



oncologia in rete

GIORNALE DI FORMAZIONE E INFORMAZIONE
DELLA RETE ONCOLOGICA
DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA

Dicembre 2017 n. 29

anno 11

Il migliore attacco è la difesa

I successi dell'immunoterapia e le sue sfide
nella pratica clinica e nell'esperienza
della Rete Oncologica piemontese



EDITORIALE

2 UN ATTACCO SU PIÙ FRONTI

CONTROEDITORIALE

6 OMBRE DA RISCHIARARE

GRUPPO DI STUDIO

10 DISCUSSIONI A FIN

DI BENE

14

TENERSI AL PASSO CON I TEMPI

18

PREVISIONI DI

CAMBIAMENTO

ATTIVITÀ DI RETE

21

FRAGILITÀ DA PROTEGGERE

ASSOCIAZIONE PAZIENTI

24

VITE DA ILLUMINARE

Un attacco su più fronti

La sfida attuale dell'immunoterapia è potenziare il proprio armamentario terapeutico, affiancando ai farmaci che sbloccano il "freno" della risposta immunitaria nuove molecole capaci di "accelerare" le difese o di superare la resistenza tumorale

Michele Maio

*Immunoterapia Oncologica
Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena*

Quando si è cominciato a parlare estesamente di immunoterapia sui mass media le parole più frequentemente usate sono state "arma segreta" e "speranza". E i quesiti che si sono sollevati sono stati: il sistema immunitario è davvero un "Superorganismo", ossia il più complesso ed efficiente apparato di difesa che la natura abbia creato? Possiamo davvero rivedere il concetto di "guerra" al can-

cro? Il problema, fin dagli anni settanta, è stato scoprirne tutte le potenzialità, capire come attivarle e imparare a usarle in modo da riuscire a imbrigliare o disinnescare il cancro da dentro, senza "com-batterlo" dall'esterno.

Come ho raccontato nel libro *Il corpo anti-cancro*, grazie a tanti "pazienti zero" e a molta cocciutissima ricerca si

è riusciti a dimostrare che è possibile - seppure non sempre - riattivare il sistema immunitario per consentire all'organismo di "guarire" o comunque di ottenere una remissione duratura e con minori effetti collaterali.

Gli outcome positivi ottenuti dagli inibitori del checkpoint immunitario, dai vaccini e dalle altre terapie immunologiche in via di sperimentazione in numerose patologie - melanoma, carcinoma renale, tumori polmonari e della vescica, nonché linfomi e leucemie - sono sotto gli occhi di tutti. Tali traguardi non devono però nascondere la necessità di chiarire perché l'immunoterapia funziona in alcuni casi e non in altri.

Dati interessanti vengono dal Congresso ASCO del giugno scorso. Finora l'immunoncologia è andata in una direzione: togliere il "freno" con cui il tumore blocca la risposta del sistema immunitario. Il presente e il futuro mirano a premere sull'"acceleratore" del sistema immune per potenziare ancora di più la risposta contro la malattia.

I risultati che abbiamo ottenuto sinora attraverso lo sblocco del freno - costituito dai recettori CTLA-4 e PD-1 - sono stati importanti: considerando tutti i tumori, circa il 50% dei pazienti

risponde alla terapia e per molte neoplasie questi farmaci, utilizzati da soli o in combinazione, hanno profondamente modificato lo standard di cura.

Molecole come ipilimumab (anti-CTLA-4) e nivolumab (anti-PD-1) hanno dimostrato non solo di allungare la sopravvivenza, ma anche di migliorare la qualità di vita dei pazienti.



Ipilimumab è stata la prima molecola immunoncologica approvata nel melanoma avanzato. Nivolumab è disponibile in Italia per il trattamento del melanoma e dei tumori del polmone e del rene. E si stanno delineando risultati importanti anche nelle neoplasie ginecologiche, come dimostrato dallo studio Checkmate-358 presentato al Congresso ASCO 2017.

Ora la sfida è capire perché metà dei pazienti non risponde ai trattamenti immunologici attualmente a disposizione. Vogliamo cioè comprendere meglio le caratteristiche del tumore che in alcuni casi rendono inefficaci queste armi.

Finora abbiamo visto solo la punta dell'iceberg dell'immunoncologia, oggi si stanno definendo nuove strade. Per esempio al Congresso ASCO sono stati presentati uno studio sulla combinazione di nivolumab con una molecola immunoncologica che agisce sul recettore GITR e un altro sulla combinazione con un agente anti-CD27, entrambi condotti in pazienti con tumori solidi avanzati. Le due combinazioni utilizzano una nuova categoria di anticorpi immunomodulanti che hanno la capacità di attivare direttamente il sistema immunitario: non tolgono il freno, ma premono sull'accele-

ratore. In questi studi l'associazione con nivolumab ha permesso di agire in entrambe le direzioni e i buoni risultati ottenuti sono promettenti, soprattutto per quei pazienti che finora non hanno risposto alle terapie.

In 2-3 anni probabilmente avremo a disposizione ulteriori nuove strategie di cura da usare in modo trasversale in moltissimi tumori.

A questo proposito l'Italia ha svolto e sta svolgendo un ruolo fondamentale. Nel nostro Paese sono infatti attivi numerosi gruppi cooperativi dotati di una forte capacità di ricerca clinica e preclinica; quest'ultima in particolare potrà aiutare a capire perché non tutti i pazienti rispondono al trattamento immunoncologico.

Le nuove strategie dell'immunoterapia puntano da un lato a potenziare in modo diretto la risposta immunitaria, dall'altro a superare i meccanismi di resistenza del microambiente tumorale

Alle ricerche concentrate sulle nuove armi che premono con forza sull'acceleratore del sistema immunitario si accompagna una seconda tendenza delle sperimentazioni che mira a scoprire i meccanismi di resistenza che si sviluppano nel microambiente tumorale. Non solo le cellule malate, ma anche citochine, sostanze solubili e cellule del sistema immunitario possono rendere il microambiente tumorale inattaccabile o resistente. È quindi fondamentale creare le condizioni perché il microambiente "apra la porta" alla risposta immunitaria.

Al congresso di Chicago è stato presentato uno studio molto interessante sulla combinazione di nivolumab con epacadostat, molecola che agisce direttamente all'interno del microambiente tumorale. Uno dei meccanismi noti di resistenza è rappresentato dall'enzima IDO, prodotto all'interno delle masse tumorali dalle cellule malate e dai linfociti. Epacadostat è in grado di neutralizzare questo enzima che blocca l'attività del sistema immunitario. Nella strategia

Uno studio presentato all'ASCO ha dimostrato l'efficacia della combinazione di nivolumab e di epacadostat, che hanno agito sinergicamente combattendo il tumore sia dall'esterno sia dall'interno

delineata in questo studio da un lato, grazie a nivolumab, si è attivata la risposta immunitaria togliendole il freno, dall'altro con epacadostat si è agito direttamente dentro il tumore eliminando l'enzima IDO e facendo sì che il microambiente tumorale risultasse meno resistente alla terapia.

Alla luce di questi risultati è possibile ipotizzare che l'immunoterapia ci riserverà ancora grandi sorprese e in tempi molto ristretti.

Ombre da rischiare

Selezione del paziente, tollerabilità e sostenibilità economica sono i nodi ancora da sciogliere affinché i farmaci immunoterapici possano diventare una vera opportunità terapeutica a lungo termine per le neoplasie solide avanzate

Massimo Di Maio

*Oncologia Medica
AO Ordine Mauriziano, Torino*

I risultati ottenuti negli ultimi anni con i farmaci immunoterapici di nuova generazione, in numerose neoplasie solide, hanno rappresentato senza dubbio un importante progresso, consentendo di introdurre nella pratica clinica trattamenti associati a un significativo beneficio rispetto ai precedenti standard terapeutici. Detto questo, considerata l'enfasi con la quale quotidianamente

gli addetti ai lavori e anche il pubblico non tecnico ricevono informazioni circa i benefici associati all'impiego dell'immunoterapia, è importante sottolineare come tale strategia terapeutica, a fronte di molte e rilevanti "luci", non sia esente da qualche "ombra". Un primo aspetto che l'oncologo ha il dovere di sottolineare al momento della condivisione della proposta terapeutica con il paziente è

che attualmente non sono disponibili fattori predittivi in grado di selezionare in maniera ottimale i casi che trarranno beneficio dal trattamento. In linea di principio un fattore predittivo positivo ottimale consentirebbe di "garantire" l'attività e l'efficacia del trattamento a pressoché tutti i pazienti selezionati, mentre un fattore predittivo negativo ottimale consentirebbe di escludere dalla terapia i casi che non ne avrebbero alcun beneficio, con ovvi risparmi in termini di tossicità e di costi.

A oggi però, nella maggior parte degli scenari clinici nei quali questi farmaci hanno dimostrato efficacia, tale selezione non è possibile. A fronte della proporzione di pazienti che trarranno un rilevante beneficio dal trattamento - spesso associato a un durevole controllo di malattia anche a lungo termine - non bisogna dimenticare l'altra parte di pazienti che andrà incontro - a volte rapidamente - a progressione di malattia. Naturalmente l'auspicio è che la ricerca da una parte possa ottimizzare la selezione dei pazienti e dall'altra sia in grado di identificare strategie terapeutiche - per esempio, combinazioni di farmaci immunoterapici tra loro o con altri tipi di trattamento - capaci di contrastare la resistenza tumorale. Le terapie di com-

Un aspetto dell'immunoterapia che va sicuramente ottimizzato riguarda la selezione dei pazienti, non esistendo a tutt'oggi fattori predittivi consolidati che consentano di identificare chi beneficerà maggiormente del trattamento

binazione peraltro possono comportare un significativo incremento dell'incidenza di eventi avversi.

La buona tollerabilità è un "cavallo di battaglia" dell'immunoterapia quando tali farmaci sono impiegati come agenti singoli. Valga come esempio l'impiego degli immune checkpoint inhibitors nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab che, quando sperimentati come trattamento di seconda linea nei pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule, hanno evidenziato un profilo di tollerabilità nettamente migliore - anche se qualitativamente diverso - rispetto a docetaxel, accompagnato a un significativo beneficio in termini di qualità di vita. Quando somministrati in combinazione, invece, gli immunoterapici possono es-

sere associati a un rischio di eventi avversi tutt'altro che trascurabile. Anche la tossicità della combinazione di immunoterapia e chemioterapia, attualmente in sperimentazione in varie indicazioni, potrebbe dimostrare un incremento dell'efficacia rispetto alla chemioterapia da sola, a prezzo però di una tossicità sicuramente aumentata (e non più ridotta come nell'uso in alternativa).

Se la tossicità rappresenta un elemento da tenere sempre in debita considerazione nell'informazione e nelle decisioni terapeutiche riguardanti il singolo paziente, l'altra ombra - che invece riguarda il sistema nel suo complesso e non il singolo paziente - è quella che negli ultimi anni è stata più volte definita *financial toxicity*, con le serie implicazioni del prezzo dei nuovi farmaci in termini di sostenibilità e accessibilità ai trattamenti. Molti degli studi clinici che nelle varie neoplasie solide hanno dimostrato l'efficacia dei nuovi farmaci immunoterapici rispetto al precedente standard hanno documentato una dimensione del beneficio di indubbia rilevanza clinica; tale beneficio si traduce in un *number needed to treat* spesso molto favorevole rispetto a molti trattamenti già comunemente impiegati in oncologia. D'altra parte la numerosità

La scelta di intraprendere un trattamento immunoterapico dovrebbe tenere conto, oltre che della questione individuale delle tossicità correlate, anche di una valutazione più globale relativa alla sostenibilità e all'accessibilità della terapia

dei pazienti candidati al trattamento - visti i risultati già ottenuti e quelli che sono probabilmente attesi nel prossimo futuro in molti tumori, alcuni dei quali epidemiologicamente molto frequenti -, unita all'imperfezione della nostra capacità di selezione dei pazienti, fa sì che l'impatto economico dell'impiego di tali farmaci sia senza dubbio una "minaccia" per il sistema.

Al congresso ESMO di Copenhagen del 2016, in una sessione interamente dedicata ai temi alla sostenibilità, Richard Sullivan sottolineava che nei sistemi deboli dal punto di vista economico i progressi della scienza, vale a dire i risultati positivi delle sperimentazioni

cliniche, rischiano di rappresentare una minaccia invece che un beneficio. Questa affermazione, ovviamente provocatoria, deve far riflettere l'intera comunità oncologica - anzi l'intera società - sulla necessità di confrontarsi per identificare soluzioni che possano garantire l'accessibilità ai trattamenti innovativi dei pazienti che ne possono beneficiare. L'allarme non è limitato a una singola realtà geografica o sanitaria ma è di portata globale, se già in occasione della sessione plenaria del congresso ASCO del 2015 Leonard Saltz, chiamato a presentare i risultati ottenuti con la combinazione di farmaci immunoterapici nel trattamento dei pazienti con melanoma, definiva il trattamento "non sostenibile", commentando lapidario: «Questi farmaci costano troppo».

Chi scrive è convinto della rilevanza dei risultati clinici ottenuti con l'immunoterapia, che consentono di offrire oggi un'opportunità terapeutica in alcuni casi

impensabile fino a pochi anni fa - come nel melanoma - e di prospettare a pazienti affetti da vari tipi di neoplasie avanzate una possibilità di controllo di malattia a lungo termine assolutamente poco realistica con i precedenti trattamenti standard. Proprio per questo è fondamentale che le autorità regolatorie, le aziende farmaceutiche, i politici, i clinici e i pazienti si confrontino su come conciliare l'accessibilità con la sostenibilità. La politica non dovrebbe dimenticare che, per molte delle patologie nelle quali l'immunoterapia sta dimostrando importanti risultati - come nel trattamento della malattia avanzata -, esistono fattori di rischio ben noti, che consentirebbero di mettere in atto efficaci strategie di prevenzione primaria. Quest'ultima, ovviamente, non offre una soluzione immediata al problema della sostenibilità, ma rappresenta un doveroso investimento per i prossimi decenni. Le terapie farmacologiche non sono infatti che un aspetto, rilevante ma non esclusivo, della lotta contro il cancro.



Discussioni a fin di bene

L'introduzione dei farmaci immunoterapici ha stimolato ampie discussioni all'interno del GDS delle patologie polmonari. Tra gli argomenti più dibattuti spiccano i criteri di candidabilità, la durata della terapia e l'impiego in linee di trattamento più precoci

Intervista a **Lucio Buffoni*** e **Roberta Buosi[§]**

*Oncologia, AOU San Luigi
Orbassano

[§]SOC Oncologia, Ospedale Santo Spirito
Casale Monferrato

Che impatto ha avuto, nella vostra esperienza, l'introduzione dell'immunoterapia nel trattamento del tumore polmonare? Ci sono stati, o ci sono ancora, argomenti di discussione in merito?

L'introduzione dell'immunoterapia nella pratica clinica, e nello specifico nel trattamento del tumore polmonare, ha

sicuramente rappresentato un'importantissima acquisizione clinica. L'immunoterapia offre infatti una nuova opportunità terapeutica per i pazienti affetti da questa neoplasia, indipendentemente dall'istotipo - sono stati infatti descritti miglioramenti in risposta e sopravvivenza nell'istologia sia squamosa sia non-squamosa - e soprattutto per quei soggetti cosiddetti wild type, che

non presentano cioè a livello delle cellule tumorali mutazioni geniche o molecolari per le quali esistono farmaci specifici e che rappresentano ancora l'80% di tutta la popolazione candidata a un trattamento.

Il GDS del polmone si è occupato dell'argomento in varie occasioni e in particolare ha dedicato una giornata alla discussione di questioni pratiche relative all'introduzione dell'immunoterapia nella clinica. Nello specifico si sono discussi i criteri clinici di candidabilità di un paziente al trattamento immunoterapico - per esempio, controindicazioni quali patologie reumatologiche, autoimmuni e infettive attive e caratteristiche di malattia come la risposta al trattamento chemioterapico di prima linea - la valutazione dello status di PDL-1 e le tossicità classe-correlate.

Sicuramente alcuni temi non affrontati negli studi clinici lasciano spazio ad ampi dibattiti. Per esempio i criteri oggettivi su cui basare la selezione dei pazienti (PDL-1 non sembra essere il marcatore ideale per predire la risposta a questi farmaci), la durata della terapia (è necessario estenderla fino a progressione o è possibile accorciare i tempi di trattamento senza inficiare i benefici in sopravvivenza?), l'associazione con altri farmaci (biologici, antiangiogenici,

Gli argomenti su cui ci interroghiamo maggiormente quando siamo di fronte all'opzione immunoterapica sono quelli che ancora necessitano di delucidazioni, come i criteri di candidabilità del paziente e la durata della terapia

chemioterapici, etc) allo scopo di migliorare i risultati e infine la possibilità di impiegare l'immunoterapia in linee terapeutiche più precoci (adiuvante o neoadiuvante).

Cosa è cambiato nella vostra gestione dei pazienti e nella loro selezione? E nel modo di adattare le terapie di supporto nell'ambito della simultaneous care data la tendenza a ridurre l'uso degli steroidi?

La trasposizione dei dati dai trials clinici alla pratica quotidiana rappresenta una questione rilevante in oncologia e l'immunoterapia non ne è esente. Sappiamo come i criteri di inclusione degli studi siano decisamente restrittivi, andando



a individuare una popolazione molto selezionata e quindi non sempre corrispondente a quella ambulatoriale della pratica di tutti i giorni. Le evidenze presentate ai congressi nazionali e internazionali relativi ai dati Expanded Access di popolazioni speciali - metastasi encefaliche, pazienti anziani, linee avanzate di malattia, etc - hanno chiaramente dimostrato come l'immunoterapia rappresenti un trattamento i cui margini di prescrivibilità possono essere ampliati nel prossimo futuro. Non solo in termini di attività, ma anche dal punto di vista della safety vi sono dati consistenti circa la buona tollerabilità del trattamento anche in soggetti anziani o pretrattati. È infatti sulla base di una clinica molto attenta ed esperta che l'oncologo ha oggi la capacità di selezionare quel tipo di paziente e di malattia che può giovare maggiormente di un trattamento immunoterapico anziché della tradizionale chemioterapia. Così come è sempre grazie alla clinica che siamo in grado di capire se, nel sospetto di una progressione di malattia, il paziente stia invece sperimentando una pseudoprogressione avendo però ottenuto un beneficio clinico.

Nell'individuazione e nella gestione delle tossicità è di nuovo la clinica che la fa

Riteniamo che una clinica attenta, oltre che condivisa all'interno di team multidisciplinari, sia il requisito irrinunciabile per una valutazione accurata dell'efficacia del trattamento e per una gestione ottimale del paziente

da padrona nel riconoscimento precoce e nel managing adeguato degli eventi avversi, così da poter permettere un trattamento prolungato e sicuro del paziente. A questo proposito, a causa del loro meccanismo d'azione gli immunocheckpoint-inibitori causano eventi avversi immunorelati (irAE), che sono del tutto differenti da quelli abitualmente sperimentati dalla chemioterapia. Il pronto e precoce riconoscimento di tali irAE permette di evitare complicanze gravi anche letali attraverso l'impostazione immediata di manovre correttive. Per tale motivo è necessario che il monitoraggio dei pazienti in terapia sia condotto con la collaborazione di più figure specialistiche attraverso la costituzione di team.

Qual è la vostra opinione sulla monografia inviata dalla Rete Oncologica? Quanto può essere di aiuto nella pratica clinica?

È indubbio che la monografia redatta dall'apposita commissione regionale e inviata dalla Rete Oncologica rappresenti un aiuto valido nella pratica clinica di tutti i giorni. In particolare la monografia costituisce una guida in quelle situazioni dove la casistica limitata porti a una prescrizione sporadica di tale trattamento.

Come già detto in precedenza, ritenia-

mo di dover insistere sul fatto che la clinica continua a rappresentare un elemento fondamentale di scelta che può aiutare l'oncologo nelle sue indicazioni. In taluni casi infatti l'esperienza insegna come, anche in presenza di tutte le condizioni predisponenti al trattamento immunoterapico, non sia questa l'opzione da prediligere. Così come al contrario, pur essendo presenti fattori apparentemente limitanti la sua prescrivibilità vuoi per questioni di safety vuoi per questioni di possibili controindicazioni cliniche, l'immunoterapia non vada esclusa in assoluto dal percorso terapeutico di quel paziente.



Tenersi al passo con i tempi

Per far fronte alla continua evoluzione dei farmaci immunoterapici il GDS del melanoma ha deciso di ispirarsi alle linee guida AIOM, impegnandosi al contempo a valutare periodicamente gli aspetti più controversi, come l'appropriatezza delle diverse combinazioni e il rapporto costo/beneficio

Intervista a **Marcella Ocelli*** e **Pietro Quaglino[§]**

**Oncologia Medica*

ASO S. Croce e Carlo, Cuneo

§Dermatologia Universitaria

AOU Città della Salute e Della Scienza, Torino

Che impatto ha avuto, nella vostra esperienza, l'introduzione dell'immunoterapia nel trattamento del melanoma? Ci sono stati, o ci sono ancora, argomenti di discussione in merito?

Nel melanoma avanzato l'utilizzo della terapia a target molecolare - inibitori di Braf e Mek - e dell'immunoterapia, in

particolare dall'avvento dei farmaci anti-PD1, ha cambiato la prospettiva di cura di questa patologia. Conseguentemente, fin dall'avvio dei primi farmaci innovativi, è stato redatto un documento della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta che supportasse i clinici nella scelta della terapia. Oggi tale documento risulta ampiamente superato. La velocità dei cambiamenti sottesa dalle numero-

se pubblicazioni scientifiche e la conseguente immissione in commercio di nuovi farmaci attivi sulla patologia rendono difficile la stesura di un nuovo documento, che correrebbe a sua volta il rischio di risultare datato in breve tempo. Il nostro GDS ha pertanto deciso di attenersi alle indicazioni poste nella Linea Guida per il Trattamento del Melanoma redatta dall'AIOM, rinnovata annualmente dal comitato preposto. Rimangono senza ogni dubbio innumerevoli argomenti di discussione, dettati dalle importanti somiglianze all'interno della stessa categoria di farmaci. Nessuno studio ha mai confrontato direttamente le combinazioni della terapia target oppure gli inibitori di immunocheckpoint. Laddove il profilo di tossicità sia anche solo minimamente diverso tra farmaci dello stesso gruppo, potremmo valutare questo aspetto nella nostra indicazione. L'elevato costo dei nuovi farmaci e le regole dettate da AIFA ci impongono un'attenta valutazione di tutti gli aspetti, con l'obiettivo di garantire la sostenibilità economica ed etica di tali trattamenti.

Cosa è cambiato nella vostra gestione dei pazienti e nella loro selezione? Adottate criteri di inclusione simili a quelli dei trials clinici oppure utilizzate criteri più ampi?

Gli studi clinici e la letteratura sono fondamenti irrinunciabili, necessari per definire le indicazioni di un determinato tipo di terapia. I criteri di inclusione e di esclusione dei trial clinici comportano il trattamento di un campione molto selezionato di pazienti, lontano da quella che è la reale tipologia di malati. Gli studi real life, che soprattutto per alcuni farmaci sono stati condotti su casistiche molto numerose, hanno permesso di ottenere dati decisamente più fruibili per la nostra pratica clinica.

Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione dello status mutazionale. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene Braf. Tale mutazione identifica quei pazienti che

In base ai dati degli studi clinici e real life, nonché alla nostra esperienza clinica, la metà circa dei pazienti affetti da melanoma metastatico in prima linea potrebbe essere eleggibile al trattamento immunoterapico



possono beneficiare del trattamento con gli inibitori di Braf in combinazione con inibitori di Mek o in monoterapia se controindicata l'associazione. La terapia combinata è da preferire nei soggetti con malattia sintomatica e/o con metastasi cerebrali attive, controindicazioni all'uso di immunoterapici (se per esempio ci sono malattie autoimmuni in atto) o a rischio di rapida progressione di malattia. Si stima che circa il 43% dei pazienti con melanoma in prima linea di terapia soddisfi i criteri sopra elencati. Il restante 57% potrebbe iniziare con l'immunoterapia.

Diversi panels concordano inoltre sul fatto che - a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità - nella scelta del trattamento di un anti-Braf + un anti-Mek (dabrafenib + trametinib o vemurafenib + cobimetinib) o di un anti-PDL1 (nivolumab o pembrolizumab) si debba tener conto anche del rapporto costo/opportunità.

Qual è la vostra opinione sulla monografia inviata dalla Rete Oncologica?

Le monografie sono sintesi di valutazione relative ai farmaci cobimetinib e trametinib, utilizzati in combinazione

con inibitori di Braf, rispettivamente vemurafenib e dabrafenib. Esse sono state elaborate dalla Commissione Terapeutica Oncologica, insediata nel settore Assistenza Farmaceutica Integrativa e Protesica dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte. Con questa documentazione il Dipartimento interaziendale interregionale della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta si pone l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva e di stimolare una valutazione critica da parte degli oncologi della Rete circa le caratteristiche realmente innovative di tali farmaci. La sintesi valutativa riguarda le evidenze scientifiche presenti in letteratura, in particolare quelle che hanno portato alla registrazione dei farmaci, le linee guida e le revisioni sistematiche esistenti, le considerazioni HTA (Health Technology Assessment) e di impatto economico, gli studi in corso, la segnalazione degli effetti collaterali prevedibili e le proposte per il loro monitoraggio, i costi del trattamento e la bibliografia.

Ciascuna monografia valuta sia l'aspetto innovativo sia quello economico delle due molecole. Per quanto concerne cobimetinib, la prima parte della monografia chiude con il suddetto «parere relativo all'introduzione: sulla base delle eviden-

ze attualmente disponibili e delle comparazioni indirette che evidenziano una maggiore tossicità della combinazione cobimetinib + vemurafenib rispetto alla combinazione trametinib + dabrafenib, a fronte di una equivalente efficacia, tenendo conto dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione valuta come proponibile l'utilizzo di cobimetinib associato a vemurafenib per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con melanoma metastatico avanzato con mutazione Braf V600, limitatamente ai casi nei quali l'uso della combinazione trametinib + dabrafenib è chiaramente controindicato e un trattamento con un anti-PD1 è considerato inappropriato». A conclusione della prima parte viene proposto dalla Rete Oncologica un monitoraggio dei pazienti sottoposti a terapia con vemurafenib e cobimetinib.

I prossimi incontri del nostro GDS hanno in agenda la discussione del contenuto delle due monografie sugli inibitori di Mek cobimetinib e trametinib redatte dalla Commissione Terapeutica Oncologica della Regione Piemonte

La discussione dei contenuti delle due monografie da parte del GDS del melanoma sarà in agenda nei primi incontri del prossimo anno. Sarà interessante raccogliere il parere dei vari componenti del gruppo e riscontrare come ciascun centro prescrittore si regolerà sulle indicazioni date.



Previsioni di cambiamento

Alla luce dei traguardi ottenuti dall'immunoterapia nel carcinoma renale, il GDS dei tumori urologici si appresta nell'immediato futuro a rivedere le sue strategie terapeutiche in questo ambito, non solo in seconda linea e nel ccRCC, ma anche in prima linea e in tutte le istologie

Intervista a **Cinzia Ortega**

Oncologia Medica
ASL Cn2 Alba-Bra

Che impatto ha avuto, nella vostra esperienza, l'introduzione dell'immunoterapia nel trattamento delle patologie urologiche? Ci sono stati, o ci sono ancora, argomenti di discussione in merito?

L'introduzione dell'immunoterapia nel trattamento del carcinoma renale avanzato ha determinato un aumento di so-

pravvivenza che non era stato precedentemente ottenuto con l'utilizzo di TKI e/o everolimus nel trattamento di seconda linea del ccRCC, a fronte di una minore tossicità sistemica, con conseguente miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Il recente aggiornamento dei dati a tre anni dello studio Checkmate 025 - studio registrativo di nivolumab vs everolimus in

seconda/terza linea nel trattamento del mRCC - ha confermato il miglioramento di OS (25,8 vs 19,7 mesi) ottenuto con nivolumab, con sopravvivenza a tre anni del 39% vs il 30% e risposte obiettive del 26% vs il 5% per i pazienti trattati con nivolumab ed everolimus rispettivamente. Gli effetti collaterali dell'immunoterapia si sono dimostrati gestibili, con un minore impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti rispetto ai precedenti trattamenti di seconda linea quali TKI o inibitori di mTOR. Inoltre a un follow up più lungo non sono state messe in evidenza né nuove tossicità né un aumento in percentuale di quelle già rilevate all'inizio del trattamento.

Nel GDS delle patologie urologiche non è ancora stata fatta la revisione delle raccomandazioni per la terapia medica del carcinoma del rene alla luce dei dati recenti dell'immunoterapia in questo ambito clinico. Tale revisione è comunque prevista a breve, dato che l'inserimento nella pratica clinica dell'immunoterapia e i risultati ottenuti con tale trattamento, a fronte di costi importanti, hanno fatto sentire l'esigenza di ridiscutere e condividere le raccomandazioni per la terapia medica del ccRCC.

Quali cambiamenti prevedete nell'iter decisionale e nell'approccio terapeutico?

Il vantaggio in termini di OS si sta ottenendo anche in prima linea con l'associazione di nivolumab con ipilimumab, soprattutto per le categorie a rischio intermedio e a cattiva prognosi. Questi dati sosterranno un grande cambiamento decisionale per il trattamento dei pazienti con ccRCC. Inoltre i dati di attività dell'immunoterapia anche nei pazienti con non-clearRCC probabilmente estenderanno l'utilizzo di tale terapia in tutte le linee e in tutte le istologie.

Qual è la vostra opinione sulla monografia inviata dalla Rete Oncologica? Pensate, in base alle sue indicazioni, che nella vostra pratica clinica i criteri di selezione dei pazienti potranno essere modificati?

La Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ha messo a punto la monografia relativa all'utilizzo di nivolumab nel ccRCC. Tale monografia ricalca le indicazioni di AIFA - nivolumab è una possibile opzione per il trattamento del carcinoma renale avanzato o metastatico in pazienti pretrattati con farmaci antiangiogenici fino a quando non si osservi una progressione della malattia o il farmaco non sia più tollerato dal paziente - e suggerisce la selezione dei pazienti secondo i criteri utilizzati nello studio registrativo.

Fragilità da proteggere

Non avendo a oggi a disposizione fattori predittivi che possano indirizzare le nostre scelte terapeutiche - abbiamo infatti a disposizione almeno quattro seconde linee di trattamento - nella pratica clinica scegliamo il trattamento in ogni singolo paziente valutando diversi fattori quali PS, età, tossicità dei precedenti farmaci utilizzati, patologie collaterali, obiettivi del trattamento e preferenza del paziente. Sempre più importanza viene infatti data alla qualità di vita in relazione all'ottenimento di un aumento di sopravvivenza globale. Lo dimostra il fatto che, grazie al non peggioramento della qualità di vita durante il trattamento di seconda linea (risultato ottenuto con l'utilizzo dei farmaci antiangiogenici), si assiste oggi a un progressivo miglioramento della qualità di vita durante il trattamento con im-

munoterapia. Questo risultato potrebbe farci propendere per un più largo utilizzo di nivolumab rispetto ad altri TKI utilizzabili in seconda/terza linea, quali ad esempio cabozantinib ed axitinib.

Nel trattamento avanzato del tumore renale metastatico, sulla base sia delle indicazioni della monografia inviata dalla Rete Oncologica sia dell'esperienza della pratica clinica, riteniamo possibile un uso più ampio di nivolumab

Un sostegno ad ampio raggio per le famiglie fragili che vivono l'esperienza del tumore e un corso di cucina dedicato ai bambini per imparare, giocando, le regole dell'alimentazione corretta: due progetti della Rete di aiuto e di prevenzione a favore del paziente

Marcella Ocelli

*Oncologia Medica
ASO S. Croce e Carlo
Cuneo*

Progetto Protezione Famiglie Fragili

Nel 2017 il Dipartimento Interaziendale Interregionale Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta ha proposto alle aziende sanitarie il nuovo modello organizzativo del Progetto Protezione Famiglie Fragili (PPFF). L'obiettivo è costruire una rete di supporti assistenziali,

psicologici e sociali mirati al sostegno delle famiglie fragili che affrontano l'esperienza della malattia tumorale di un loro componente (*Tabella 1*). In questo modo il paziente può seguire correttamente le indicazioni terapeutiche previste dal proprio percorso, senza gravi destabilizzazioni nel soggetto fragile e nei delicati equilibri familiari. Le aziende della Rete che non hanno

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DELLA FAMIGLIA FRAGILE

- ◆ **minori**
- ◆ **adolescenti o giovani adulti in difficoltà per la presenza della malattia**
- ◆ **disabili**
- ◆ **soggetti con disagio psichico**
- ◆ **soggetti alcolisti e/o tossicodipendenti**
- ◆ **fragilità/assenza di caregiver in nuclei ristretti e isolati**
- ◆ **recente esperienza gravemente traumatica**
- ◆ **difficoltà all'integrazione sociale, linguistica e culturale**
- ◆ **problemi economici indotti dalla malattia con gravi ripercussioni sulla vita familiare e sulle possibilità di cura**

ancora aderito al progetto e che intendano avviarlo, dopo un necessario incontro formativo sul progetto, devono segnalare alla direzione generale della propria azienda - tramite i direttori delle strutture complesse, il responsabile CAS e i responsabili GIC in cui si intende attivare/proseguire il PPF - la volontà di attivazione del PPF e la disponibilità ad accettarne le regole.

Se la direzione aziendale concorda con tale segnalazione, essa richiede alla Direzione del Dipartimento Funzionale Interaziendale Interregionale Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta di attivare e/o proseguire il PPF nelle strutture aziendali che hanno espresso il loro interesse.

Successivamente la direzione aziendale nomina un gruppo, non superiore a 7 persone, che ha il compito di concordare con il nucleo direttivo del PPF il cronoprogramma delle azioni previste e un delegato a rappresentare l'azienda nel gruppo centrale di programmazione del PPF.

All'interno dell'azienda è necessario:

- formare tutto il personale aziendale coinvolto nel progetto
- individuare le associazioni di volonta-

riato e le fondazioni convenzionate con l'azienda disposte ad aprire un capitolo di spesa specifico per il progetto e a provvedere ai relativi incarichi degli operatori necessari per l'attuazione dello stesso

- individuare risorse aziendali (organizzative, personale, struttura) disponibili per attuare gli interventi previsti
- organizzare una riunione allargata di presentazione del progetto alla rete locale dei soggetti coinvolti (consorzi socioassistenziali, comunità locali, responsabili dei servizi territoriali, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, mondo dell'associazionismo), anche per la promozione della raccolta fondi.

Prevenzione in cucina

Nel 2017 l'Associazione Mimosa ha organizzato il corso *Cucinando si impara, il corso di cucina per bambini della scuola primaria e le loro mamme*, che si

è tenuto nel Centro Don Luciano Lilla a Santa Cristina di Borgomanero.

Il corso si è posto l'obiettivo di insegnare ai bambini - attraverso il gioco e il coinvolgimento diretto nella preparazione del cibo - le buone regole per una sana alimentazione e l'importanza di quest'ultima nella salvaguardia della salute.

Il progetto è stato seguito dalla dietista Anna Maria Canton, diretto dallo Chef Stefano Mercandino e condotto dai membri dell'Associazione Mimosa.

L'Associazione Mimosa Amici del Day Hospital Oncologico di Borgomanero è stata fondata nel 2004 con l'obiettivo di promuovere la prevenzione in ambito oncologico, sostenere i pazienti e le loro famiglie nel percorso di malattia e cura, promuovere la formazione del personale infermieristico e medico al fine di migliorare la gestione del paziente oncologico e migliorare gli ambienti di cura attraverso una costante umanizzazione della struttura.

Vite da illuminare

Attiva sul territorio da ormai vent'anni, l'associazione Luce per la Vita fornisce assistenza domiciliare ai malati oncologici in fase avanzata, promuovendo le cure palliative e offrendo a operatori e volontari percorsi di formazione dedicati al fine vita

Eugenia Malinverni

*Presidente Associazione
Luce per la Vita Onlus*

L'Associazione Luce per la Vita (LPV) nacque 20 anni fa con l'intento di promuovere le cure palliative, favorire l'assistenza domiciliare, sollevare dalla sofferenza della malattia in fase avanzata e soprattutto - nel 1997 come nel 2017 - parlare della morte e della perdita con maggiore naturalezza. A fondare LPV furono medici, infermieri e psicologi, persone sensibili a ciò che incontravano nel loro percor-

so di cura e cittadini che avevano vissuto in prima persona la malattia avanzata di un loro caro e si erano trovati nella difficoltà di non sapere a chi rivolgersi o totalmente senza supporto. In quegli anni le cure palliative iniziavano a svilupparsi attraverso il non profit in tutte le zone d'Italia, in particolare a Milano con la Fondazione Floriani, a Roma con Antea e a Torino con la Fondazione FARO.

Proprio al terzo settore si deve un impulso particolarmente sentito per lo sviluppo delle cure palliative, sebbene la Regione Piemonte abbia da sempre percorso i tempi dal punto di vista normativo. Infatti nel 1997 venne costituita la prima commissione tecnico-consultiva per le cure palliative; l'anno successivo furono pubblicate le prime linee guida regionali e nel 2000 fu definito il programma regionale di cure palliative, con l'apertura dei primi Hospice; nel 2002 vennero redatte le nuove linee guida, aggiornate poi nel 2004, per arrivare al 2010 con il recepimento della Legge 38. Negli ultimi anni è stato recepito il Documento di Intesa Stato-Regioni del 2012 e nel 2014 è stata formalizzata la Rete Regionale di Cure Palliative e Terapia del Dolore per il paziente pediatrico.

LPV si è posizionata in questo scenario offrendo cure palliative sul territorio dell'attuale ASLTO3, avviando - ancora prima di siglare la convenzione del 2002 - una faticosa e costruttiva collaborazione con gli operatori già presenti nei distretti, condividendo obiettivi e strategie di cura all'interno di momenti di incontro e di formazione comune. Dal dicembre 2011 nell'AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano LPV gestisce l'Hospice Anemos, che offre 8 posti letto dedica-

In linea con le normative della Regione Piemonte in tema di cure palliative l'associazione LPV ha avviato una collaborazione costruttiva con le strutture del territorio, condividendone obiettivi e strategie di cura

ti, un team di lavoro dell'associazione e la collaborazione di Erica Sguazzotti del servizio di Psicologia per garantire la continuità assistenziale e di Marcello Tucci dell'Oncologia come referente organizzativo da parte dell'azienda. Sul territorio di tutta la provincia di Torino LPV ha siglato un protocollo d'intesa per offrire cure palliative pediatriche a domicilio senza alcun riconoscimento economico - grazie a fondi dedicati a questa particolare tipologia di piccoli pazienti - con personale formato e dedicato all'area pediatrica come previsto dalla normativa.

Attualmente LPV è capofila di un'Associazione Temporanea di Impresa con la Fondazione FARO per seguire 40 malati in cure palliative specialistiche in linea

sul territorio dell'ASLTO3 e 10 malati in cure palliative di base che necessitano di una minore complessità assistenziale (in base alla valutazione congiunta del medico di famiglia, che resta il riferimento della cura, e degli infermieri delle cure domiciliari). Sono inoltre previste consulenze di terapie simultanee per avviare il percorso di cure palliative quando la condizione clinica è dubbia (con prognosi superiore ai 120 giorni previsti dalla delibera regionale) o quando la sintomatologia della malattia o causata dai trattamenti a essa correlati è particolarmente disturbante ed è necessario supportare il malato e la famiglia.

Assistere a casa un malato alla fine della vita significa discutere insieme alla persona malata dove e come vuole essere assistita, valutando insieme se la propria casa sia il luogo adatto: molto spesso lo è, perché permette di rimanere nel proprio ambiente, di mantenere le proprie abitudini e comodità e di utilizzare gli spazi con un minimo adattamento per il massimo comfort della persona malata. Quello che può intimorire il familiare è l'idea di non essere capace a fornire l'assistenza adeguata o di dover affrontare la morte, un evento misterioso più grande di noi. Il compito degli operatori delle équipe di

cure palliative è insegnare al caregiver piccoli interventi di cura e supportarlo a stare accanto al malato ed essere di aiuto nei gesti delicati di ogni giorno. Grazie a questo supporto tanti pazienti riescono a restare a casa con lo spirito di vivere un'esperienza di vita profonda. Nel 2016 LPV ha assistito oltre 400 persone al proprio domicilio e 160 sono state accolte in hospice quando la condizione clinica, familiare e sociale lo richiedeva.

I primi malati seguiti a domicilio hanno aiutato l'organizzazione a comprendere quali fossero le necessità per poter essere realmente di aiuto alle famiglie. Ricordo la giovane D., che aveva acquistato alcune piante di aloe per preparare in casa la bevanda che confi-

Grazie al supporto dell'èquipe di cure palliative il malato può scegliere di rimanere nel proprio ambiente domestico anche nella fase terminale della malattia, mantenendo le migliori condizioni di benessere

dava la guarisse. Ci insegnò a comprendere il seme della speranza, così vicino all'illusione ma così diverso, che crebbe in qualcosa di realizzabile nell'ambiente domestico, insieme alla sua famiglia. Morì di tumore della mammella plurimetastatico accompagnata fino alla fine con estrema dolcezza dai suoi cari e dall'oscillazione degli origami appesi ovunque in casa, che instancabilmente preparava con l'idea di aver raggiunto un suo obiettivo nella giornata.

Abbiamo capito che occorre tempo per aver cura della relazione con le persone che si incontrano, per comprendere meglio alcuni meccanismi di difesa, per diventare esperti nel controllo dei sintomi, per acquisire esperienza e per rimanere capaci di stupirci davanti a ogni storia. Perché ogni persona ha la propria storia, pur avendo una malattia con il nome uguale a quella di qualcun altro.

LPV ha avviato così percorsi di formazione per i collaboratori, sostenuti dalla SIMPA (Scuola di Medicina Palliativa) e da Pallio Centro Studi. Attualmente LPV è socio fondatore di Anemos Curando S'Impara, un ente accreditato dalla Regione Piemonte come provider definitivo per la formazione ECM. Anemos Curando S'Impara si propone di trasferire le conoscenze acquisite attraverso l'esperien-

LPV ha avviato percorsi di formazione per i collaboratori al fine di trasferire le esperienze in cure palliative acquisite sul campo e di approfondire le tematiche legate alla relazione con il malato e alla spiritualità nella cura

za in cure palliative e di approfondire le tematiche legate alla relazione e alla spiritualità nella cura. Per questo motivo è attualmente l'unico ente in Italia ad aver aderito alla Spiritual Care Association, la prima organizzazione internazionale che mette in rete chi si occupa di assistenza spirituale, vale a dire assistenti spirituali, ministri di culto, medici, infermieri, assistenti sociali, volontari o altri. Il referente al nostro interno è l'assistente spirituale laico Filippo Laurenti.

Quando una persona è vicina al termine della propria esistenza può vivere diverse emozioni: tristezza, preoccupazione, ansia o agitazione, indecisione per le scelte da compiere, ma anche benevolenza, gratitudine e serenità. Non

è per tutti uguale e occorre prudenza per non immaginare che l'altro senta ciò che noi pensiamo "dovrebbe" sentire o potremmo sentire noi al suo posto. In questo lavoro le équipe di cure palliative sono orientate dalla formazione, dalla presenza degli psicologi e dalla supervisione, un'attività necessaria - quest'ultima - per ciò che la perdita e la sofferenza evocano a livello sia personale sia professionale.

Al momento i collaboratori di LPV sono circa 35, tra dipendenti e liberi professionisti di tutti i profili professionali previsti dalla normativa e necessari al funzionamento dell'organizzazione. Ciononostante una caratteristica che LPV ha voluto mantenere è quella di avere

al suo interno i volontari, persone che dedicano gratuitamente tempo e presenza a fianco delle persone malate o a favore di progetti e iniziative volti a promuovere la solidarietà e a diffondere la cultura delle cure palliative. Dopo un corso di 20 ore e dopo altrettante ore di inserimento curate dai volontari senior, un volontario diventa parte attiva dell'associazione e inizia il suo percorso, caratterizzato da una supervisione e formazione continua, in linea con quello dei professionisti.

LPV aderisce alla Società Italiana di Cure Palliative e alla Federazione Cure Palliative. Sul sito dell'Associazione si possono trovare interessanti iniziative per sostenere e diffondere le cure palliative www.luceperlavita.it

Oncologia in rete

Semestrale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

Autorizzazione del Tribunale di Milano n. 426 del 2 luglio 2007

Direttore responsabile e scientifico Oscar Alabiso

Comitato scientifico ed editoriale

Vittorio Fusco, Emanuela Negru, Marcella Occelli,
Rosella Spadi, Marcello Tucci, Giorgio Vellani

Coordinamento editoriale e redazionale

Aretré srl - via G. Fara 39 - 20124 Milano

Responsabile della redazione

Grazia Tubiello - g.tubiello@aretre.com



Editore Aretré srl - via G. Fara 39 - 20124 Milano

Tel: 02 22 199 780 www.aretre.com

© 2017 Aretré srl - Tutti i diritti sono riservati

Oncologia in rete

