente attuale.

Il tabacco è infatti il cancerogeno umano meglio identificato; bisogna inoltre aver ben presente che esso è cancerogeno in tutte le sue modalità di consumo. La durata ed il numero di sigarette fumate sono le variabili di rischio più importanti nei soggetti fumatori. Il fumo di tabacco è responsabile di 13 differenti tipi di cancro: polmone, vie aeree e digestive superiori, stomaco, pancreas, fegato, rene e vie urinarie, cervice uterina e leucemia mieloide; nei Paesi più sviluppati inoltre è responsabile del 30% di tutti i tumori ed in termini di incidenza e mortalità il tumore al polmone è ancora al primo posto nel mondo.

Dal momento che globalmente il numero di fumatori si attesta intorno ad 1,3 miliardi, il tabacco risulta ancora oggi la principale causa evitabile di morbilità e mortalità. Proiettando questi dati nel futuro, si stima che nel periodo fra il 2000 ed il 2024 il consumo di tabacco sarà responsabile di almeno 150 milioni di morti.

Non meno preoccupanti sono i dati relativi al fumo passivo, causa anch'esso del 10-15% dei tumori al polmone, di malattie non tumorali come la cardiopatia ischemica, affezioni respiratorie e di effetti avversi sulla crescita fetale. Circa la metà dei non fumatori è esposta al fumo di tabacco a casa, sul posto di lavoro o in locali pubblici come bar e ristoranti, nei Paesi in cui ancora non sono state applicate leggi che tutelino dal fumo passivo.

Questi numeri così allarmanti impongono che vengano prese misure urgenti per far fronte a quella che l'OMS ha definito "epidemia" da tabacco e che rappresenta ancora oggi una delle più importanti sfide della sanità pubblica.

Per contrastare la diffusione del tabacco e prevenirne i rischi, l'OMS nel 2008 ha proposto un pacchetto di sei misure, denominato MPOWER, dall'acronimo inglese delle sei strategie di azioni suggerite: *Monitor tobacco use and prevention policies* (monitorare l'uso del tabacco e attuare politiche per la prevenzione), *Protect people from tobacco smoke* (proteggere la popolazione dal fumo), *Offer help to quit tobacco use* (offrire aiuto per smettere di fumare), *Warn about the*

dangers of tobacco (avvertire sui pericoli derivanti dal tabacco), *Enforce bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship* (rafforzare i divieti di pubblicità, promozione e sponsorizzazione del tabacco), *Raise taxes on tobacco* (aumentare le imposte sul tabacco). L'OMS ha pubblicato il rapporto 2009 sull'epidemia globale del fumo. Secondo quanto riportato, sebbene si siano osservati degli sforzi anche nei Paesi in via di sviluppo, soprattutto riguardo al divieto di fumo nei luoghi pubblici, nessun Paese ha completamente implementato tutte le misure chiave per il controllo del tabacco; meno del 10% della popolazione mondiale vive in Paesi che osservano almeno una di queste misure e solo 15 Paesi, pari al 6% della popolazione mondiale, impongono avvertenze grafiche sui pacchetti di sigarette.

Nel 40% dei Paesi è ancora permesso fumare nelle scuole e negli ospedali, e gli introiti dei governi di tutto il mondo provenienti dalle vendite di tabacco sono di gran lunga superiori a quelli investiti nelle misure contro il tabagismo, soprattutto nei Paesi a medio e basso reddito. È infatti in questi ultimi che nel 2030 si concentrerà l'80% degli eventi di morte connessi al tabacco.

E l'Italia a che punto è?

I fumatori nel nostro Paese sono 13 milioni. Lo attesta la ricerca DOXA 2009 "Il fumo in Italia", secondo cui il 25,4% della popolazione fuma, contro il 14,6% di ex fumatori e il 60% di non fumatori.

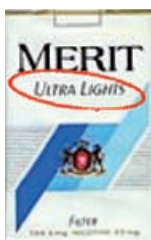
Dall'anno di emanazione della legge 3/2003 (meglio nota come *Legge Sirchia*) il numero dei fumatori di sigarette è andato progressivamente riducendosi, fino ad attestarsi al 22% del 2008. Merito, tra gli altri, dell'informazione capillare sui danni del fumo di tabacco che ha creato una consapevolezza diffusa nella popolazione. Un dato tra tutti, emerso dalle ultime ricerche, rende noto che fumare 20 sigarette al giorno dai 20 anni di età riduce la vita media di 5 anni; in altri termini, ogni 10 giorni di fumo si perde un giorno di vita. Nonostante il trend positivo degli ultimi anni, nel 2009 il numero dei fumatori, per la prima volta dunque dal 2003, è aumentato. Si parla di due milioni di fumatori in più rispetto al 2008, riconducibili soprattutto all'aumento dei giovani fumatori (dal 24% al 29%) e alla diminuzione di ex fumatori (da 18,4% a 14,6%).

Partendo da questo dato è opportuno chiedersi cosa è stato o non è stato fatto negli ultimi anni in Italia, a livello normativo e informativo, per contrastare il fenomeno responsabile ogni anno di 80 mila decessi, praticamente il 14,2% di tutte le morti.

2003. Per una comunicazione attendibile

Tra le iniziative governative di regolamentazione del settore del tabagismo va annoverato il d. lgs. 184/2003, in attuazione della direttiva CE del 2001 in materia di lavorazione, presentazione e vendita dei prodotti del tabacco, che esercita il suo campo di azione soprattutto sotto tre profili:

- Limiti nella presenza di catrame (10 mg), nicotina (1 mg) e monossido di carbonio (10 mg) contenuti nella sigaretta; i tenori di tali sostanze devono essere descritti su almeno il 20% di una superficie di ogni pacchetto di sigarette.
- La presenza di avvertenze "generali" e "supplementari" stampate rispettivamente su almeno il 20% della prima e della seconda superficie più visibili del pacchetto; le avvertenze generali sono due, ossia *il fumo uccide* e *il fumo danneggia gravemente te e chi ti sta intorno*, mentre tra quelle supplementari troviamo *il fumo ostruisce le arterie e provoca infarti e ictus*, *il fumo provoca cancro mortale ai polmoni*, *Proteggi i bambini: non fare loro respirare il tuo fumo*, ecc.
- Dal 20 settembre 2003 è stato inoltre vietato l'uso di diciture quali "lights", "mild", "leggere", "basso tenore di catrame", nonché di qualsiasi denominazione o riferimento a una presunta nocività inferiore del prodotto tabagico.



2005. Contro il fumo passivo

Il 2005 ha rappresentato un momento fondamentale nella storia italiana della lotta al fumo.

Nel gennaio di quell'anno è infatti entrata in vigore la legge Sirchia, prima normativa emanata da un grande Paese europeo a regolamentare il fumo in tutti i locali chiusi pubblici e privati aperti ad utenti o al pubblico (art. 51), diventata poi un esempio da



importare in materia di tutela dal fumo passivo per molti Paesi europei. Sulla scia di tale iniziativa, alcuni Stati hanno adottato politiche ancor più restrittive, come l'abolizione dei locali dedicati ai fumatori, seppur dotati di sistema di ventilazione e ricambio d'aria.

Sono i risultati di questa legge ad averne fatto un modello a livello internazionale. Dalla sua entrata in vigore fino al 2008, infatti, grazie alla disincentivazione a fumare derivante dalla sua applicazione, il numero di fumatori nel nostro Paese ha subito una costante diminuzione, passando dal 27,6% del 2003 al 22%.

Gli effetti benefici sono stati dimostrati anche sul piano clinico. Nel 2008 un gruppo di ricercatori italiani ha

pubblicato sulla rivista *Circulation* i risultati di una ricerca condotta a Roma tra il 2000 ed il 2005, secondo cui il numero di eventi coronarici acuti rappresentati da infarto del miocardio e sindromi ischemiche subacute è diminuito dell'11,2% nella fascia d'età compresa fra i 35 e i 64 anni e del 7,9% nella fascia fra i 65 e i 74 anni, a seguito dell'introduzione di tale legge.

La legge inoltre è stato uno strumento più efficace di altri per abbattere le disuguaglianze sociali in materia di protezione dal fumo passivo, dal momento che, estendendosi uniformemente a tutta la popolazione, ha giovato in proporzione maggiore alle classi medio-basse che secondo le statistiche sono quelle in cui la cessazione del consumo di tabacco trova più resistenza.

Risultati analoghi si sono osservati in studi britannici e statunitensi in cui si sottolineava peraltro la riduzione di eventi cardiovascolari nei soggetti non fumatori o ex-fumatori che venivano con questi divieti protetti dal fumo passivo.

Questi dati assumono un rilievo particolare se consideriamo che le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nel mondo e che pertanto anche modeste inflessioni nelle percentuali dei decessi possono avere un notevole impatto sulla salute pubblica.

A 5 anni dall'introduzione della legge Sirchia nel nostro Paese possiamo dire, quindi, che il bilancio complessivo è stato positivo, soprattutto riguardo alla tutela dei non fumatori.

L'indagine DOXA ha tuttavia fatto emergere altri aspetti interessanti e per certi versi tra loro contrastanti: da un lato infatti gran parte degli ex fumatori ha dichiarato di aver smesso di fumare per la maggior consapevolezza dei danni provocati dal fumo sulla salute; dall'altro, dopo 5 anni di valori stabili, nel 2009 la percentuale dei fumatori è di nuovo risalita, soprattutto tra i più giovani.

Questi dati devono pertanto far riflettere sulla necessità che accanto alle normative e alle politiche di "divieti", vi siano campagne sociali e misure in grado di arrivare alle persone affinché la libertà dal fumo sia il frutto di una scelta libera ed informata.

E' proprio su questa strada che riteniamo si debba insistere in modo più incisivo.

2007. La promozione del tabacco diventa illegale

In materia di pubblicità e promozione dei prodotti del tabacco, la normativa italiana si è adeguata a quella europea con la legge 46/2007.

Con essa è fatto divieto di pubblicizzare e promuovere il tabacco a mezzo pubblicità su stampa, nelle radiotrasmissioni e tramite i servizi della società d'informazione. E' parimente vietata la promozione di prodotti tabagici - compresa la loro distribuzione gratuita - in manifestazioni a carattere o con effetti transfrontalieri.

In Italia tale normativa ha avuto una grande risonanza in particolare nel mondo dello sport e ancor più della Formula 1, dove la sponsorizzazione di marche del ta-

G. Corrao, A. Moscaroli

bacco era imponente e fortemente legata alle singole case automobilistiche (rinomato il connubio tra Ferrari e Marlboro).



2009. La campagna "TAAC"

Oltre all'aspetto normativo, i governi e le organizzazioni attive nel settore operano in sintonia con quanto stabilito nel pacchetto MPOWER attraverso attività di informazione/comunicazione miranti a creare consapevolezza e sensibilizzare sugli effetti legati al tabagismo e al fumo passivo.

La più recente campagna di comunicazione multimediale promossa dal Ministero della Salute in ambito di lotta al tabagismo è "Il fumo uccide: difenditi" del 2009, avente come testimonial l'attore Renato Pozzetto, e che è stata articolata in tre fasi successive:



- Spot video in onda sulle reti televisive nazionali e nelle sale cinematografiche nei mesi di febbraio e marzo;
- Spot radiofonico "Invece di accendere la sigaretta accendi il cervello" in agosto;
- Affissioni con claim "A Natale fatti un bel regalo. Smetti di fumare" nella seconda metà di dicembre.

In particolare, lo spot video, attraverso un linguaggio semplice e diretto, richiama l'attenzione sulle principali patologie fumo-correlate (tumore, infarto, arte-

riosclerosi, invecchiamento precoce, impotenza) e sulla tutela dei non fumatori dal fumo passivo.

L'attività di valutazione successiva alla campagna ha testimoniato il raggiungimento degli obiettivi comunicativi prefissati, in particolare la capacità di ritenzione dello spot nella memoria del telespettatore, nonché la chiarezza e l'efficacia del messaggio. In parte merito del testimonial, che con un tono ironico schiaccia l'occhio al telespettatore rendendolo complice del messaggio, e in parte della scelta del messaggio acustico ripetitivo "TAAC", una sorta di tormentone che ne facilita il ricordo.

Le avvertenze sanitarie illustrate: "un'immagine dice più di mille parole"

Questo lo slogan utilizzato dall'OMS in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2009.

La Convenzione Quadro sul Controllo del Tabacco, firmata da oltre 160 Paesi da ogni continente, prevede infatti all'art. 11 che almeno il 30% delle superfici degli imballaggi di prodotti del tabacco sia occupato da avvertenze sanitarie sotto forma di testi e/o immagini.

Alla luce dell'alta adesione nei confronti delle avvertenze sanitarie in forma scritta, l'OMS ha lanciato un monito ai Paesi membri nell'aderire all'obbligo di inserire sui pacchetti di sigarette proprio le immagini. Tra l'altro, l'OMS sul proprio sito mette a disposizione del materiale per la promozione dell'uso di avvertenze sanitarie sottoforma di immagini, in particolare:

- brochure
- poster
- volantini
- adesivi
- tappetini per mouse
- annunci.

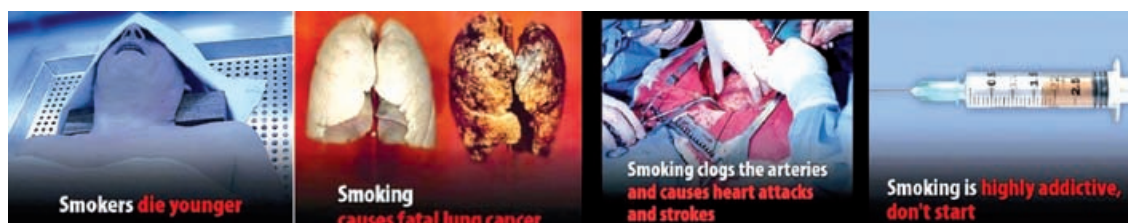


Supporto grafico per adesivo disponibile sul sito dell'OMS.

Contro l'appeal che per anni ha caratterizzato l'immagine del fumatore, attraverso le avvertenze illustrate viene giocata l'arma del *fear appeal*, sia pur al costo di impiegare illustrazioni scioccanti.

Come riscontrato dai risultati ottenuti nei Paesi che le hanno già adottate - tra questi Regno Unito, Belgio, Polonia, Romania, ma anche Egitto, Canada, Brasile, Panama, Australia e Nuova Zelanda - in termini di efficacia comunicativa le immagini avrebbero un

Dalla legge Sirchia alle avvertenze sanitarie illustrate



impatto ancora maggiore rispetto al testo, soprattutto se alternate periodicamente, in quanto non si limitano a descrivere le conseguenze del fumo sulla salute, ma le mostrano senza filtri agli occhi del fumatore.

Il Brasile è stato il secondo Paese dopo il Canada ad adottare questo tipo di strategie, a partire dal 2002. Le tipologie di avvertenze sanitarie furono scelte in base ad uno studio multicentrico condotto da diverse istituzioni, tra cui il National Cancer Institute, in cui 212 ragazzi tra i 18 e i 24 anni, fumatori e non, vennero sottoposti a varie immagini scioccanti ed in seguito venne valutato l'impatto emozionale scatenato dalle immagini stesse.

Il risultato di queste politiche legate a messaggi persuasivi è stato che, secondo le Fonti del Ministero della Salute Brasiliano, il 18,3% dei fumatori del 2003 si è ulteriormente ridotto nel 2006, passando al 16% e continuando a diminuire in modo costante. Effetti positivi si sono riscontrati anche in Canada e a Singapore, entrambi Paesi che hanno adottato questa tipologia più drastica di avvertenze sanitarie. L'uso delle immagini si è dimostrato efficace nell'aumentare la motivazione a smettere e nell'evitare di fumare in presenza di altre persone. Ad un costo relativamente modesto, inoltre, i Governi hanno a disposizione un messaggio diretto ed esplicito in particolare per i giovani e giovanissimi, che sono spesso inconsapevoli dei danni del fumo, per coloro che non sanno leggere, per i forti fumatori che consumando un pacchetto di

sigarette al giorno sono ripetutamente e costantemente scossi da queste avvertenze e, aspetto da non sottovalutare, per i figli di genitori fumatori, che sono in tal modo educati sugli effetti irreversibili del fumo. In ambito europeo il Regno Unito è stato il primo Paese a introdurre le avvertenze sanitarie illustrate sui pacchetti con annesse didascalie già a partire dal mese di ottobre 2008, rendendole obbligatorie esattamente dopo un anno. I messaggi visivi sono andati a sostituire i testi scritti introdotti nel gennaio 2003. Tra le immagini dei danni da fumo vi sono le foto di un cadavere, di un tumore polmonare, di un intervento al cuore e l'immagine simbolica di una siringa in riferimento all'assuefazione da fumo (in alto).

In Italia, nonostante non sia ancora stata introdotta una normativa al riguardo, il tema delle illustrazioni era stato trattato già nel 2006 nell'indagine DOXA – ISS, in cui veniva chiesto quali tra otto fotografie sui danni da fumo risultassero più efficaci nel convincere i fumatori a smettere e i giovani a non iniziare a fumare. Le immagini ritenute più efficaci furono quelle poste in basso.

Da allora, nonostante l'efficacia comprovata dai risultati ottenuti nei Paesi che ne hanno fatto uso, l'attenzione dell'Italia nei confronti delle avvertenze sanitarie illustrate si è andata via via attenuando.

L'auspicio è che tale tema possa presto far parte dell'agenda politica nazionale, così da accogliere le indicazioni della Comunità Europea e contrastare con continuità ed efficacia il fenomeno del tabagismo.



È curiosa la valutazione dell'immagine a fianco, considerata tra le meno efficaci. Il problema dell'impotenza sembra dunque fortemente sottovalutato, in particolare dalle donne (2,2%) e dagli over 65 (2,6%).

Bibliografia

1. UICC. World cancer campaign – February 4th 2010. "Cancer can be prevented too". Available on line at: <http://www.uicc.org>
2. UICC. About Tobacco Causing Cancer. Available on line at: <http://www.uicc.org>
3. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments. Available on at <http://www.who.int/tobacco/mpower/en>
4. Conferenza stampa Ministro Ferruccio Fazio "Campagna TAAC". Available on line at: http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/campagna_fumo/

5. Rapporto 2009 Attività per la prevenzione del tabagismo del Ministero della Salute. Available on line at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_newsAree_844_listaFile_itemName_0_file.pdf
6. Campagna di comunicazione ministeriale "Il fumo uccide: difenditi!". Available on line at: http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/campagna_fumo
7. OSSFAD – Indagine DOXA-ISS 2009
8. Fumo: una sigaretta al giorno in più rispetto all'anno scorso. Prevenzione e ricerca, ecco le ricette dell'ISS. Available on line at <http://www.iss.it/pres/comu/cont.php?id=728&lang=1&tipo=1>
9. Gazzetta Ufficiale n. 169- 23 luglio 2003
10. Gazzetta Ufficiale n. 15- 20 Gennaio 2003
11. Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N et al. Effect of the Italian Smoking Ban on Population Rates of Acute Coronary Events, *Circulation* 2008; 117:000-000
12. Haw SJ, Gruer L. Changes in exposure of adult non-smokers to secondhand smoke after implementation of smoke-free legislation in Scotland: national cross sectional survey. *BMJ* 2007;335: 549-552.
13. Gazzetta Ufficiale n. 84- 11 Aprile 2007
14. ISS. Available on line at: <http://www.iss.it/ofad/fumo/cont.php?id=339&lang=1&tipo=3>
15. WHO. Available on line at: <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/wntd/2009/materials/en/>
16. Nascimento BE, Olivera L, Vieira AS, et al Avoidance of smoking: the impact of warning labels in Brazil. *Tob Control* 2008 Dec; 17(69): 405-9. *Epub* 2008 Oct 10)
17. K Morales. Brazil adopts stronger pictures on cigarette packets in antismoking campaign *BMJ* 2008; 336:1333
18. Selin H.; Jones S.: World No tobacco day: a picture paints a thousand words. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 May; 13(5): 547.
19. Rapporto annuale sul fumo anno 2006 OSSFAD – Indagine DOXA-ISS 2006.

NETWORK NEWS

Diabete: rischi da Glp-1

La prevalenza del diabete di tipo 2 è attesa che aumenti con l'epidemia dell'obesità. Sebbene molte terapie antidiabetiche siano state approvate dall'Fda, nuovi trattamenti sono considerati necessari per conseguire gli obiettivi glicemici, in quanto la funzione beta-cellulare diminuisce con il tempo nei pazienti affetti da diabete. Il 25 gennaio 2010, l'Fda ha approvato liraglutide, un Glp-1 (peptide-1-simil-glucacone) agonista recettoriale che può essere assunto una volta al giorno per migliorare il controllo glicemico in adulti con diabete di tipo 2. L'approvazione è stata garantita sulla base di considerazioni attente sui benefici del farmaco. Nei trial clinici, quando impiegato in aggiunta ad altri antidiabetici, liraglutide ha portato alla riduzione della concentrazione media di emoglobina glicata da 0,8 a 1,4% rispetto al placebo. Quando paragonato a una monoterapia con una sulfonilurea, liraglutide era associata a un ridotto rischio di ipoglicemia. D'altra parte, vi sono potenziali gravi pericoli. Innanzitutto, dati da roditori suggeriscono che liraglutide è associata con un rischio accresciuto di iperplasia focale tiroidea a cellule C e a tumori di cellule C, valori la cui rilevanza negli umani è sconosciuta. Un altro possibile rischio è un accresciuto pericolo di pancreatite dovuto al farmaco; un dato che emerge da rapporti post-marketing comuni a exenatide e sitagliptin, entrambi che agiscono sulla via Glp-1. Una domanda finale è se sia possibile aumentare il rischio di eventi cardiovascolari da terapie antidiabetiche: il programma di sviluppo di fase 2 e 3 non ha soddisfatto tale criterio. In ogni caso, l'Fda sostiene che tutti i prodotti sviluppati per il trattamento del diabete, comportano rischi e po-

tenziali problemi richiedono ulteriori studi. *Fonte: Doctornews.it (NEJM. 2010;362:774-7)*

Ca prostatico: strategie preventive a confronto

La finasteride, ai fini della prevenzione del cancro della prostata, deve essere somministrata a tutti gli uomini o soltanto a un sottogruppo ad alto rischio? È questa la domanda di fondo con cui è stato effettuato uno studio al dipartimento di Epidemiologia e Biostatistica del Memorial Sloan-Kettering cancer center di New York. In effetti, l'incidenza del cancro prostatico durante il trattamento con finasteride resta basso, probabilmente anche per il rischio di eventi avversi. Scopo dello studio è consistito nel determinare se livelli di antigene prostatico specifico (Psa) possano identificare un sottogruppo ad alto rischio per i quali i benefici della finasteride superino i potenziali rischi. A tale scopo, sono stati utilizzati dati dal Prostate cancer prevention trial per definire modelli chemio-preventivi: trattare tutti gli uomini, non trattare nessun uomo, trattare in base al livello del Psa. Con l'endpoint di tutti i tumori, la strategia ottimale è risultata quella di trattare tutti gli uomini o quasi tutti gli uomini. Per ridurre il rischio di cancro diagnosticato durante l'assistenza routinaria, il trattamento, risulta ottimale trattare soggetti con Psa >1,3 o 2,0 ng/mL. Per esempio, trattare solo gli uomini con Psa > 2,0 ng/ml ha ridotto il tasso di trattamento dell'83% ed è risultato in un tasso di neoplasia di solo 1,1% maggiore che trattando tutti gli uomini. In conclusione: i medici che sperano di ridurre il rischio di ogni cancro prostatico identificabile mediante biopsia dovrebbero raccomandare la finasteride a tutti gli uomini. *Fonte: Doctornews.it (J Clin Oncol. 2010; 28:1112-6)*

Dal ricovero ospedaliero all'assistenza domiciliare

Nicola Quirino

Docente di finanza pubblica all'Accademia della GdF



Come i lettori forse ricorderanno, nel precedente numero de *Il Caduceo* ci siamo occupati di un aspetto dell'organizzazione della sanità laziale che la rende particolarmente vulnerabile ai cambiamenti del quadro epidemiologico prodotti dall'invecchiamento della popolazione. Ci si riferiva al fatto che il nostro Servizio sanitario regionale, nonostante i correttivi apportati nel periodo più recente in attuazione del piano di rientro (taglio del numero dei posti letto, fissazione di tetti di spesa, ecc.), continua ad essere fortemente sbilanciato dal lato dell'assistenza ospedaliera, come si evince, fra l'altro, dagli elevati tassi di ospedalizzazione per classi di età. Oltre alle attività di prevenzione, a fare le spese di questa situazione sono tutte quelle prestazioni dei LEA – dalla riabilitazione all'assistenza domiciliare, dalle cure a lungo termine ai trattamenti palliativi – che dovrebbero assumere un ruolo sempre più importante nell'ambito della “filiera della salute”, essendo rivolte a fronteggiare la crescente incidenza tra la popolazione dei casi di cronicità e disabilità. Naturalmente, tale squilibrio nell'organizzazione dei servizi sul territorio ha degli effetti economici non trascurabili: come suffragato dall'evidenza empirica, esso tende infatti a far lievitare le spese (e l'indebitamento) degli enti sanitari locali.

Se si prescindono dai livelli di efficienza delle strutture e dai problemi connessi alla *governance* del sistema, tre sono i motivi per cui la centralità dell'attività ospedaliera si riflette negativamente sulla finanza pubblica regionale. Il primo è che il costo dei ricoveri in regime ordinario risulta alquanto elevato, superando in media i 450 euro per ogni giornata di degenza¹. Il secondo è che il tasso di ospedalizzazione degli ultrasessantacinquenni raggiunge nel Lazio un valore del 281 per mille, contro il 274 per mille della media nazionale, la quale è peraltro spinta verso l'alto dai dati del Mezzogiorno². Il terzo motivo è che circa il 30 per cento dei ricoveri effettuati ogni anno nella nostra regione sono a rischio di inappropriata, ovvero presentano con molta probabilità uno sfavorevole rapporto costi/benefici. Il che non sorprende se si considera che per diverse patologie cronico-degenerative di cui soffrono gli anziani si ricorre spesso all'ospedalizzazione, anziché a quei servizi extraospedalieri che, a parità di efficacia, risultano meno onerosi per il bilancio pubblico e meno gravosi per i pazienti, dato che per essi la degenza negli istituti comporta il distacco dal nucleo familiare e dalla vita

di relazione³. Si tratta quindi di servizi che, se ben organizzati su vasta scala, potrebbero contribuire in prospettiva non solo ad allentare le pressioni sulla spesa sanitaria regionale, ma anche a migliorare l'efficacia delle risposte date ai bisogni assistenziali di una popolazione che invecchia rapidamente. L'efficacia di tali risposte dipende, infatti, sempre più dalla capacità di organizzare sul territorio una rete di servizi e percorsi integrati che tengano conto sia degli aspetti sanitari sia di quelli più propriamente sociali. Tra i servizi in questione, notevole importanza riveste l'assistenza domiciliare, che è uno strumento utile per ridurre il tasso di inappropriata dei ricoveri e per assicurare una presa in carico globale delle persone in condizioni di fragilità e di non autosufficienza. Rivolta a quei pazienti che per ragioni cliniche non possono recarsi nelle sedi degli ambulatori, l'assistenza domiciliare assume distinte configurazioni a seconda dell'intensità, della complessità e della durata delle prestazioni erogate. In tale ambito, si è soliti distinguere quattro diverse tipologie di istituti:

- 1) l'assistenza domiciliare sociale (SAD), che è un servizio organizzato dai Comuni in favore di persone in condizioni di limitata autonomia o a rischio di emarginazione, che necessitano di interventi di cura e di igiene della persona, di sostegno psicologico nonché di aiuto nella gestione della propria abitazione e nel disbrigo di pratiche burocratiche;
- 2) l'assistenza domiciliare programmata (ADP), che consiste nell'effettuazione da parte del medico di base di visite – a cadenza settimanale, quindicinale o mensile – a pazienti affetti da deficit della deambulazione e da patologie che per la loro gravità necessitano di controlli periodici (insufficienza cardiaca in stato avanzato, insufficienza respiratoria cronica, cerebropatie, ecc.). A seconda delle necessità, le visite mediche possono essere integrate da prestazioni infermieristiche, diagnostiche, riabilitative o specialistiche;
- 3) l'assistenza domiciliare integrata (ADI), che comporta la fornitura di trattamenti sanitari e supporto socio-assistenziale a disabili, a malati terminali e a persone affette da patologie caratterizzate da un elevato livello di complessità, instabilità clinica e sintomi di difficile controllo⁴. Si tratta di un servizio, organizzato dalle ASL in collaborazione con i Comuni, che è finalizzato a garantire la conti-

¹ Il dato riportato nel testo è stato ricavato da un recente studio dell'Agenzia di sanità pubblica del Lazio (*Descrizione dell'attività di ricovero, ambulatoriale di emergenza e di assistenza farmaceutica delle strutture ospedaliere del Lazio. Anno 2008*).

² Il tasso di ospedalizzazione è stato calcolato prendendo a riferimento i ricoveri per acuti in regime ordinario (cfr. Ministero della Salute, *Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero – Dati SDO 2007*).

³ Si tenga presente che nella regione circa il 40 per cento dei ricoveri ospedalieri riguarda persone anziane, cioè persone con almeno 65 anni di età.

⁴ Per quanto concerne l'ampia variabilità regionale delle prestazioni incluse nell'ADI, cfr. Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità, Commissione nazionale per la definizione e l'aggiornamento dei LEA, *Nuova caratterizzazione dell'assistenza territoriale domiciliare e degli interventi ospedalieri a domicilio*.

Il trattamento antivirale nei pazienti "anziani"

nuità dell'assistenza, che implica il coinvolgimento di molteplici figure professionali (medici, infermieri, fisioterapisti, psicologi, ecc.), e che, per funzionare in maniera efficiente, presuppone un'organizzazione a rete delle attività, nonché adeguati investimenti in attrezzature mediche e in tecnologie informatiche⁵. Oltre ad elaborare il programma di assistenza in collaborazione con gli altri professionisti, il medico di medicina generale deve provvedere alla prescrizione dei farmaci, dei sussidi (pannoloni, cateteri, garze, ecc.) e degli altri strumenti (carrozine, letto ortopedico, materasso antidecubito, ecc.) di cui il paziente può avere bisogno;

- 4) l'ospedalizzazione domiciliare, che si concretizza nell'erogazione di prestazioni specialistiche da parte di una équipe ospedaliera in favore di pazienti affetti da malattie oncologiche in fase avanzata o di patologie croniche per le quali si rendono comunque necessari più controlli al giorno di sanitari, medici ed infermieri. Spesso, il motivo per cui si ricorre a tale tipologia di assistenza è quello di anticipare le dimissioni dagli istituti ed evitare così gli effetti negativi derivanti dal prolungamento della degenza.

Se per il bilancio pubblico l'assistenza domiciliare nelle sue varie forme costituisce uno strumento che, riducendo il numero dei ricoveri impropri e la durata delle degenze, può contribuire a contenere la dinamica della spesa per la tutela della salute, per l'assistito essa comporta non solo un netto miglioramento della qualità della vita, ma anche non trascurabili benefi-

⁵ L'assistenza domiciliare può contare oggi su tecnologie altamente affidabili come i servizi via web utilizzabili da PC, da palmari, da telefoni cellulari, ecc.

ci sul piano sanitario⁶. Come suffragato dall'evidenza empirica, infatti, l'assistenza domiciliare permette di ottenere, grazie alla continuità dei controlli, una maggiore stabilità del quadro clinico e una più efficace prevenzione delle complicanze.

Se si escludono i 29.200 interventi di carattere sociale attivati dai Comuni per contrastare i rischi di emarginazione e di povertà⁷, nella nostra regione risulta ancora decisamente contenuto il numero delle persone che beneficia dell'assistenza domiciliare, soprattutto se raffrontato con le dimensioni dell'utenza potenziale.

Focalizzando l'attenzione sulle tabelle allegate, è possibile ricavare alcune interessanti indicazioni sull'andamento e la consistenza dell'ADI, che rappresenta una delle prestazioni più complesse fra quelle dianzi citate. Innanzitutto, dalla lettura dei dati contenuti nella Tab.1 emerge che nel periodo più recente il numero dei pazienti assistiti presso il proprio domicilio è aumentato nel Lazio del 23,3 per cento, passando dalle 42.062 unità del 2002 alle 51.877 del 2007. Si tratta di un incremento apprezzabile, anche se di gran lunga inferiore a quello rilevato a livello nazionale (+46,1 per cento). Dai dati contenuti nella Tab.2 si rileva inoltre che nel Lazio gli anziani che beneficiano dell'ADI sono appena il 3,8 per cento del complesso degli anziani residenti, cioè una quota del tutto risibile rispetto ai potenziali beneficiari di tale servizio, stimati dalla Società italiana di gerontologia e geriatria attorno al 20 per cento.

⁶ Nel Lazio, gli utenti dei servizi di assistenza domiciliare sono per circa il 90 per cento anziani e disabili e per il restante 10 per cento tossicodipendenti, pazienti psichiatrici e altri soggetti in condizioni di disagio (cfr. ISTAT, *Interventi e servizi sociali dei Comuni singoli o associati - Anno 2006*, Roma 17 agosto 2009).

⁷ In base alle rilevazioni condotte dall'ISTAT, nel 2006 i Comuni laziali hanno speso per l'assistenza domiciliare sociale un po' meno di 88 milioni di euro, corrispondenti al 16,7 per cento del totale nazionale.

Tab. 1 - Numero dei casi trattati in assistenza domiciliare integrata (Anni 2002-2007)

Anni	Regione Lazio		Italia	
	Totale	Di cui anziani (%)	Totale	Di cui anziani (%)
2002	42.062	67,1	324.806	80,8
2003	43.481	76,5	349.110	82,5
2004	44.900	84,5	373.414	84,1
2005	37.017	89,7	396.757	84,2
2006	41.719	85,9	414.153	84,8
2007	51.877	79,7	474.567	81,2
Var.% 2007/2002	23,3	—	46,1	—

Fonte: Nostra elaborazione su dati Ministero della Salute

Tab. 2 - Anziani beneficiari dell'assistenza domiciliare integrata (Anno 2007)

Voci	Regione Lazio	Centro-Nord*	Sud e Isole	Totale Italia
Numero dei casi trattati	41.363	276.684	67.231	385.278
Assistiti per 1.000 anziani	38,0	38,9	18,2	32,3
Percentuale dei comuni con ADI	39,4	50,5	18,1	39,7
Ore di assistenza per caso trattato	17,9	17,1	34,7	20,2
- Terapisti della riabilitazione	5,7	1,9	9,1	3,5
- Infermieri professionali	11,0	12,3	22,7	13,9
- Altri operatori	1,2	2,9	2,9	2,8

* Escluso il Lazio
Fonte: Nostra elaborazione su dati Ministero della Salute e ISTAT



Smile Train risponde all'emergenza Haiti ed offre un aiuto concreto ai bambini vittime del terremoto



Immagine di un bimbo indonesiano operato durante la missione di gennaio.

Smile Train Italia Onlus è un'organizzazione umanitaria interamente costituita da volontari medici: professionisti che lavorano negli ospedali italiani e che impegnano il proprio tempo libero per aiutare bambini affetti da malformazioni del volto. Il lavoro dei volontari si concretizza attraverso l'organizzazione di missioni chirurgiche nei paesi più disagiati; ogni missione dura circa 10 giorni e permette all'equipe chirurgica di operare almeno 40 bambini affetti da labiopalatoschisi, esiti di ustioni e traumi bellici.

Alla fine di gennaio è terminata la seconda missione di Smile Train Italia Onlus in Indonesia, città di Tarakan; quest'azione umanitaria rientra nell'ambito di un programma triennale gestito in collaborazione con Eni Foundation, il cui fine è esclusivamente quello di intervenire a favore di bambini indonesiani affetti da labiopalatoschisi, lavorando contemporaneamente sulla formazione dei medici indonesiani. Grazie alla missione recentemente conclusa sono stati operati 63 bambini, sono state inoltre pianificate le azioni future, ovvero il trasferimento

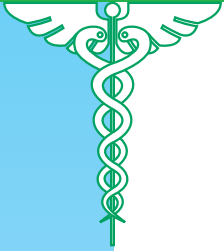
in Italia di alcuni bimbi indonesiani affetti da patologie molto gravi, che saranno operati dai volontari della nostra associazione negli ospedali che da sempre offrono la disponibilità a trattare questi specifici casi.

EMERGENZA HAITI
SOSTIENI ANCHE TU I PROGETTI DI SMILE TRAIN



L'andamento del lavoro già pianificato da Smile Train è stato bruscamente interrotto dalla notizia della tragedia del terremoto di Haiti, le numerose vittime del sisma ed il grido di dolore dei bambini non ha lasciato indifferenti i nostri volontari.

Haiti è un paese estremamente povero, la popolazione era costretta a vivere in condizioni di estremo disagio già da prima



del terremoto del 12 gennaio, questo terribile avvenimento ha messo il paese in ginocchio. Dagli ultimi dati diffusi, ancora approssimativi, risulta che il sisma ha provocato la morte di più di 200.000 persone e più di 300.000 sono i feriti, di cui numerosi bambini. Il lavoro dei medici di Smile Train si concentrerà sulla cura delle sequele di traumi, ustioni, ferite infette, oltre che su tutte le problematiche legate alle ferite che non guariscono come quelle conseguenti alle amputazioni, che si sommano ai già gravi casi presenti di patologia ortopedica.

Nei prossimi mesi si concretizzerà l'intervento umanitario dei nostri volontari ad Haiti e l'obiettivo sarà quello di curare soprattutto i bambini e gli adolescenti, affinché possano superare i danni fisici provocati dal terremoto e riorganizzare il proprio futuro e quello di un paese che necessariamente dovrà trovare la forza di andare avanti.

Per sostenere le missioni di Smile Train Italia Onlus:

versamento sul conto corrente postale

intestato a **Smile Train Italia**
c/c **80387632**

bonifico bancario

intestato a **Smile Train Italia**
Banca Unicredit
c/c **10958574**
Abi 02008 Cab 03359 Cin J
Codice Iban - IT 87 Y 02008 03359 000010958574

5x1000

codice fiscale di Smile Train Italia: **97455990586**.

donazioni on line

dal sito www.smiletrain.it - www.smilegift.it

Per maggiori informazioni relative all'attività dell'Organizzazione è possibile contattare l'Ufficio di Smile Train Italia Onlus al numero 06.84.24.27.99, scrivere un'e-mail all'indirizzo info@smiletrain.it, oppure visitare il sito internet www.iltrenodelsorriso.it

*per offrire un contributo per il finanziamento dell'intervento umanitario di Smile Train ad Haiti è necessario inserire come causale delle donazioni bancarie e postali "emergenza Haiti".

“Divenire adulti, cosa terribilmente difficile a farsi. E' molto più facile evitarla e passare da un'infanzia a un'altra infanzia.”

Francis Scott Fitzgerald

“Il falso amico è come l'ombra che ci segue fin che dura il sole.”

Carlo Dossi



Il trattamento antivirale nei pazienti “anziani”

Intervista al Prof. Mauro Bernardi

*Direttore Unità Operativa Semeiotica Medica
Policlinico S. Orsola-Malpighi
via Albertoni, 15
40138 Bologna
Telefono 051/6362931 – 051/391549
Fax 051/6362930*

Nota introduttiva di Ivan Gardini

È risaputo che il trattamento antivirale per l'epatite C spesso causa effetti collaterali difficili da sopportare, è costoso, e funziona solo in una certa percentuale di casi. Per questo motivo è sempre più diffusa tra i medici specialisti la pratica di consigliare o sconsigliare la terapia (fermo restando le controindicazioni assolute) sulla base di alcuni parametri, come l'età, genotipo virale, co-fattori presenti, la motivazione, ecc.

In altre parole una terapia “a misura di paziente”. Sino a qualche anno fa, ai pazienti cosiddetti “anziani” non veniva prescritta alcuna terapia, in ragione di un presunto rapporto sfavorevole costo/beneficio, percentuali basse di risposte sostenute alla terapia (SVR), e anche per evitare sofferenze inutili al paziente stesso. D'altra parte non era neppure così chiaro cosa volesse dire paziente “anziano”, nè quale fosse la linea di confine tra l'anziano e il non anziano e i criteri usati per esprimere questo giudizio.

Negli ultimi tempi stiamo assistendo ad un timido riesame di alcuni presupposti (spesso basati sul “buon senso clinico”) che sinora avevano spinto i medici a sconsigliare la terapia a pazienti in età avanzata.

Le recenti acquisizioni scientifiche, in questo caso, stanno aiutando molto. Si è capito, ad esempio, che un trattamento antivirale può rallentare la progressione verso la cirrosi e la comparsa del tumore al fegato.

Significa costi e sofferenze minori per tutti e un incremento delle aspettative di vita del paziente.

In particolare ci si sta soffermando sulla possibilità di offrire una terapia antivirale a pazienti anziani che ne hanno un effettivo bisogno e potrebbero prolungare le loro aspettative di vita di mesi o addirittura anni.

In effetti, se è vero che esiste l'età anagrafica è altrettanto vero che esiste anche “l'età biologica” che talvolta consente ad un ultrasessantenne di portare a termine un trattamento standard grazie ad una resistenza fisica accettabile. I potenziali vantaggi per il paziente sono ormai chiari. Più in generale, ci auguriamo che questa ritrovata saggezza clinica consenta di influenzare e ridurre quelle vistose discrepanze sull'accesso terapeutico tra le varie patologie: è storia di tutti i giorni che sono offerti trattamenti terapeutici molto costosi a pazienti con prognosi infau-
sta, (ovvero allungare la vita di qualche mese), mentre nel caso del trattamento terapeutico del paziente con epatite (che ha costi inferiori) si valuta attentamente “la presunta percentuale di risposta terapeutica” prima di prescrivere la cura. Ci sono ancora pochi studi per capire se e quando “vale la pena” trattare un paziente in età avanzata. Uno dei più completi ci è parso un articolo apparso sulla rivista scientifica Current Opinion in Hepatology (dic. 2008) elaborato da una équipe di medici italiani, tra i quali il co-autore Prof. Mauro Bernardi, al quale abbiamo richiesto una intervista sull'argomento.

Prof. Bernardi quale ruolo ricopre e di cosa si occupa esattamente?

Sono professore ordinario di Medicina Interna presso l'Università di Bologna e dirigo l'unità operativa di Semeiotica Medica nel Policlinico S. Orsola-Malpighi, sempre a Bologna. Le mie principali attività sono quella didattica, che consiste nell'insegnamento di Clinica Medica agli studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e di Medicina Interna presso diverse scuole di specializzazione, di ricerca e clinica. Sotto questi profili, essendo la nostra unità di Medicina Interna, ci dedichiamo alla diagnosi e terapia di patolo-

gie complesse, com'è proprio di questa disciplina, ma abbiamo sviluppato un particolare interesse verso le malattie del fegato, sulle quali è eminentemente centrata l'attività scientifica mia e dei miei collaboratori. I principali campi di interesse scientifico sono, appunto, rappresentati dalle epatiti croniche virali, dalla cirrosi e sue complicanze, con particolare riguardo a quelle cardiovascolari e renali, dell'epatocarcinoma e del trapianto di fegato. Un gruppo di collaboratori ha poi messo a punto alcuni modelli sperimentali che ci hanno permesso di affrontare argomenti come la fisiopatologia e la prevenzione del danno epatico da

Il trattamento antivirale nei pazienti “anziani”

ischemia-riperfusione e la fisiopatologia della ritenzione idrosalina nella cirrosi.

Cosa vi ha spinto ad effettuare uno studio che analizza l'epatite C nella popolazione anziana?

Come si è ricordato nell'introduzione a questa intervista, fino a non molto tempo fa i pazienti affetti da epatite cronica correlata all'infezione da virus epatite C che avevano superato un certo limite d'età erano esclusi dal trattamento antivirale quasi acriticamente, per definizione. Questo atteggiamento discendeva da una serie di assunti: vi era, infatti, la convinzione che le possibilità di successo terapeutico in questa categoria di pazienti fossero inferiori rispetto all'età adulta, maggiori gli effetti indesiderati della terapia, l'andamento dell'epatopatia fosse più indolente e, in ultima analisi, il potenziale impatto del trattamento sull'aspettativa di vita non ne giustificasse i costi, sul piano finanziario e biologico (effetti collaterali). In realtà, buona parte di questi assunti non sono fondati su inoppugnabili evidenze scientifiche e, in parte, sono figli di un atteggiamento pregiudiziale. Questo sarebbe più che sufficiente a giustificare un'attività di ricerca volta a chiarire questi aspetti, in modo da fornire solide basi scientifiche al ragionamento clinico di coloro che seguono pazienti affetti da epatite cronica C. A ciò si aggiunga il fatto che i pazienti “anziani” portatori di questa patologia sono sempre più numerosi e che l'accresciuto livello di informazione sanitaria della popolazione porta inevitabilmente ad una crescente e precisa richiesta di approccio alle terapie disponibili.

Che cosa si intende esattamente per “paziente anziano”?

Questa risposta potrebbe essere fornita in modo certamente più esauriente da un collega geriatra, ma non mi sottrarrò alla domanda. Sul piano formale, lo spartiacque oltre al quale si definisce comunemente un soggetto “anziano” è rappresentato dai 65 anni. A parte il fatto che questo limite è stato indicato molto tempo fa e che, da allora, l'aspettativa di vita della popolazione generale si è notevolmente accresciuta, trovo che accettare acriticamente questo confine per elaborare decisioni cliniche non sia corretto e rappresenti una sorta di abdicazione rispetto al ruolo che il medico deve interpretare nel suo approccio all'individualità del paziente. Ritengo, quindi, che sia opportuno bandire una definizione che si fonda meramente su un numero e necessario affrontare una valutazione complessiva del paziente che abbiamo di fronte, non solo biologica, ma allargata alla sfera della personalità.

Esiste una età precisa individuata come “linea di confine” tra anziano e non anziano? Cosa fa la differenza?

L'opinione che ho appena espresso contiene, almeno in parte, la risposta a questo quesito. Personalmente,

non considero anziano l'individuo che, pur avendo superato il fatidico limite dei 65 anni, non è affetto da diverse morbilità, è attivo intellettualmente e nel mondo del lavoro, ed è animato da una vivace curiosità e molteplici interessi.

Quanti sono, ovvero secondo le stime, i pazienti anziani portatori del virus HCV in Italia?

Diversi studi epidemiologici di popolazione, condotti in Italia ed in altre nazioni, hanno chiaramente dimostrato che la prevalenza dell'infezione da HCV aumenta parallelamente all'età. In Italia, inoltre, vi è un preciso gradiente di prevalenza Nord – Sud, che si stratifica su quello legato all'età. Per fare un paio di esempi, lo studio Dionysos, condotto in due cittadine del Nord, ha rilevato che la prevalenza di infezione è inferiore all'1% nella fascia di età al di sotto dei 25 anni ed aumenta progressivamente al 6% circa nei soggetti compresi fra 56 e 65 anni; nell'Italia meridionale, questi valori aumentano ad oltre l'1% nella fascia di età fino ai 30 anni e culminano ad oltre il 30% in coloro che hanno più di 60 anni. Questa situazione, che rispecchia un “effetto coorte” verosimilmente legato ad una diffusione epidemica del virus avvenuta nel passato, fa sì che i pazienti che si presentano ai nostri ambulatori siano destinati a presentare un'età sempre più elevata. Se si considera che poco meno di 12 milioni di italiani ha più di 65 anni, il numero di “anziani” potenzialmente portatori di infezione da HCV diventa impressionante.

Nel gruppo dei pazienti anziani, quali sono quelli più a rischio e perché?

Se per “rischio” si intende quello di essere affetti da un'epatite cronica destinata ad evolvere verso la fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma, va ricordato che il prolungarsi della durata dell'infezione si associa ad un maggior grado di fibrosi e ad un rischio progressivamente crescente di sviluppare l'epatocarcinoma. Sotto questo profilo, età avanzata e lunga durata dell'infezione, in genere, coincidono; oltre a ciò l'evoluzione della fibrosi sembra accelerare dopo i 50 anni. Vi sono, inoltre, alcuni fattori associati ad una più rapida progressione, come, ad esempio, il sesso maschile, il consumo di alcol, l'obesità ed il diabete. Va ricordato che le patologie dismetaboliche si fanno più frequenti parallelamente all'aumentare dell'età. Quindi, un paziente di età superiore a 65 anni è verosimilmente portatore di una malattia di lunga durata e, per questo motivo, ha un'elevata probabilità di presentare un grado di fibrosi avanzata. Ciò sarà tanto più vero e maggiore sarà il rischio di ulteriore progressione in un paziente di sesso maschile, che assume una quantità inadeguata di bevande alcoliche, obeso e/o diabetico.

Le recenti conoscenze in termini di risposta al trattamento antivirale hanno innalzato la soglia dei pazienti anziani trattabili?

Purtroppo, i grandi studi clinici controllati che hanno valutato efficacia e sicurezza dei trattamenti antivirali hanno, il più delle volte, escluso i pazienti “anziani” dall’arruolamento, od il loro numero era talmente esiguo da non permetterne un’attendibile valutazione separata. Siamo perciò costretti, almeno per il momento, a basarci sui risultati di ricerche che hanno valutato relativamente pochi pazienti e che non sono esenti da “difetti” (*bias*) di selezione.

L’assunto del parallelismo, certamente esistente, fra età e durata di malattia e del rapporto inverso fra durata di malattia e probabilità di risposta al trattamento, ci ha portato a ritenere, per ragionamento transitivo, che i pazienti di età avanzata avessero poche chances di sviluppare una risposta completa (biochimica e virologica) e definitiva alla terapia. In realtà, quanto emerge dalla letteratura non sembra suffragare questa convinzione e credo si possa affermare che le probabilità di ottenere una risposta “sostenuta” al trattamento antivirale non sia influenzato negativamente dall’età avanzata. Questi dati, unitamente alla consapevolezza che le probabilità di essere di fronte ad una malattia evoluta in termini di fibrosi ed il rischio di sviluppare un epatocarcinoma si fanno più elevati al crescere dell’età, hanno certamente modificato il mio atteggiamento clinico.

Effettivamente, oggi prendo in considerazione la possibilità di intraprendere una terapia antivirale anche in pazienti che hanno un’età che, da sola, mi avrebbe indotto a rinunciare fino ad alcuni anni fa. Ho l’impressione che questo mutato atteggiamento si stia diffondendo fra i colleghi che si dedicano a questa patologia, specie se saranno confermati i risultati di un ampio studio, pubblicato alcuni mesi fa, che sembra dimostrare che il trattamento con interferone di pazienti ultrasessantenni con ridotta conta piastrinica riduce mortalità ed incidenza di epatocarcinoma in un arco di tempo di 10 anni¹.

La cosa importante è che pazienti che hanno superato i 65 anni di età, anche da diversi anni, non siano scartati dal trattamento “per definizione”, come fanno chiaramente comprendere gli studi che si sono dedicati a questo argomento, ma vengano valutati approfonditamente e, eventualmente, esclusi per precise ragioni, inerenti le caratteristiche dell’epatopatia e la presenza di comorbilità che rendono sconsigliabile o controindicato il trattamento stesso.

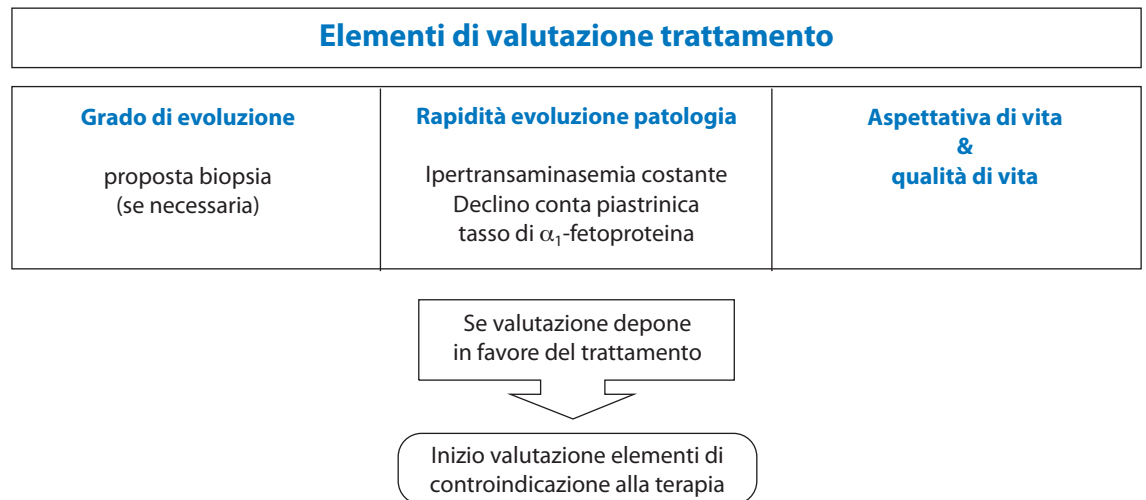
Quali sono i criteri con i quali si seleziona un paziente anziano candidato a un trattamento antivirale?

Come si può comprendere da ciò che abbiamo già discusso, non abbiamo precisi punti di riferimento, sanciti da linee-guida universalmente accettate, ai

quali uniformarci per selezionare un paziente “anziano” ai fini del trattamento antivirale. Farò, quindi, riferimento al ragionamento clinico che sono solito fare in queste occasioni. Credo che un fattore di importanza maggiore sia rappresentato dal **grado di evoluzione** dell’epatite cronica, per caratterizzare adeguatamente il quale non rinuncio a proporre l’esecuzione di **biopsia** epatica quando ritengo che gli elementi scaturiti dall’approccio non invasivo lasciano un margine troppo ampio all’errore. Accanto alla valutazione del “grado” di evoluzione, forse ancora più importante, è la definizione del “tasso” o **rapidità di evoluzione**, caratteristica che è tutt’altro che agevole determinare con precisione. Si è certamente facilitati quando si disponga dei risultati di una sorveglianza longitudinale e, soprattutto, quando sia possibile esaminare il preparato istologico di una biopsia effettuata alcuni anni prima. Devo, però, ammettere che per giungere ad una conclusione mi affido non di rado al mio “senso clinico”, valorizzando, ad esempio, un’elevata e **costante ipertransaminasemia**, senza dimenticare che, specie nel paziente anziano, l’assenza di questa alterazione non implica l’assenza di un’epatopatia grave, un declino progressivo, anche se lieve, della **conta piastrinica**, un modesto incremento del **tasso di α_1 -fetoproteina**, un **quadro ultrasonografico** che suggerisce la presenza d’iniziale ipertensione portale, la presenza di fattori noti per favorire la progressione dell’epatopatia. Una volta che abbia deciso che la gravità e/o il potenziale evolutivo dell’epatite cronica siano tali da meritare il tentativo terapeutico, considero **l’aspettativa e la qualità di vita** dell’individuo che mi sta di fronte. Se il bilancio è in favore del trattamento, inizia la valutazione degli elementi che possono **controindicare la terapia**, con particolare attenzione alle patologie cardiovascolari.

Gli effetti collaterali del trattamento antivirale sono sovrapponibili a quelli accusati dai pazienti non anziani?

Sarei portato a rispondere che gli effetti collaterali della terapia antivirale si verificano più frequentemente nei soggetti “anziani”, pur se, anche su questo versante, i dati che emergono dalla letteratura scientifica non sembrano sempre suffragare questa convinzione. Tuttavia, lo studio più ampio dedicato a questo argomento, condotto in Giappone², ha rilevato che nei pazienti di età superiore ai 60 anni è più spesso necessario ridurre il dosaggio dei farmaci o la sospensione del trattamento. In ogni caso, è ragionevole e prudente presupporre l’esistenza di una minore riserva midollare, che potrebbe assumere importanza a fronte di un trattamento che induce neutro e trombocitopenia, oltre che anemia emolitica. Sotto questo profilo, è necessario essere ragionevolmente certi dell’assenza di patologia cardiovascolare e pol-



monare; ad esempio, un'insufficienza coronarica, anche subclinica, potrebbe essere slatentizzata dalla brusca anemizzazione indotta dalla Ribavirina. Certamente, questa selezione porta ad escludere dal trattamento un numero maggiore di pazienti "anziani" rispetto a quelli che sono in età giovane – adulta. Come ho già detto, è importante che la decisione di non avviare al trattamento si fondi su queste considerazioni e non sull'assunto acritico che il paziente "anziano" non merita trattamento perché "non ne vale la pena".

Qual'è il limite di età oltre il quale è sconsigliabile proporre un trattamento terapeutico?

Questa è, forse, la domanda alla quale è più difficile rispondere. Anche perché, ad esempio, elevare semplicemente l'asticella dai 65 ai 70 anni suonerebbe in aperto contrasto con quanto ho argomentato finora. Temo che finirò per non rispondere direttamente, ma mi si permetta una provocazione: trovate che sia corretto non tentare un trattamento in un paziente di 80 anni affetto da un'epatite cronica che mostra segni di incipiente evoluzione, senza altre patologie associate, senza evidenti controindicazioni al trattamento, attivo ed autonomo, che coltiva interessi ai quali si dedica con passione, circondato da una famiglia affettuosa e presente? Siamo così certi che la sua epatopatia non sarà in grado di incidere, se non sulla durata (il che è da dimostrare), sulla sua qualità di vita in modo più sostanziale e duraturo rispetto alla terapia antivirale?

Si tratta di un problema economico, oppure ci sono altre spiegazioni?

Temo che porre un limite al trattamento antivirale dell'epatite cronica C esclusivamente legato all'età risponda per larga parte, se non esclusivamente, ad un criterio economico. Come ho già detto più volte, la decisione se intraprendere o no questa terapia do-

vrebbe fondarsi sulla valutazione del paziente nella sua interezza e complessità. Se concludiamo questo ragionamento clinico con la convinzione che l'eventuale successo del trattamento può contribuire a prolungare l'esistenza e/o prevenire un decadimento della qualità di vita, credo sia giusto procedere. Non dimentichiamo che, in campo oncologico, sono comunemente accettati e ritenuti necessari trattamenti ad elevatissimo costo che si sono dimostrati in grado di prolungare la vita, a volte di scarsa qualità, di alcuni mesi soltanto.

In quali casi, come e perchè una epatite cronica evolutiva incide sulla aspettativa di vita?

L'epatite cronica influenza negativamente la sopravvivenza evolvendo verso la cirrosi e l'ipertensione portale. È questo il contesto nel quale s'instaurano le gravi complicanze che possono essere causa diretta di decesso, come l'emorragia digestiva, l'insufficienza renale, le infezioni batteriche, senza dimenticare l'epatocarcinoma. Va anche ricordato che pazienti di età superiore ai 65 anni vengono esclusi dalla possibilità di trapianto di fegato da parte della maggioranza dei Centri in Italia ed all'estero.

In coloro che non possono usufruire del trattamento antivirale, che cosa si può fare per ritardare o prevenire complicanze come la cirrosi o il tumore al fegato?

Non credo esistano trattamenti specifici in grado di rallentare la progressione della fibrosi nei casi che tendono ad evolvere nel tempo. Ciò non significa che non si possa fare nulla, perché misure volte a ridurre od abolire l'apporto di bevande alcoliche, mantenere l'indice di massa corporea entro limiti normali, correggere eventuali alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, rappresentano, ad esempio, elementi che sono in grado di incidere positivamente sulla progressione della malattia.

Il trattamento antivirale nei pazienti "anziani"

Inoltre, è importante sottoporre i pazienti, specie coloro che già hanno sviluppato cirrosi, ad una sorveglianza ultrasonografica al fine di cogliere l'eventuale comparsa di epatocarcinoma in fase iniziale e, quindi, aggredibile con terapie potenzialmente curative.

Bibliografia

1. Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F,

Suzuki Y, Kumada H. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Am J Med* 2009; 122: 479-86.

2. Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, Osawa T, Kita K, Ando M, Shimoe T, Takaguchi K, Hashimoto N, Kobatake T, Tomita M, Kawaguchi M, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 54-63.



Educazione
Prevenzione
Ricerca
sull'Epatite C

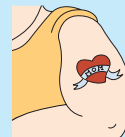
L'Associazione EPAC Onlus ti ricorda che:

Scoprire l'epatite C in fase precoce fa controllare meglio la malattia

Le principali categorie che sono state in passato - o lo sono tuttora - maggiormente esposte a rischio di infezione sono*:

CATEGORIE A RISCHIO

- soggetti con qualsiasi evidenza di danno epatico ed in particolare soggetti con ipertransaminasemia persistente
- bambini nati da madre anti-HCV positiva
- soggetti con crioglobulinemia mista essenziale
- soggetti con tatuaggi e body piercing purchè eseguiti in ambienti non igienicamente protetti (es. carceri o istituti non certificati)
- persone con infezione da HIV
- persone che sono state sottoposte ad emodialisi
- soggetti che hanno ricevuto trasfusioni o somministrazione di emoderivati prima del 1992
- emofilici in cui sono stati impiegati concentrati di fattori della coagulazione prima del 1987 (quando sono stati introdotti processi di inattivazione virale)
- persone che hanno ricevuto trapianto di organi o tessuti eterologhi fino al 1992
- soggetti che nell'arco della loro vita hanno fatto uso di droghe per via endovenosa anche se questo uso è stato occasionale, saltuario e non continuativo
- soggetti sottoposti a lunga carcerazione
- soggetti immigrati provenienti da regioni ad endemia elevata
- operatori sanitari e personale di pubblica sicurezza (giustificato dallo specifico rischio professionale)



Se rientri in una categoria a rischio, parlane con il tuo medico di fiducia

Per ulteriori
informazioni:

Internet:
www.epac.it

email:
info@epac.it

tel. 0660200566
fax 0396917255

Marcello Annibali

Medico Omeopata – Perfezionato in Psiconeuroimmunoendocrinologia

Parte Terza

La fisiologia e la fisiopatologia sono un po' trascurate a vantaggio delle varie "cliniche" che comunque le sottintendono acquisite, ma il loro ruolo nel riconoscimento della eziopatogenesi e del decorso delle varie affezioni è importante; cercheremo di dare un piccolo contributo al loro ricordo sia pure in maniera incompleta riassumendole divise per apparati pubblicate nei vari numeri della rivista. Si fa seguito alla Parte Seconda che trattava dell'Apparato Cardiocircolatorio.

L'Apparato Digerente

Gli alimenti solidi e liquidi ingeriti vengono spinti nel tubo oroesofagogastroenterico, si mescolano con gli enzimi digestivi secreti dalle ghiandole salivari, dalle cellule della mucosa gastrica, dal pancreas e dal fegato. L'anatomia dei tratti digestivi è schematicamente simile eccetto che nell'esofago che è privo del mesentere (fig.1); tre strati di muscolo liscio con il plesso nervoso mienterico situato fra lo strato esterno e quello medio e con il plesso nervoso sottomucoso posto fra lo strato medio e la muscolatura longitudinale della sottomucosa; tutta la parete è avvolta da una membrana sierosa (tranne l'esofago) che si continua col mesentere là dove passano nervi, vasi sanguigni e linfatici.

Il cibo introdotto nella bocca viene masticato, mescolato con la saliva (amilasi salivare e mucina) secreta dalle ghiandole parotidi, sottomascolari e sottolinguali nella misura di circa 1500 ml al giorno sotto la stimolazione del cibo ma anche solo come riflesso condizionato. La deglutizione inizia con la raccolta volontaria del cibo sulla lingua e verso il faringe dove ha origine un'onda di contrazione involontaria dei muscoli faringei che spinge il bolo in esofago da dove con onde peristaltiche prosegue verso lo stomaco al-

la velocità di circa 4 cm al secondo; da notare che tali onde involontarie consentirebbero la deglutizione anche in posizione capovolta.

Quando il bolo giunge nell'estremo inferiore dell'esofago lo sfintere del cardia si rilassa e il cibo entra nello stomaco verso la grande curvatura (fig.2).

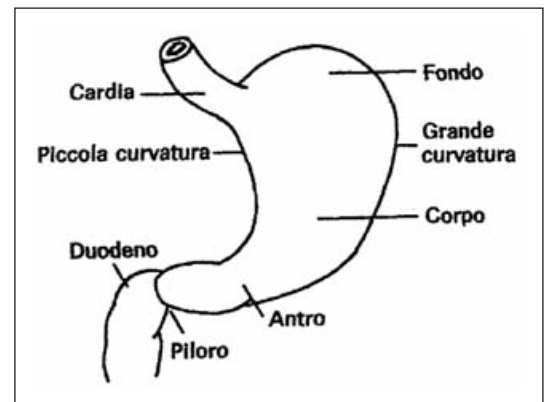


Fig. 2.

Nella acalasia dovuta a incoordinazione motoria della muscolatura liscia il cardia si rilassa poco cosicché il bolo ristagna in esofago che si dilata a monte.

Lo stomaco presenta delle contrazioni toniche che impastano il cibo e delle onde peristaltiche che dal fondo spingono il contenuto verso il duodeno, dal quale non rigurgita verso lo stomaco, perché lo sfintere pilorico rimane contratto più a lungo del duodeno. Le varie cellule specializzate dello stomaco secernono circa 3000 ml di succo gastrico al giorno contenente elettroliti, pepsina, muco, lipasi gastrica, fattore intrinseco e acido cloridrico (secreto dalle ghiandole del fondo) che non lede il tessuto grazie all'azione protettiva esercitata dal muco. Principale ormone secreto dallo stomaco, ma anche dal duodeno e pancreas, è la gastrina che viene rilasciata a seguito della presenza di proteine, alcol e dalla stimolazione vagale; la sua funzione è quella di stimolare la secrezione di acido cloridrico e della pepsina, nonché la secrezione pancreatica di bicarbonato e la motilità gastrica. Altro ormone è la colecistochinina-pancreozimina (CCK) se-

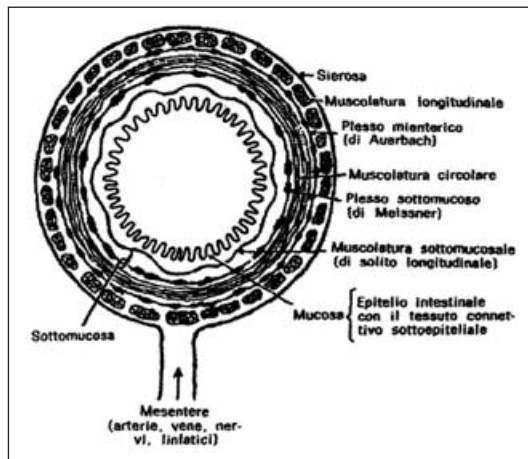


Fig. 1.

creto dalla mucosa della prima parte dell'intestino tenue quando transitano grassi e proteine nel duodeno ed ha il suo effetto sulla contrazione della cistifellea, sulla secrezione degli enzimi pancreatici e sulla produzione di bile da parte del fegato. La secretina viene pure emessa dal tenue in risposta agli acidi ed alle proteine, agisce aumentando la secrezione di bicarbonato da parte del pancreas e inibendo la secrezione di acido cloridrico dalle cellule oxintiche gastriche. Un pasto ricco di carboidrati abbandona lo stomaco in poche ore, un po' più lentamente un pasto proteico e ancor di più quello con molti grassi. La secretina e la CCK inibiscono la motilità gastrica come pure la sezione dei nervi vaghi che – quando integri – la facilitano. Le catecolamine maggiormente secrete negli stati di stress inibiscono la secrezione gastrica per distogliere parte dell'irrorazione sanguigna dal tubo gastroenterico a vantaggio dei muscoli che nello stress occorrono per l'aggressione o la fuga. L'alcol, la caffeina e l'ipoglicemia stimolano la secrezione gastrica.

Fra le altre funzioni dello stomaco, l'acido cloridrico elimina gran parte dei batteri ingeriti, la mucosa secerne il fattore intrinseco di Castle importante per l'assorbimento nel tenue della cianocobalamina (vitamina B12) che è necessaria per l'eritropoiesi; senza di essa si determina una anemia megaloblastica come avviene nell'anemia perniziosa dovuta ad atrofia della mucosa gastrica che non produce il fattore intrinseco.

L'ulcera gastrica o duodenale è dovuta alla rottura della barriera di muco da parte di farmaci (FANS) o a ipersecrezione di acido cloridrico come nella sindrome di Zollinger-Allison che si determina in caso di adenoma pancreatico secernente gastrina.

Nell'intestino tenue il bolo alimentare si mescola col succo pancreatico e con la bile; i primi due quinti del tenue (che è lungo circa 3 m) si chiamano digiuno e gli ultimi tre quinti ileo; la valvola ileocecale segna lo sbocco dell'ileo nel colon. La mucosa contiene molti noduli linfatici (placche di Peyer) che costituiscono circa l'80% del tessuto linfoide dell'intero organismo. Tale componente di immunità specifica MALT (Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue) costituisce insieme con la flora batterica "amica" una barriera che non permette l'assorbimento delle sostanze (batteri patogeni, protozoi, funghi, virus) che danneggerebbero l'organismo. Ricordiamo al proposito le intolleranze alimentari che sono spesso misconosciute perché dose dipendenti: solo quando viene ingerito un quantitativo di alimento oltre un certo limite individuale, si manifestano i sintomi dannosi, ad esempio: una persona intollerante al lattosio può bere per anni un caffè con latte al giorno senza avere alcun sintomo, ma il giorno che assumesse abbondante crema e formaggi avrebbe una forte emicrania senza per questo collegare questo sintomo alla sua intolleranza al lattosio. La mucosa dell'intestino tenue contiene anche delle ghiandole tubulari e le cellule enterocromoaffini che secernono serotonina. I villi la ricoprono interamente (circa 30 per millimetro quadro) sono sporgenze di 0.5-1.0 mm ricoperte da epitelio cilindrico e contenenti capillari e un vaso linfatico (fig.3); anche il bordo libero delle cellule epiteliali è diviso in tanti microvilli

in modo che la superficie assorbente del tenue risulta di circa 300 metri quadri. Le cellule della mucosa contengono disaccaridasi, peptidasi, si sfaldano continuamente e si rinnovano circa ogni 2 giorni e contengono la maggior parte degli enzimi secreti dalla mucosa duodenale. Nel tenue si notano contrazioni peristaltiche, contrazioni di segmentazione (entrambe richiedono l'integrità del plesso nervoso mienterico) variazioni di tono e movimenti dei villi. Tuttavia l'innervazione estrinseca è meno significativa di quella intrinseca: la stimolazione del vago aumenta la motilità dei villi solo transitoriamente e la resezione dell'innervazione simpatica non ha effetti sulla motilità intestinale.

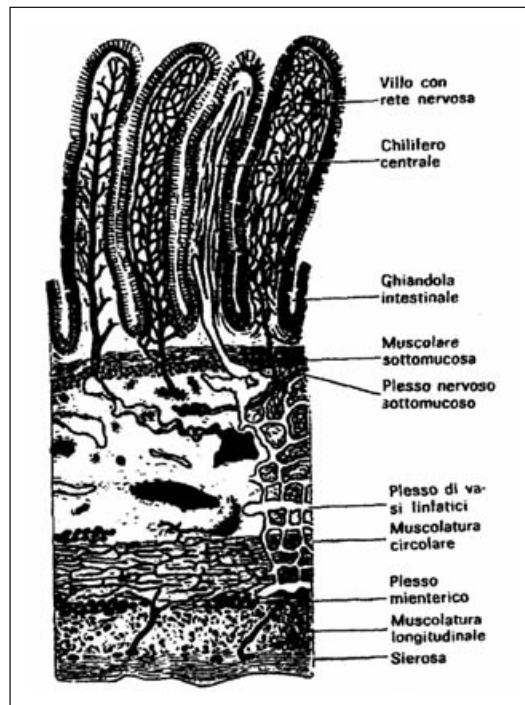


Fig. 3.

Le funzioni digerenti ed assorbenti del tenue sono essenziali per la vita; se viene asportato oltre il 50% dell'intestino tenue subentra una denutrizione non controllabile; altre morbidità intervengono nel malassorbimento come la diminuzione dei sali biliari, il morbo celiaco, la deficienza di disaccaridasi, l'ipoparatiroidismo, ecc.; se è depresso l'assorbimento dei grassi, anche le vitamine liposolubili (A, D, E, K) lo sono con gravi conseguenze per l'organismo.

Se un trauma inibisce la muscolatura liscia del tenue, il contenuto non prosegue nel colon (ileo paralitico), mentre una ostruzione meccanica provoca una colica intestinale perché l'intestino a monte dell'ostruzione si dilata, si riempie di gas e di liquido che comprimono le pareti causando ischemia locale.

Il pancreas esocrino è una ghiandola alveolare che secerne tripsina, chimotripsina, carbossipeptidasi, lipasi pancreatiche, ribonucleasi e fosfolipasi; il tutto in via riflessa e in parte sotto l'impulso della secretina e della

CCK; il succo viene scaricato nel dotto di Wirsung che si unisce al coledoco per formare l'ampolla di Vater (fig.4); tale succo è alcalino e viene secreto nella misura di circa 2 mila millilitri al giorno; da notare che i potenti enzimi proteolitici che contiene vengono secreti allo stato di proenzimi inattivi perché altrimenti infiammerebbero il tessuto stesso del pancreas.

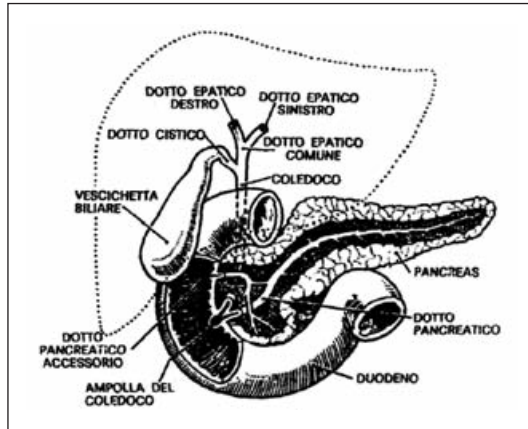


Fig. 4.

Il fegato, la più grande ghiandola dell'organismo, possiede molte importanti funzioni fra cui la formazione e secrezione della bile, formazione dell'angiotensinogeno, l'immagazzinamento dei carboidrati, la coniugazione degli steroidi surrenali e delle gonadi, la detossificazione di farmaci e tossine, la sintesi di proteine plasmatiche, importanti funzioni nel metabolismo dei lipidi, accumulo di riserve di ferro, ecc. La bile è secreta dalle cellule epatiche ed immessa nel dotto epatico; nell'intervallo fra i pasti la bile passa nella cistifellea; quando il contenuto gastrico entra nel duodeno la CCK fa contrarre la cistifellea immettendovi la bile. La bile contiene il 97% di acqua, sali biliari, pigmenti biliari, colesterolo, acidi grassi, lecitina, proteine e muco; la bile permette l'assorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili ed è il veicolo per l'eliminazione delle sostanze tossiche. L'ostruzione del dotto escretore intra od extra epatico per un calcolo o per una neoplasia del pancreas porta alla colestasi con rigurgito di bile verso il polo vascolare dell'epatocita provocando un ittero a bilirubina coniugata; ittero che può essere causato anche da danno epato-cellulare (epatiti, cirrosi).

La principale funzione del colon è l'assorbimento di acqua e sodio, per cui i circa 400 gr giornalieri di chimo che vi giungono si riducono a circa 150 gr di feci semisolide. Il diametro del colon è maggiore di quello del tenue, le fibre dello strato muscolare esterno sono raccolte in tre nastri longitudinali dette "tenie" che so-

no più corte del resto del colon e formano delle sacche (fig.5). La mucosa non ha villi, la valvola ileocecale normalmente è chiusa; quando il cibo lascia lo stomaco, il cieco si rilassa così come la valvola ileocecale e il chimo entra nel colon.

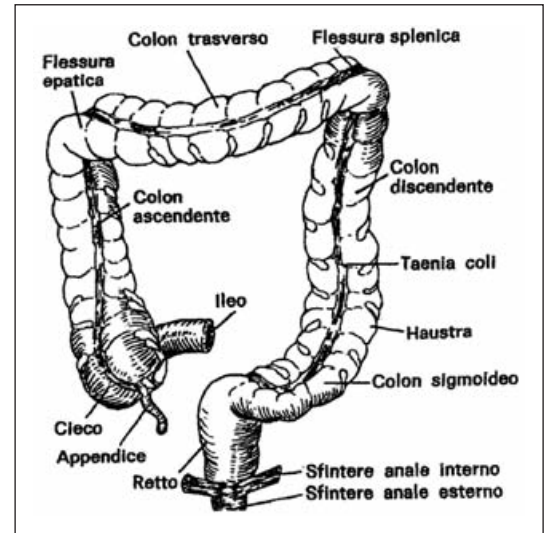


Fig. 5.

Anche nel colon si hanno contrazioni di segmentazione e onde peristaltiche simili a quelle del tenue e indipendenti dalla innervazione estrinseca. Il colon contiene un significativo quantitativo di batteri, molti di più dell'ileo: alcuni sono benefici (ad es. sintesi di vitamina K), altri, invece, potenzialmente dannosi. Nel colon si formano ammine (istamina, tiramina) potenzialmente tossiche; si forma anche ammoniaca che, se non eliminata dal fegato, può produrre danni al tessuto nervoso.

La distensione del retto prodotta dalle feci provoca contrazioni riflesse della sua muscolatura ed il bisogno di defecare. L'innervazione simpatica dello sfintere anale interno è eccitatoria, mentre l'innervazione parasimpatica è inibitoria. Lo sfintere anale esterno, striato, è mantenuto in uno stato di contrazione tonica, si rilassa per azione volontaria permettendo che la contrazione riflessa del colon espella le feci. La distensione dello stomaco causata dal cibo provoca contrazioni del retto (riflesso gastro-colico) e spesso il bisogno di defecare.

L'uomo può sopravvivere alla completa rimozione del colon se viene mantenuto l'equilibrio idro-salino. La diarrea grave è debilitante e può risultare letale, specie nell'infanzia. Grandi quantitativi di sodio, di potassio e di acqua vanno perduti con le feci diarroiche determinando disidratazione, ipovolemia fino a uno stato di shock con collasso cardiovascolare.

"I saggi traggono insegnamento dagli stolti più che gli stolti dai saggi, poiché i saggi evitano gli errori degli stolti, ma gli stolti non imitano i successi dei saggi."



In Italia circa 9.000 donne all'anno muoiono per il cancro della cervice. La causa accertata è il virus dell'HPV. Circa il 70 % delle donne sessualmente attive entra in contatto con il virus HPV, con un picco intorno ai 25 anni. Nella maggioranza dei casi l'organismo è in grado di difendersi dal virus dell'HPV, eliminandolo. In caso contrario l'organismo sviluppa un'infezione persistente o ricorrente. Un'infezione da HPV persistente aumenta il rischio relativo di sviluppare una lesione di alto grado. Ci sono in natura oltre 100 tipi diversi di HPV. Non tutti i tipi sono oncogeni. È possibile, con moderne tecniche di citologia cervico-vaginale, valutare lo status infettivo. Il **THIN PREP PAP TEST** (Pap test in fase liquida) fornisce un unico campione idoneo per la citologia, per la diagnostica molecolare PCR e **sequenziamento**, l'espressione **immunocitoistochimica** della **proteina P16** e la ricerca dell'**mRNA** virale. Oggi è possibile vaccinarsi contro quattro tipi virali di HPV (6-11-16-18). Per le ragazze di 12 anni la vaccinazione è gratuita. **Chiedi al tuo ginecologo.**



THIN PREP PAP TEST - HPV - PROTEINA P16 - mRNA
Un solo prelievo vaginale, una risposta integrata, una serenità raggiunta.

Contatto: Segreteria scientifica 06.32868.3306

Conoscere è vincere il cancro della cervice

Presso i centri USI è attivo un accurato servizio di diagnostica integrata per risolvere velocemente e semplicemente il problema dell'HPV.

 **U.S.I.**[®]
Unione Sanitaria Internazionale

Trattamento integrato nel carcinoma della tonsilla localmente avanzato: case report

Alessandro Lembo, Virginia Passeri, Annalisa Oliva, Claudia Di Bartolomeo
Casa di Cura Marco Polo. U.O. Oncologia Medica - Roma

Riassunto: Viene presentato un caso di carcinoma della tonsilla, in fase localmente avanzata alla diagnosi, trattato con strategia integrata: chemioterapia neoadiuvante a tre farmaci con schedula settimanale (Cisplatino-5-fluorouracile-docetaxel) seguita da chirurgia e radioterapia adiuvante. La straordinaria risposta al trattamento chemioterapico (risposta completa patologica all'esame istologico dell'intervento) e la successiva radioterapia adiuvante permettono al paziente di essere libero da malattia dopo oltre due anni di follow up. L'esperienza acquisita in questo caso e in altri analoghi permette di ribadire ulteriormente l'importanza del trattamento integrato nella terapia dei carcinomi testa-collo e del notevole incremento dell'attività terapeutica aggiunta dai taxani agli schemi chemioterapici tradizionali a base di derivati del platino.

Parole chiave: Carcinoma della tonsilla, tumori testa-collo, docetaxel.

Introduzione - I tumori della tonsilla sono neoplasie relativamente rare che vengono classificati nel gruppo più vasto dei tumori dell'orofaringe.

Tra neoplasie dell'oro- e dell'ipo-faringe si contano circa 123000 nuovi casi all'anno, con una mortalità che si aggira intorno ai 79000 casi annui.

Dal punto di vista istologico si tratta principalmente di carcinomi squamosi.

I sintomi legati alla presenza di una neoformazione tonsillare includono dolore, disfagia, calo ponderale, otalgia omolaterale e massa palpabile a livello del collo^[1,2].

L'incidenza è notevolmente superiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile (M/F = 3-5/1) e il picco di insorgenza si ha tra la quinta e la settima decade di vita^[3].

Come negli altri tumori del distretto cervico-facciale, l'abuso di fumo e alcool rappresentano i fattori di rischio principali^[1,4].

Nella stadiazione un ruolo fondamentale è stato assunto dalla PET (tomografia ad emissione di positroni), che ha mostrato maggiore accuratezza diagnostica rispetto alla TC o alla RM nell'individuare metastasi a livello linfonodale in pazienti con linfadenopatie clinicamente non palpabili^[5].

L'approccio terapeutico a questo tipo di neoplasia dipende da fattori legati alla malattia in sé (stadio) e fattori legati al paziente (età, condizioni generali, patologie concomitanti, sintomi tumore-associati).

A lungo la chirurgia e/o la radioterapia sono state considerate lo standard per il trattamento dei carcinomi dell'orofaringe, nonostante un controllo subottimale della malattia a livello locoregionale e le complicanze a lungo termine rappresentate soprattutto da deficit funzionali.

Ad oggi lo standard nella malattia localmente avanzata è l'associazione radio-chemioterapica e la chirurgia è riservata soltanto a quei pazienti che falliscono il

trattamento non chirurgico^[6,7]. Studi in corso stanno valutando l'utilizzo di varie terapie biologiche (vaccini, anti-EGFR, inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti, virus oncolitici) e terapia fotodinamica^[8,9]; ad esempio il cetuximab, un anti-EGFR, in uno studio randomizzato di fase III, ha dimostrato di incrementare la sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma squamoso della regione testa-collo, sia somministrato come radiosensibilizzante nella malattia localmente avanzata, sia in I linea nelle recidive o nella malattia metastatica^[10].

Case report - Nell'Aprile 2007 giungeva alla nostra osservazione un uomo di 69 anni affetto da carcinoma della tonsilla destra in fase localmente avanzata.

Il paziente si presentava in buone condizioni generali; riferiva, tra le patologie associate, soltanto ipertensione arteriosa ben controllata con terapia farmacologica.

L'inizio della sua storia clinica era riferibile al dicembre 2006, con la comparsa di una tumefazione latero-cervicale destra ed episodi di faringodinia.

Per la persistenza di tale sintomatologia, nonostante antibiotico terapia prescritta dal medico curante e per il riscontro di una tumefazione tonsillare destra, il paziente veniva sottoposto, nel marzo 2007, a biopsia della neoformazione che evidenziava la presenza di un carcinoma epidermoidale scarsamente differenziato dell'orofaringe (anche noto come carcinoma linfoepiteliale sec. WHO 2003).

Un successivo esame TC-PET evidenziava tessuto discariocinetico in sede paratonsillare destra, associato a grossolana formazione linfonodale, a densità disomogenea, di circa 3 cm di diametro massimo.

Una RM del collo e del massiccio facciale confermava la presenza di tessuto discariocinetico a livello della loggia tonsillare destra (32 x 15 mm) e di linfadenopatia (26 mm) in sede sottomandibolare omolaterale,

Trattamento integrato nel carcinoma della tonsilla localmente avanzato: case report

con apparenti rapporti di continuità con la ghiandola sottomandibolare stessa.

Dal 23/04/07 al 07/07/07 il paziente eseguiva, presso la nostra struttura, tre cicli di chemioterapia di induzione secondo il seguente schema:

- Cisplatino 60 mg/mq ev g 1
- Fluorouracile 200 mg/mq/die in i.c.p. gg 1 → 15
- Docetaxel 30 mg/mq ev gg 1, 8, 15

Il ciclo veniva ripetuto ogni 21 giorni; il paziente non ha mai manifestato tossicità di rilievo legata al trattamento.

Al termine dei tre cicli veniva eseguita una RM del collo che documentava "non evidenza di alterazioni delle strutture anatomiche della regione anteriore del collo (...), modesto ispessimento del pilastro tonsillare destro; non si riconoscono immagini riferibili a lesioni neoplastiche di natura eteroplasica".

Il paziente veniva sottoposto inoltre a TC TB, anch'essa negativa per neoplasia.

Nel corso del Luglio 2007, considerata la risposta completa radiologica di malattia ottenuta con la sola chemioterapia, in accordo con i colleghi della chirurgia maxillo-facciale, veniva posta indicazione ad eseguire intervento chirurgico.

In data 27/07/07 veniva pertanto eseguita biopsia della tonsilla palatina destra e svuotamento latero-cervicale radicale modificato.

All'esame istologico estemporaneo non risultava evidenza di neoplasia; l'esame istologico definitivo confermava quanto riportato in corso di esame istologico intraoperatorio: "frammento di tonsilla palatina del diametro massimo di 1,4 cm sede di iperplasia linfoide attiva ed esente da compromissione neoplastica; i 15 linfonodi asportati sono sede di linfadenite cronica iperplastica reattiva di tipo misto".

Tale programma terapeutico veniva completato con trattamento radioterapico adiuvante. Nel corso dei mesi di ottobre e novembre 2007 veniva eseguita radioterapia locoregionale, per una dose totale di 60,2 Gy.

Una TC torace/addome/pelvi e una RM collo e massiccio facciale eseguite nel mese di Febbraio 2008 risultavano entrambe negative per ripresa di malattia.

Da allora il paziente ha continuato ad eseguire regolare programma di follow-up clinico-strumentale presso il nostro centro; l'ultimo controllo risalente ad ottobre 2009 ha evidenziato assenza di recidiva di malattia (TAC/PET total body) ed il paziente gode di buone condizioni generali di salute.

Discussione - Per lungo tempo la chemioterapia, nel trattamento dei tumori dell'orofaringe, è stata utilizzata unicamente a scopo palliativo nella malattia in fase avanzata; ad oggi un ruolo molto importante è rappresentato dal regime di associazione chemio-radioterapia, che si è dimostrato superiore alla sola radioterapia nella malattia localmente avanzata.

La superiorità del trattamento integrato si evidenzia sia in termini di controllo loco-regionale, sia in termini di sopravvivenza^[6, 7].

I farmaci antitumorali che hanno dimostrato maggiore efficacia nelle neoplasie testa-collo sono rappresentati essenzialmente dal cisplatino, 5-fluorouracile, docetaxel^[11], farmaci non scevri da tossicità (midollare ed extramidollare) anche importanti, soprattutto se somministrati in associazione.

Non c'è alcun dubbio riguardo al fatto che una polichemioterapia contenente taxani nella fase di induzione offra un chiaro vantaggio in termini di risposte terapeutiche rispetto al regime cisplatino-5-fluorouracile; il regime TPF (cisplatino-5-fluorouracile-Docetaxel) rappresenta il solo regime di induzione dimostratosi in grado di migliorare la sopravvivenza in almeno 2 trials randomizzati, il TAX 323 e il TAX 324^[12, 13].

Lo schema TPF nei vari studi presenta schedule farmacologiche leggermente diverse; soltanto il docetaxel ha un dosaggio identico nel TAX 323, nel TAX 324 e nello schema proposto da Paccagnella^[14]. Lo studio TAX 324, che prevedeva i dosaggi farmacologici più elevati, è risultato, come facilmente prevenibile, più tossico degli altri; in particolare l'incidenza di stomatiti di grado 3-4 e di infezioni è nettamente superiore rispetto agli altri schemi. Di conseguenza, considerando che nei pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo le stomatiti e le neutropenie possono essere particolarmente pericolose, pur essendo il TAX 324 considerato uno schema di trattamento con una discreta attività terapeutica, è preferibile scegliere schemi terapeutici meno tossici che permettano di rispettare gli intervalli tra un ciclo e l'altro mantenendo così un'intensità di dose ottimale.

Anche la *target therapy* nella fase di induzione sembrerebbe migliorare le risposte globali e ridurre il profilo di tossicità; in 2 studi presentati già all'ASCO 2008 il cetuximab è stato associato alla chemioterapia di induzione. Il tasso di risposta globale è risultato molto incoraggiante, anche se il numero dei pazienti inseriti nei 2 studi è sicuramente esiguo e il periodo di follow up ancora molto breve^[15, 16].

Nel caso in discussione il paziente ha tollerato molto bene sia il trattamento antitumorale, se si fa eccezione per una tossicità gastroenterica di modesta entità (nausea G2 nei primi 2-3 giorni del ciclo), sia il trattamento radiante successivo. Non è stato mai necessario sospendere il ciclo di chemioterapia od interrompere temporaneamente la radioterapia.

Nel caso clinico esposto sopra si è scelta una strategia terapeutica che privilegiava oltre che l'attività del trattamento antitumorale anche la tossicità attesa. L'esperienza accumulata anche in altri casi analoghi ha evidenziato come sia molto meglio tollerato un regime chemioterapico 'settimanale'. Il 5-fluorouracile è stato somministrato a 200 mg/mq/die in i.c.p. ev per 15 giorni, invece il docetaxel è stato somministrato settimanalmente per 3 volte consecutive in un ciclo, ad una dose di 30 mg/mq ev; in questo modo è stato comunque garantito il mantenimento dell'intensità di dose. La successiva scelta chirurgica è stata dettata dall'esigenza di verificare l'eccezionale risposta clinico-radiologica dopo 3 cicli di trattamento. L'ottenimento della risposta completa patologica dopo la chemioterapia ci ha incoraggiato, dopo discussione

collegiale del caso con chirurghi e radioterapisti, a massimizzare il controllo locale di malattia con il trattamento radioterapico adiuvante.

In conclusione: il paziente, dopo 28 mesi dall'intervento chirurgico, è attualmente libero da malattia e presenta buone condizioni generali di salute.

La nostra esperienza si è dimostrata in linea con i dati principali presentati in letteratura e riportati in bibliografia.

Bibliografia

1. Mendenhall WM, Riggs CE Jr, et al: Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 662-732.
2. Hu KS, Harrison LB, Culliney B, et al.: Cancer of the oropharynx. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds.: Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. 2nd ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 306-51.
3. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2004. Last accessed January 21, 2008.
4. Licitra L, Bernier J, Grandi C, et al.: Cancer of the oropharynx. Crit Rev Oncol Hematol 41 (1): 107-22, 2002.
5. Ng SH, Yen TC et al.: Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. J Clin Oncol 24 (27): 4371-6, 2006.
6. Merlano M, Marchetti G: Radiochemotherapy in head and neck. Cancer Treat Rev 29: 291-296, 2003.
7. Adelstein DJ et al. Mature results of phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 88: 876-883, 2000.
8. Chang AE, Li Q et al.: Generation of vaccine-primed lymphocytes for the treatment of head and neck cancer. Head Neck 25 (3): 198-209, 2003.
9. Mendelsohn J, Baselga J: Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol 21 (14): 2787-99, 2003.
10. Le Tourneau C, Siu LL: Molecular - Targeted therapies in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Curr Opin Oncol, 2008 May; 20 (3): 256-63.
11. Posner MR, Glisson B et al: Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol. 2001 Feb 15;19(4):1096-104.
12. Vermorken JB et al: EORTC 24971/TAX 323. N Engl J Med 2007; 357: 1695-1704.
13. Posner M et al: TAX 324. N Engl J Med 2007; 375: 1705-1715.
14. Paccagnella A et al: ASCO 2008 e J Clin Oncol 2008; 26[15 Suppl.]:6000.
15. Tishler RB et al: ASCO 2008 e J Clin Oncol 2008; 26[15 Suppl.]:6001.
16. Argiris AE et al : ASCO 2008 e J Clin Oncol 2008; 26[15 Suppl.]:6002.

La tua gravidanza alla **u.s.i.**® è una gravidanza serena

Amniocentesi

- Cariotipo fetale
 - Valutazione rapida del sesso e della ploidia dei cromosomi 21-13-18
- in 72 ore**

Valutazione molecolare per:

- Fibrosi cistica 32 mutazioni
- Sordità congenita
- X fragile (sindrome di Martin Bell)
- Distrofia muscolare di Duchenne e Becker

€ 870,00

Ed inoltre, per la durata della gravidanza, godrai di **riduzioni del 20%** su tutte le indagini diagnostiche per immagini e di laboratorio non in convenzione. L'USI seguirà il tuo bebè per tutto il primo anno di vita alle stesse condizioni.

Tel. 06.32868.43 - Fax 06.77203798

 **u.s.i.**®
Unione Sanitaria Internazionale



Dottore, mi spiega meglio...

L'iniziativa curata dal reparto di Oncologia Medica della Casa di cura Marco Polo per una corretta informazione sulla patologia oncologica

Parte il 5 marzo la serie di incontri rivolti ai pazienti – e ai loro familiari – del reparto di oncologia della Casa di cura Marco Polo di Roma: **"Dottore, mi spiega meglio..."**

Scopo dell'iniziativa è creare un momento di approfondimento sui vari aspetti della patologia oncologica con incontri monotematici incentrati sulle diverse specializzazioni mediche, nel corso dei quali gli specialisti illustrano come si svolge operativamente e a cosa serve nell'ambito oncologico la propria specialità, ma non solo. Infatti, nella seconda parte degli incontri, i medici sono a disposizione dei partecipanti, i quali avranno la libertà di porre domande e dar voce ai propri dubbi e alle proprie perplessità, per far sì che queste siano vere occasioni di incontro tra medici e pazienti, e non solamente seminari di approfondimento sulla patologia oncologica.

Questo progetto nasce dalla consapevolezza che una adeguata informazione è alla base della qualità della relazione che si stabilisce tra medico e paziente, e particolarmente importante risulta questo aspetto nella malattia oncologica, dove le opzioni di trattamento possono essere diversificate e possono modificarsi nel tempo: le specialità mediche coinvolte risultano essere molteplici, e la sensazione di "profanità" da parte del paziente rispetto alla malattia rischia di essere percepita in maniera considerevole.

Inoltre, è sempre più forte la necessità che il rapporto medico-paziente si sposti su un ulteriore piano, diventando una relazione basata su fiducia, stima e collaborazione, fino ad un'auspicabile empatia che conduca a quella "alleanza terapeutica" che permette di ottenere i migliori risultati in termini di cura del cancro fondendo le esigenze psicologiche a quelle più propriamente farmacologiche. Il paziente dovrebbe poter percepire il suo medico come alleato nella lotta contro la malattia, come suo sostenitore nell'affrontare la disperazione, il sentimento di impotenza e angoscia che normalmente accompagnano una diagnosi di tumore. E purtroppo, molto spesso le tempistiche ristrette – dal lato del medico - e la complessità delle implicazioni emotive relative alla patologia oncologica – dal lato del paziente - non permettono l'instaurarsi di un siffatto rapporto. Infatti, le procedure diagnostiche e terapeutiche sono sempre più complesse e sofisticate, spesso difficili da essere spiegate in termini semplici e comprensibili per il malato. È per questo motivo che l'informazione non può essere una "pratica" da espletarsi in pochi minuti, ma dovrebbe rappresentare un processo graduale che potrebbe richiedere ripetuti contatti fra medico e paziente.

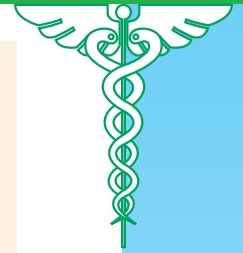
È proprio per rispondere a queste esigenze che il reparto di oncologia della Casa di cura Marco Polo ha attivato l'iniziativa **"Dottore, mi spiega meglio..."**, una serie di incontri studiati al fine di aumentare la conoscenza del paziente sulla malattia, sul trattamento e sui più comuni problemi da affrontare, nel corso dei quali i diversi specialisti trattano in modo chiaro gli argomenti di loro competenza, restando a disposizione per domande e chiarimenti da parte dei partecipanti. Il presupposto di questo programma è che un aumento della conoscenza diminuisca il senso di smarrimento e di incontrollabilità, favorisca comportamenti più adeguati ed una partecipazione più attiva alle cure, partendo dal presupposto che una corretta informazione abbia effetti positivi sull'impatto emozionale causato dalla diagnosi, sui livelli di ansia e depressione, sui rapporti con le figure sanitarie e sull'aderenza del paziente alle indicazioni terapeutiche, fornendo un contributo al miglioramento della qualità di vita dei pazienti oncologici e dei loro familiari.

Il coinvolgimento dei familiari dei pazienti nel ciclo di incontri nasce dalla constatazione che la malattia oncologica può considerarsi "sistemica", nel senso che prende nel suo raggio non solo il paziente, ma anche le persone che lo accompagnano in ogni fase e che dovrebbero essere considerate parte fondamentale del processo di comunicazione.

Il primo incontro del ciclo **"Dottore, mi spiega meglio..."** riguarderà l'Oncologia Medica, ed è curato dal Dr. Alessandro Lembo responsabile del servizio di Oncologia della Casa di cura Marco Polo.

I successivi appuntamenti tratteranno, di volta in volta, tutte le altre specialità, ovvero: Anatomia Patologica, Radioterapia, Chirurgia, Radiologia e diagnostica per immagini, Psicologia, Medicina Nucleare, Nutrizione, Assistenza infermieristica.

Gli incontri, a cadenza mensile, hanno una durata di circa un'ora e mezza, e si tengono presso la Casa di cura Marco Polo. A causa della limitatezza degli spazi, è necessario prenotarsi al numero di telefono 339.5881462. Responsabile segreteria organizzativa **"Dottore, mi spiega meglio..."** Dr.ssa Alessandra Cignitti



Non tutte le cure radioterapiche sono uguali...

Grazie ad un'apparecchiatura di ultima generazione, ad un rigido sistema di controlli di qualità che garantisce, con estrema precisione, la centratura dell'organo bersaglio risparmiando il tessuto sano, e ad un'equipe multidisciplinare che, con dedizione e professionalità, segue passo passo il trattamento specifico per ciascun paziente, è operativo presso la Casa di Cura privata "Marco Polo", accreditata con il SSN, un Servizio di Radioterapia di Eccellenza

di Sabrina Del Bufalo

Specialista in Radioterapia

Unità di Radioterapia Oncologica, Casa di Cura "Marco Polo" (Roma)

Responsabile: Dr.ssa Annamaria Ferraro

La Radioterapia nasce circa un secolo fa in seguito alla scoperta dei raggi X, da parte del fisico tedesco Röntgen, e dei fenomeni legati alla radioattività e rappresenta, tutt'oggi, una delle principali modalità di trattamento loco-regionale delle patologie tumorali, avvalendosi della capacità delle radiazioni ionizzanti di distruggere le cellule neoplastiche. La Radioterapia può avere sia finalità *curative*, con l'obiettivo di annientare le cellule tumorali per ottenere una remissione completa della malattia, sia *palliative* o *sintomatiche* per il controllo del dolore.

Nella nostra Casa di Cura vengono trattate neoplasie di vari distretti corporei tra cui neoplasie cerebrali, della regione testa-collo, mammarie, toraciche, pancreatiche, prostatiche, addomino-pelviche e del sistema emolinfopoietico, oltre alle localizzazioni secondarie (ad esempio, metastasi ossee o linfonodali).



Fig. 1 – Acceleratore Lineare Elekta Precise (Philips MLC).

In particolare, la nostra Unità di Radioterapia oncologica è dotata di un Acceleratore Lineare modello *Elekta Precise*, provvisto di sistema multi lamellare (Philips MLC) Fig.1 che consente di realizzare la schermatura degli organi a rischio per l'effettuazione di radioterapia 3D-conformazionale, riducendo, così, i rischi di complicazioni e di effetti collaterali. Routinariamente vengono eseguiti controlli di qualità dell'apparecchiatura (verifiche funzionali, verifiche dosimetriche, verifiche meccaniche e geometriche, secondo cadenze prestabilite - giornaliere, settimanali, mensili o annuali - a seconda della tipologia di controllo), da parte del fisico specialista e dei tecnici sanitari di radiologia medica, il cui scopo è quello di assicurare il più alto livello di ef-

ficacia della prestazione, garantendo la protezione sia del paziente che dell'operatore.

Prima di iniziare un trattamento radioterapico è necessario effettuare una "prima visita", in cui si valutano le condizioni del paziente, si raccoglie il racconto anamnestico, si prende visione della documentazione clinica e strumentale e, al termine della stessa, si stabilisce la necessità o meno di procedere ad una terapia radioterapica; in caso di effettivo bisogno si definisce, quindi, il piano terapeutico comprensivo della durata e del frazionamento delle dosi. La fase preliminare della radioterapia prevede l'esecuzione di una TAC di centraggio, in presenza del medico radioterapista, del fisico medico e del tecnico sanitario di radiologia medica, per l'individuazione del volume bersaglio e la pianificazione in 3D del trattamento. Le immagini così acquisite vengono poi trasferite al "sistema di contornazione" e ai piani di trattamento *Focal Xio* per l'esecuzione del programma di cura personalizzato tridimensionale. Viene così stabilita, con estrema precisione, la dose da erogare al volume bersaglio e quella riferita agli organi "a rischio" circostanti che devono ricevere la dose minore possibile, valutabile tramite istogrammi dose-volume. Quando il piano di cura è stato elaborato, bisogna verificare la sua riproducibilità sul paziente: prima di iniziare il trattamento radiante, quindi, viene eseguita la "verifica portale" con un sistema di acquisizione digitale delle immagini (Elekta iView GT). Dopo la verifica del *set-up* inizia il trattamento radiante vero e proprio.

In alcuni casi è prevista l'associazione con la chemioterapia antitumorale somministrata contemporaneamente per sfruttarne l'effetto radiosensibilizzante (i cosiddetti trattamenti radio-chemio associati). La terapia radiante agisce esclusivamente sulla regione sede della patologia, e non sull'intero corpo, per cui sia gli effetti terapeutici che collaterali sono, nella maggior parte dei casi, localizzati alla sola regione trattata.

Durante il trattamento radioterapico vengono effettuate delle visite mediche di controllo per verificare la tollerabilità locale e generale della terapia radiante e, inoltre, vengono ripetute le verifiche portali (in media una volta alla settimana).

Si tenga presente che, una volta conclusa la sessione giornaliera di radioterapia (che dura in media circa 10 minuti), il paziente non è "radioattivo", e può quindi essere a contatto con chiunque senza che vi sia alcun rischio, compresi bambini e donne in stato di gravidanza.

Al termine della terapia viene rilasciata una lettera di fine trattamento con la descrizione della terapia effettuata e i dosaggi somministrati, da consegnare allo specialista oncologo di riferimento e al proprio medico curante, per la corretta prosecuzione dell'iter terapeutico.

La missione (im)possibile della casa di cura "Marco Polo"

Inaugurato a febbraio da S.E.R. Monsignor Brambilla il nuovo Reparto di Oncologia medica

di Enrico Rosati

*Direttore Sanitario, Casa di Cura privata "Marco Polo", Roma
Clinica monospecialistica oncologica accreditata con il SSN*

In un periodo storico in cui il *razionamento* della spesa sanitaria è sempre maggiore, a causa del primato nazionale di *deficit* economico che vanta il Lazio, Regione commissariata fin dal luglio 2008, il compito di offrire un'assistenza sanitaria qualitativamente migliore risulta un'impresa decisamente ardua ma che non deve essere ritenuta impossibile. È un debito morale nei confronti del paziente oncologico da parte di tutti coloro che in ambito sanitario, pubblico o privato che sia, profondamente impegno e risorse al fine di essere *utili*, se è vero come è vero quel che sosteneva Gandhi quando affermava che: *"nessun uomo è inutile se allevia il peso di qualcun altro"*.

In tale ottica, la Casa di Cura "Marco Polo" ha attuato negli ultimi anni, dall'acquisizione da parte del **Gruppo USI** nel 2004, un'importante opera di riqualificazione, tutt'ora in corso. In ordine di tempo, dopo la ristrutturazione dell'edificio esterno, dei locali della Radiodiagnostica, della Medicina Nucleare (con la realizzazione di una stanza di degenza "piombata" per l'effettuazione della terapia radiometabolica) e l'installazione di una moderna apparecchiatura per l'effettuazione di Radioterapia con Acceleratore lineare, l'ultimo intervento è rappresentato dalla consegna, lo scorso 1° febbraio, del nuovo **Reparto di Oncologia medica** (ubicato al 1° piano della clinica), un piccolo "gioiello" tra le pietre grezze di una Sanità spesso inefficiente ed inferiore alle aspettative del paziente.

Il nuovo reparto è costituito da nove stanze, di differente tipologia (singola, doppia, tripla), tutte climatizzate, con bagno interno e dotate dei principali *comfort* (televisore, predisposizione *computer*, telefono, etc.). Ciascun posto-letto è poi collegato ad un impianto per l'erogazione di ossigeno, costruito secondo le più moderne tecnologie soprattutto in termini di sicurezza. La scelta e l'abbinamento di colori caldi (giallo e azzurro "temperati") per il rivestimento delle pareti e dei pavimenti, è frutto di un attento studio per offrire ai pazienti un ambiente quanto più positivo e rassicurante.

Il reparto è convenzionato con il SSN per l'effettuazione di ricoveri ordinari per i pazienti oncologici che necessitano di trattamenti multidisciplinari ed integrati (chemioterapia, terapia di supporto, stadiazione neoplastica, radioterapia, psiconcologia...) e sono previste, inoltre, alcune camere di degenza private.

Lo scorso 4 febbraio, **S.E.R. Monsignor Armando Brambilla**, Vescovo Ausiliare della Diocesi di Roma e Vescovo incaricato per il Centro della Pastorale Sanitaria, delegato per l'assistenza religiosa negli Ospedali di Roma, ha portato il saluto del Papa e, durante la Santa Messa celebrata assieme a Padre Manuel nel nuovo piano di degenza, ha ricordato ai pazienti come l'unica *soluzione* all'*enigma* della sofferenza e della malattia sia proprio la Fede, impartendo poi il Sacramento dell'Unzione degli Infermi a tutti gli ammalati e la Sacra Benedizione. La cerimonia è stata particolarmente toccante e gradita, non solo ai pazienti, ma anche ai numerosi operatori sanitari presenti.

È iniziata, così, la nuova, ultima sfida della Casa di Cura "Marco Polo", unica clinica monospecialistica in ambito oncologico del Lazio, che rappresenta, senza dubbio, una *piccola* realtà sanitaria (sebbene siano solo poco più di una decina le strutture ospedaliere della Regione, quasi tutte comprese nella tipologia di Policlinici Universitari, Aziende Ospedaliere ed IRCCS che, analogamente alla Casa di Cura "Marco Polo", erogano oltre mille ricoveri oncologici annui...), ma che trova proprio in questo "fattore" la sua forza più *grande*: le dimensioni *umane*, non *dispersive* offrono al paziente un contatto più diretto con tutto il personale creando, in tal modo, un clima più caloroso, quasi familiare, a fronte di cure e di terapie, comunque, all'avanguardia nel campo dell'oncologia medica e della radioterapia, nel rigoroso rispetto dell'*Evidence Based Medicine*, dei protocolli internazionali maggiormente validati e dei periodici controlli di qualità (la Casa di Cura è, da diversi anni, certificata per la Qualità).

È sicuramente un impegno forte garantire costantemente e tentare di migliorare questi *standard*, sotto ogni profilo e specie in questo delicato momento storico, ma le strade della concretezza e dell'umanità sono le sole percorribili se si intende davvero perseguire un'assistenza sanitaria di Qualità, intervenendo soprattutto sugli sprechi al fine di non negare al paziente (e ai suoi familiari) gli *elementi* davvero importanti per affrontare la battaglia più difficile!



Foto 1 – S.E.R. Monsignor Brambilla celebra la Santa Messa nel nuovo Reparto di Oncologia medica della Casa di Cura "Marco Polo" (Roma, 4 febbraio 2010).



Foto 2 – Un altro momento della Celebrazione della Santa Messa.



Foto 3 – (Da destra verso sinistra) Padre Manuel, la Dr.ssa Francesca Barbati (Gruppo USI), S.E.R. Monsignor Armando Brambilla e il Direttore Sanitario della Casa di Cura "Marco Polo", Dr. Enrico Rosati, al termine della Celebrazione della Santa Messa nel nuovo reparto di Oncologia medica (Roma, 4 febbraio 2010).