Senato della Repubblica XVI LEGISLATURA

Giunte e Commissioni

RESOCONTO STENOGRAFICO n. 5

N.B. I resoconti stenografici delle sedute di ciascuna indagine conoscitiva seguono una numerazione indipendente.

12ª COMMISSIONE PERMANENTE (Igiene e sanità)

INDAGINE CONOSCITIVA SULLE MALATTIE AD ANDAMENTO DEGENERATIVO DI PARTICOLARE RILEVANZA SOCIALE, CON SPECIFICO RIGUARDO AL TUMORE ALLA MAMMELLA, ALLE MALATTIE REUMATICHE CRONICHE ED ALLA SINDROME HIV

170ª seduta: giovedì 20 maggio 2010

Presidenza del presidente TOMASSINI

IC 0791

TIPOGRAFIA DEL SENATO (170)

I N D I C E

Audizione di esperti

* PRESIDENTE . . . . . *Pag.* 3, 7, 14 e *passim*
* BIANCONI *(PdL)* 12
BIONDELLI *(PD)* 13
MUTI . . . . . *Pag.* 3, 7, 15
* *VIALE* 7, 15
* *ZURRIDA* 11, 16

N.B. L'asterisco accanto al nome riportato nell'indice della seduta indica che gli interventi sono stati rivisti dagli oratori.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Italia dei Valori: IdV; Il Popolo della Libertà: PdL; Lega Nord Padania: LNP; Partito Democratico: PD; Unione di Centro, SVP e Autonomie (Union Valdôtaine, MAIE, Io Sud, Movimento Repubblicani Europei): UDC-SVP-Aut:UV-MAIE-IS-MRE; Misto: Misto; Misto-Alleanza per l'Italia: Misto-ApI; Misto-MPA-Movimento per le Autonomie-Alleati per il Sud: Misto-MPA-AS.

Intervengono, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, la dottoressa Paola Muti, direttore scientifico dell'Istituto Regina Elena di Roma; il professor Beppe Viale, professore ordinario di anatomia patologica dell'università di Milano e direttore della divisione di anatomia patologica dell'Istituto Europeo di Oncologia, ed il professor Stefano Zurrida, aiuto del professor Veronesi, nonché coodirettore della divisione di senologia dell'Istituto Europeo di Oncologia.

I lavori hanno inizio alle ore 8,40.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione di esperti

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sulle malattie ad andamento degenerativo di particolare rilevanza sociale, con specifico riguardo al tumore alla mammella, alle malattie reumatiche croniche ed alla sindrome HIV, sospesa nella seduta del 6 maggio scorso.

Comunico che, ai sensi dell'articolo 33, comma 4, del Regolamento, è stata chiesta l'attivazione dell'impianto audiovisivo e che la Presidenza del Senato ha già preventivamente fatto conoscere il proprio assenso. Se non si fanno osservazioni, tale forma di pubblicità è dunque adottata per il prosieguo dei lavori.

È oggi prevista l'audizione di esperti. Sono presenti la dottoressa Paola Muti, direttore scientifico dell'Istituto Regina Elena di Roma; il professor Beppe Viale, professore ordinario di anatomia patologica dell'università di Milano e direttore della divisione di anatomia patologica dell'Istituto Europeo di Oncologia, ed il professor Stefano Zurrida, aiuto del professor Veronesi, nonché coodirettore della divisione di senologia dell'Istituto Europeo di Oncologia, che ringrazio per aver accettato l'invito della Commissione a partecipare all'incontro odierno.

Cedo subito la parola alla dottoressa Paola Muti.

MUTI. Signor Presidente, ringrazio per l'opportunità offertaci di presentare i dati che stiamo elaborando all'istituto Regina Elena in collaborazione con diverse istituzioni nazionali e internazionali a proposito delle nuove prospettive di prevenzione dei tumori.

Sappiamo che i due grandi *focus* della ricerca scientifica internazionale in questo momento sono la prevenzione e il genoma. Dal momento in cui il genoma umano è stato sequenziato per i ricercatori i meccanismi

molecolari all'origine dei tumori e del loro sviluppo sono diventati molto più chiari.

La conoscenza delle cause dei tumori ha un immediato riflesso sulle potenzialità della loro prevenzione: conoscendo le cause si possono prevenire. Sappiamo che la prevenzione è un'arma fondamentale nella lotta contro i tumori; essa però deve andare al di là delle raccomandazioni generiche di mangiare più frutta e verdura e meno carne ed assumere le caratteristiche di un vero e proprio intervento attivo per la salute di uomini, donne ed adolescenti.

Sappiamo che i tumori sono malattie governate molto dall'ambiente. Oggi vi ho portato l'esempio dei tumori al colon (in particolare per gli uomini) e dei tumori al seno perché sono molto vincolati alla realtà ambientale e geografica. Il grafico mostra l'incidenza dei tumori al colon nell'uomo nei confronti internazionali. Sono state confrontate diverse popolazioni in maniera standardizzata, in modo che esse fossero considerate al netto delle differenze di età e della numerosità. Questi dati sono prodotti *dall'International agency for research on cancer* di Lione e si riferiscono al periodo 2002-2003.

La più grande incidenza di tumori al colon si osserva nella popolazione maschile afro-americana, seguita dai caucasici, dagli olandesi, dagli svizzeri e dai danesi. In particolare volevo segnalare la Provincia di Ragusa. Come sapete, i registri tumori in Italia sono più di venti e si distribuiscono in tutto il territorio nazionale. La Provincia di Ragusa si staglia tra le popolazioni del mondo per il più basso indice di incidenza di tumori al colon e non solo. Se ripetessimo, infatti, la stessa analisi per quanto riguarda le donne osserveremmo la stessa cosa: per i tumori al seno notiamo che le grandi incidenze interessano soprattutto le donne caucasiche americane, francesi, olandesi e afro-americane, mentre la Provincia di Ragusa si trova ai minimi livelli di incidenza internazionali.

Questo vuol dire che i tumori ad alta frequenza nella popolazione hanno una tendenza di distribuzione che va dall'Occidente all'Oriente. Il primo è caratterizzato da un'alta incidenza, mentre in Oriente (Cina o India) si registra una bassa incidenza. In Europa l'alta incidenza è nel Nord e la bassa incidenza in Italia e soprattutto nei Paesi del bacino del Mediterraneo.

Non sappiamo ancora bene perché questo avviene. Abbiamo fatto una valutazione di quello che succede all'interno del nostro Paese per vedere se esiste una differenza tra Nord e Sud Italia in termini di incidenza di patologie che rifletta in qualche modo ciò che osserviamo a livello internazionale ed abbiamo riscontrato che è proprio così. Se osserviamo l'incidenza dei tumori al colon – sull'asse delle ascisse sono riportate le classi di età relative alla vita media di un uomo e sull'asse delle ordinate è indicata l'incidenza dei tumori al colon – nella popolazione di Ragusa, rappresentata dalla linea blu, notiamo che è molto simile a quella della popolazione di Varese, rappresentata dalla linea verde. Come potete vedere, però, dopo i 55 anni, cioè nel momento in cui i tumori al colon fanno la differenza, la Provincia di Varese esprime dei livelli altissimi rispetto

a quelli della Provincia di Ragusa. È come se qui ci fosse una sorta di fattore protettivo che tiene bassa l'incidenza o come se nella Provincia di Varese ci fossero dei fattori che la alzino. I tumori al seno funzionano nella stessa maniera: fino 35 anni le due popolazioni si sovrappongono, dopo questa età l'incidenza dei tumori rimane bassa in Provincia di Ragusa e si eleva nella Provincia di Varese.

È per questo motivo che si è pensato alla dieta. In effetti, i dati sulla dieta sono stati corroborati in maniera più o meno evidente, ma la forza dell'associazione tra dieta e tumori è ancora abbastanza debole. Si è pensato, allora, che la dieta sia un indicatore generale di uno stile di vita e di un'esposizione che includesse non solo degli alimenti fortemente protettivi o fortemente a rischio, ma anche uno stile di vita più complessivo. Una rappresentazione di questo stile di vita più complesso è data dall'associazione tra diabete e tumori. In tutte le popolazioni del mondo sono sempre più consistenti i dati che confermano che i pazienti a cui è stato diagnosticato il diabete hanno una più elevata probabilità di ammalarsi di tumore. Questo perché voi sapete che il diabete di tipo 2 – quello dell'età matura – è fortemente correlato a fattori di rischio ambientali e anche, in questo caso, ad una dieta caratterizzata dall'assunzione di grassi saturi, zuccheri raffinati, e a una vita sedentaria.

Allora, proprio perché la prospettiva è quella della prevenzione delle condizioni di rischio, ci siamo concentrati sulla definizione della sindrome metabolica. La sindrome metabolica che è una condizione definita come un fattore di rischio per il diabete e per le malattie cardiovascolari, noi l'abbiamo postulata anche come fattore di rischio per i tumori. Essa condensa essenzialmente cinque fattori importanti che sono: la glicemia a digiuno elevata, la trigliceridemia elevata, il basso livello di colesterolo HDL, l'adiposità addominale e la pressione alta. Se considerate questi cinque fattori potete ben immaginare quanto la sindrome metabolica sia diffusa nella nostra popolazione: si fanno stime che vanno dal 20 al 25 per cento. È una sindrome che inizia intorno ai 45-50 anni e interessa sia gli uomini che le donne ma è nelle donne che molto spesso si manifesta: sono le donne che apprezzano la modificazione del proprio corpo in una maniera molto vicina a quella che poi diventerà la caratteristica dell'età menopausale con una netta prominenza della distribuzione del grasso corporeo sul corpo. Non cambia il peso, cambia la sua distribuzione. In uno studio condotto su 37.000 persone italiane con un *follow up* di circa 20 anni abbiamo classificato la sindrome metabolica in circa 655 persone e abbiamo osservato se queste ultime siano morte di tumore al colon in maniera più rilevante rispetto a chi non aveva la sindrome metabolica prima dell'*outcome* finale. Ebbene, sia per gli uomini sia per le donne abbiamo visto che chi aveva la sindrome metabolica all'inizio dell'osservazione si è ammalato tre volte di più rispetto a chi non l'aveva.

Sulla base di questo importante risultato abbiamo cominciato a pensare a quali potessero essere gli strumenti a disposizione per difenderci o per proteggere la nostra popolazione da questa situazione degenerativa ad alta frequenza. Sappiamo che il più grande strumento di prevenzione di

cui attualmente la scienza dispone è la dieta ipocalorica che offre una consistente protezione in tutte le popolazioni, ed anche in modelli animali. Le immagini che vi mostro si riferiscono ad un articolo recentissimo pubblicato su *Science* relativamente ad un *follow up* di 60 scimmie (macachi Rhesus) metà delle quali sono state mantenute a dieta ipocalorica per vent'anni. La vita delle scimmie dura vent'anni; questa dunque è l'osservazione alla fine della vita. Ebbene, come potete vedere le scimmie che hanno seguito una dieta *ad libitum,* che si trovano a sinistra, presentano caratteristiche somatiche di notevole invecchiamento che si contrappongono a quelle delle scimmie che sono rimaste in dieta ipocalorica per tutta la vita. Allora, che cosa hanno rilevato questi studi? Che la grande funzione della dieta ipocalorica è quella molto legata all'effetto antietà e che questo effetto antietà trova la propria espressione nell'avvio di *pathway* molecolari che sono simili ai lieviti, ai vermi, agli insetti, ai mammiferi. Queste vie aumentano fortemente l'attività apoptopica e sono il punto chiave sul quale possiamo agire dal punto di vista preventivo.

Poiché non possiamo pretendere di tenere donne e uomini a dieta ipocalorica (meno del 30 per cento, come è successo per le scimmie) per il resto della propria vita, la nostra idea è stata quella di concentrarci su elementi farmacologici che potessero simulare nella popolazione umana condizioni di dieta ipocalorica. Uno di questi è la metformina che come sapete è un farmaco antidiabetico di larga diffusione nel mondo, privo di effetti collaterali, che due studi osservazionali hanno mostrato avere effetti anticancerogeni: pazienti diabetici che facevano uso di metformina hanno presentato una minore frequenza di patologia neoplastica rispetto ad altri pazienti diabetici che facevano uso di altri farmaci.

Abbiamo quindi realizzato uno studio e proposto questo progetto al precedente Governo con la denominazione di «Tevere IRE»: si tratta di una collaborazione tra IEO, IRE e Istituto nazionale tumori che concerne una sperimentazione preventiva sul tumore al seno, al colon e sulle malattie cardiovascolari. Questo studio è stato poi finanziato anche dall'attuale Governo. Il progetto prevede il reclutamento di 16.000 donne sane – quindi uno studio molto ampio – che vengono poste per metà a placebo e per metà a farmaco attivo; il criterio di reclutamento è la presenza della sindrome metabolica e un'età superiore ai 45 anni. Abbiamo tre centri di reclutamento, uno a Taormina, uno a Palermo e uno a Milano, per differenziare la popolazione ad alta e bassa incidenza di tumori al seno; il farmaco è la metformina e il *follow up* è di cinque anni. In cinque anni, quindi, dovremo capire se questo farmaco sarà in grado di abbattere la frequenza di tumori al seno e del colon nelle donne.

Accanto a ciò, che è importante, stiamo conducendo tutta una serie di studi molecolari per capire in che modo funziona la metformina come modello di dieta ipocalorica. Non sappiamo ancora come la dieta in generale possa definire i livelli di rischio e di protezione; abbiamo osservato, però, un aspetto importante per quanto riguarda la metformina, e questo è veramente un elemento di grande novità. La cellula tumorale è caratterizzata da una fortissima attività glicoitica: le cellule tumorali hanno bisogno di

zuccheri, ne assorbono dieci volte di più delle cellule normali; tutto il metabolismo del glucosio è modificato nella cellula tumorale per la produzione di DNA e di acidi grassi, elementi che sostengono fortemente la proliferazione cellulare. Nella cellula normale tutto ciò non avviene e il metabolismo è concentrato sulla fosforilazione ossidativa, che è un meccanismo molecolare di bilanciamento energetico molto più stabile.

Ora, trattando le cellule tumorali con la metformina...

PRESIDENTE. Professoressa, mi scusi se la interrompo. La sua esposizione è molto interessante e non ho voluto interromperla prima, ma sta utilizzando quasi il doppio del tempo che normalmente mettiamo a disposizione dei nostri ospiti. Comunque, ha ancora un altro paio di minuti per concludere il suo intervento.

MUTI. La ringrazio, signor Presidente.

Quello che volevo sottolineare è che trattando le cellule con la metformina essa modifica la cellula tumorale e la rende normale. Quindi, abbiamo in mano uno strumento importante che ci permette di pensare in maniera molto positiva e molto concreta alla prevenzione e soprattutto in questo caso ad una chemioprevenzione che potrà risultare orientata sull'individuo e profilata sulle *pathway* individuali.

PRESIDENTE. La ringrazio, professoressa Muti.

Cedo ora la parola al professor Viale.

VIALE. Signor Presidente, tenterò di affrontare brevemente alcuni aspetti che ritengo particolarmente significativi nella neoplasia della mammella femminile.

Stiamo assistendo per la prima volta, dopo decenni, ad un fenomeno molto particolare: l'incidenza del tumore della mammella continua a crescere. Se, infatti, a Milano nascono otto bambine, una di queste avrà un tumore della mammella nel corso della sua vita. Questa incidenza continua ad aumentare. Non sappiamo bene i meccanismi e le cause di ciò, ma a fronte di questa brutta notizia ce ne è una bella. Fino agli anni 2000 all'aumentare dell'incidenza cresceva in modo assolutamente parallelo la mortalità per cancro della mammella; a partire dal 2000 si sta formando una forbice tra l'incidenza e la mortalità, che va decrescendo nonostante l'aumento dall'incidenza.

Anche in questo caso abbiamo solo ipotesi per giustificare questa dicotomia fortunatissima. Supponiamo innanzitutto che stiamo cominciando a vedere gli effetti dell'attività di *screening*. La diagnosi precoce di cancro della mammella ed il trattamento di una donna quando il tumore è di piccole dimensioni e non si è ancora diffuso ai linfonodi ascellari sono in assoluto il migliore elemento prognostico. La possibilità di identificare pazienti con stadi iniziali di malattia è la prima premessa di una prognosi migliore.

Sicuramente il secondo fattore che ha giocato un ruolo importante in questa diminuzione della mortalità sono le innovazioni nella terapia sistemica: nuovi farmaci si sono sviluppati e continuano a svilupparsi. Sostanzialmente la novità di questi farmaci non credo sia tanto nella chimica: non è così importante il fatto che abbiamo sperimentato e dimostrato il valore di farmaci chimicamente diversi tra loro e abbiamo inventato molecole straordinarie; credo che il passo maggiore compiuto negli ultimi anni sia stato quello di riconoscere ed ammettere che il cancro della mammella non è una unica malattia perché non esiste nessuna possibilità teorica di cercare una terapia unica.

Abbiamo approfittato del fatto che abbiamo scoperto che il cancro della mammella è una malattia eterogenea; ci siamo resi conto che ogni tumore della mammella è diverso dall'altro. Abbiamo imparato a sintonizzare il trattamento sistemico del tumore della mammella alla malattia di una specifica donna: secondo me, ciò ha avuto più importanza nella riduzione della mortalità più che l'introduzione di nuove molecole, che poi abbiamo avuto ed il cui miglior uso rimane basato sulla capacita di identificare le pazienti per le quali queste nuove molecole possono essere efficaci.

Nessuno pensa più a molecole che siano buone per tutte le pazienti. Nel passato abbiamo speso un mucchio di risorse nel tentare di dimostrare l'efficacia di una terapia per tutte le forme di tumore; abbiamo fatto studi clinici arruolando il maggior numero possibile di donne indipendentemente dalla qualità della donna o del tumore. Tale tipo di indagine non ci ha portato praticamente da nessuna parte. I vantaggi di questi studi clinici sono risibili e quantificabili nel 2 o 3 per cento di vantaggio assoluto rispetto ad uno sforzo immane. Abbiamo, quindi, imparato che per fare nuovi studi clinici abbiamo innanzitutto bisogno di avere un'ipotesi di efficacia del farmaco per un tipo speciale di tumore della mammella, di identificare le donne con questo tipo speciale su cui poi sperimentare il nuovo farmaco.

Come si identificano le donne sia per gli studi clinici che per la terapia quotidiana per il tumore della mammella? Fino agli inizi degli anni 2000 il parametro principale attraverso il quale si cercava di distinguere donne meritevoli o meno di un certo trattamento sistemico era esclusivamente basato sul rischio che per noi indica la probabilità che un tumore operato in una paziente si ripresenti. Eravamo ossessionati dal rischio e sintonizzavamo le terapie sistemiche esclusivamente sul rischio che era ed è quantità di tumore. Ciò che tentavamo di fare era misurare il cancro della mammella nella mammella, vedere se e quanti linfonodi metastatici c'erano e misurare le metastasi nei linfonodi. Eravamo ossessionati dall'idea che più tumore c'era e peggio andavano le cose e più intensa doveva essere la terapia.

In seguito, ci siamo resi conto che non era così: ci siamo accorti che donne con tumori piccolissimi senza metastasi linfonodali avevano un decorso di malattia assolutamente imprevedibile e che donne con tumori enormi stavano benissimo. Abbiamo, quindi, incominciato a comprendere

che non è tanto la quantità di tumore che ci deve preoccupare quanto la qualità del tumore.

Oggi riteniamo che siano le qualità intrinseche delle cellule neoplastiche a fare la differenza. Se un tumore è molto grosso, ma non fa male ciò vuol dire probabilmente che la quantità di cellule cattive in quel tumore è bassa; se un tumore piccolo fa molto male, significa che è composto completamente da cellule molto cattive.

Oggi noi definiamo la gravità della malattia e utilizziamo al meglio i farmaci con bersagli specifici attraverso l'identificazione dei marcatori biologici di questa cattiveria intrinseca e l'individuazione all'interno delle cellule neoplastiche dei bersagli specifici per delle molecole specifiche.

Vi faccio rapidamente due esempi. Oggi il disegno della terapia sistemica dopo l'intervento chirurgico è basato su quattro marcatori del tumore: i recettori per gli estrogeni, i recettori per il progesterone, la presenza di un'alterata espressione dell'oncogene speciale HER2 e una valutazione della quantità di cellule che si riproducono ovvero un marcatore di proliferazione. Se utilizziamo questi quattro parametri in modo combinato riusciamo a definire diversi tipi di pazienti con tumore della mammella che possono beneficiare di uno o più trattamenti, che sono quello endocrino per le donne con tumore endocrino-responsivo, quello citotossico chemioterapico per le donne con tumore non endocrino-responsivo e, per circa quel 20 per cento di donne il cui tumore iperesprime l'encogene HER2, quello basato su un farmaco che si chiama Trastuzumab, un anticorpo speciale contro questo bersaglio. Ne stiamo sviluppando altri.

La nostra responsabilità è identificare la paziente candidata a un trattamento specifico e non più una donna con un tumore alla mammella. Cerchiamo di individuare donne con un tipo di tumore della mammella che risponde a certi tipi di trattamento.

Questo è il motivo per cui ho parlato io finora: sono un patologo che guarda i tumori della mammella dopo che questi sono stati biopsiati e sono stati operati. Sono una di quelle persone che deve assumersi la responsabilità di garantire alle donne la più accurata identificazione possibile di questi marcatori. Dico sempre ai miei studenti sconvolgendoli che se fossi una donna sarei molto più preoccupata se i patologi sbagliassero l'identificazione dei fattori più che la diagnosi. Noi patologi invece non siamo ancora abbastanza maturi: siamo particolarmente attenti a fare la diagnosi giusta indicando l'esatto sottotipo e a misurare in modo ossessivo e poi magari ci dimentichiamo dell'importanza fondamentale che hanno i marcatori di queste neoplasie.

Vorrei concludere con quelle che credo siano le esigenze delle donne affette dal tumore della mammella e le prospettive per le terapie delle stesse. Credo di aver maturato l'esperienza necessaria per poter dire che una donna operata di tumore alla mammella deve sicuramente avere a sua disposizione l'opportunità di essere curata da un gruppo multidisciplinare di specialisti. È necessario che un tumore della mammella venga visto e combattuto sotto diversi punti di vista, dal chirurgo, dal radiologo, dal radioterapista, dal patologo, dall'oncologo, e via dicendo. Se non

c'è questo concetto del «mettiamoci insieme a lavorare e prendiamoci cura di questa signora» le cose non possono funzionare. Può esserci il migliore chirurgo del mondo: ma deve esserci anche un patologo che determini accuratamente questi fattori e un radioterapista che sia in grado di metterli in funzione; purtroppo ancora oggi nel nostro Paese ciò non è garantito a tutte le donne.

Inoltre, occorre utilizzare al meglio la possibilità di fare diagnosi precoci. Nel nostro Paese esistono diverse realtà di mammografia, di *screening* delle donne a partire dai 50 anni, delle donne a rischio; solo il 60 per cento circa delle italiane riesce davvero a parteciparvi e a trarne dei vantaggi. Per questo bisogna assolutamente promuovere la partecipazione delle donne allo *screening*. Dobbiamo promuovere la nostra possibilità di fare diagnosi di malattia della mammella e quindi di separare le donne che hanno un vero cancro della mammella da quelle che hanno altre patologie mammarie e che possiamo curare senza operarle, senza addormentarle, senza portarle in sala operatoria, senza portare via loro una porzione di mammella.

Bisogna promuovere le tecniche di diagnosi per ago, che consentono di individuare le pazienti che non necessitano di un intervento chirurgico perché non hanno un cancro. È possibile arrivare a fare la diagnosi di malattia della mammella – cancro sì o cancro no – senza l'intervento chirurgico. Esistono strumentazioni – sotto controllo ecografico o mammografico –che sono straordinariamente efficaci nel fare la diagnosi, senza la necessità di interventi inutili.

Infine, dobbiamo sicuramente promuovere un qualcosa che nel nostro Paese finora non c'è stato: l'accuratezza nella diagnosi e – soprattutto – nella valutazione dei parametri predittivi e nell'identificazione del bersaglio di terapia. Voglio sottolineare il fatto che nel nostro Paese non esiste ancora un vero sistema di accreditamento, di certificazione e di controllo di qualità di chi ha sulle proprie spalle la responsabilità di definire le strategie terapeutiche per una donna con cancro della mammella. Noi patologi, su base volontaristica e nelle diverse Regioni, ci scambiamo i preparati, le idee, i protocolli; ma tutto questo non è formalizzato. Nessuno può venire nel mio laboratorio e dirmi che siccome non sono capace di vedere i recettori estrogeni nei tumori della mammella devo smetterla di fare questo mestiere o devo farlo in modo corretto. La cosa ridicola è che non possiamo farlo perché queste determinazioni – che sono secondo me per una donna con un tumore alla mammella la cosa più importante – non sono neanche previste nel nomenclatore tariffario, che non prevede che una donna possa venire nel mio ospedale, nel mio laboratorio, e chiedere di avere la determinazione di questi fattori.

Infine, esistono degli sviluppi anche nella radioterapia, di cui penso parlerà il professor Zurrida.

In conclusione, credo che le prospettive siano straordinariamente positive oggi per una donna con un tumore della mammella: a condizione che chi si prende cura di lei sia assolutamente in grado di valutare tutti

i parametri essenziali per la sua terapia, sia locale che sistematica. Vi ringrazio per la vostra attenzione.

ZURRIDA. Signor Presidente, onorevoli senatori, poiché le questioni più importanti sono state già affrontate, sarò molto breve.

In Italia abbiamo circa 33.000 nuovi casi di tumore alla mammella l'anno e 11.000 decessi. Come ha detto il professor Viale, nonostante un continuo aumento di incidenza la mortalità è diminuita e la «forchetta» della curabilità è aumentata: ormai guariamo il 70 per cento delle pazienti ammalate di tumore della mammella, con un notevole miglioramento della qualità di vita. Per esempio, trent'anni fa si operava la mammella con la mastectomia di Halsted, mentre oggi nell'80 per cento dei casi si opera la mammella conservandola. Si toglievano tutti i linfonodi ascellari, mentre oggi la biopsia del linfonodo sentinella consente di non aggredire l'ascella; nel 70 per cento dei casi, quindi, si fa solo la biopsia del linfonodo. La radioterapia è sempre più mirata: ormai abbiamo la radioterapia intraoperatoria in molti centri italiani, ma questa metodica deve essere ancora validata dal *trial* clinico e poi diffusa in tutti i centri di alta specialità nazionali ed internazionali.

Tutto ciò deriva dal fatto che una mammografia effettuata in una fase precoce dell'età della paziente identifica lesioni iniziali, non palpabili, e quindi guaribili al cento per cento dei casi, grazie anche ad altri esami strumentali quali l'eco-color-doppler e la risonanza magnetica nucleare che troverà sempre più spazio nella diagnostica precoce del tumore della mammella. Come vedete nel grafico che vi sto sottoponendo i tumori non palpabili – quindi in fase iniziale, quei tumori che vengono guariti – aumentano sempre di più e ormai raggiungono il 30 – 40 per cento dei casi. Quindi, abbiamo un miglioramento della guaribilità che ha raggiunto il 70 per cento negli ultimi anni, con un significativo miglioramento, come ho detto, anche della qualità di vita.

Questa che vi voglio mostrare è la foto di una donna operata 12 anni fa e che dopo quattro anni, nonostante la chemioterapia ed una serie di terapie mirate, ha avuto una bambina. Quindi, con l'uso di farmaci che sono meno tossici ma molto più mirati, si è riusciti a rispettare anche questo aspetto della qualità di vita della paziente.

Nuovi farmaci, si diceva, meno tossici e più mirati a certi marcatori cellulari. Sfortunatamente questo tipo di terapia è stato provato in trattamenti neoadiuvanti e in pazienti metastatiche e ancora adesso in Italia vengono usati solo dopo avere fatto della chemioterapia: una paziente che esprime il recettore c-ERB-B2 e che ha l'indicazione precisa di fare ricorso al Trastuzumab può farlo solo se fa quattro cicli di chemio comprendente adriamicina, farmaco altamente tossico e alopecizzante. Cosa che avviene anche per altri tipi di farmaci come il Caelyx che non è autorizzato dall'AIFA. Si tratta di un farmaco costoso ma che in terapia adiuvante ha dimostrato un'efficacia enorme: purtroppo, invece, non può essere usato senza avere sottoposto la paziente a trattamenti anche qui chemioterapici che rovinano la qualità di vita e provocano sterilità.

La chirurgia ricostruttiva ha fatto passi avanti in tanti settori: per esempio, in lesioni iniziali diffuse a tutta la mammella non si toglie più la pelle, l'areola e il capezzolo. Riusciamo a fare quella che noi chiamiamo una mastectomia conservativa (conservando tutta la pelle, l'areola e il capezzolo e irradiando l'areola e il capezzolo durante l'intervento).

Come può la politica aiutare la donna ammalata? Innanzi tutto favorendo i movimenti di opinione, quindi diffondendo sempre di più il messaggio dell'importanza della diagnosi precoce. Poi, come ha detto la dottoressa Muti, occorre identificare dei fattori di rischio e proteggere tramite la cultura della prevenzione alimentare (nel mio grafico ho messo solo la frutta e la verdura, mentre la collega e amica è andata oltre, parlando degli studi che valorizzano l'uso di tante altre sostanze protettive).

È chiaro che non possiamo imporre a tutte le donne di avere un figlio a 16 anni, però sappiamo che le donne hanno figli sempre più tardi – e questo è un fattore di rischio – e ne hanno sempre meno, mentre le gravidanze molteplici hanno un effetto protettivo, come si vedeva nei grafici presentati dalla dottoressa Muti relativamente alle donne indiane, che hanno una bassa incidenza di tumori alla mammella perché hanno appunto tanti figli, precocemente, e li allattano.

Per quanto riguarda la farmacoprevenzione, ne ha già parlato la dottoressa Muti e quindi non mi dilungo. Mostro solo questi grafici di studi già conclusi da tanti anni. Abbiamo dimostrato che il Tamoxifen protegge le donne dal rischio di ammalarsi di tumore della mammella, così come la vitamina A nelle donne in premenopausa protegge dal rischio di un tumore controlaterale.

Per quanto riguarda la rivoluzione molecolare, ormai ci avviamo ad identificare le donne sulla base del rischio genetico, e probabilmente avremo grandi opportunità terapeutiche grazie alla ricerca sulle cellule staminali. Questo viene fatto attraverso degli studi molto ampi come ha detto la collega Muti. Lo studio sulla metformina prevede 16.000 pazienti con caratteristiche particolari e, quindi, non facili da reclutare. Questo è il motivo per cui in Lombardia è stato costituito un grosso progetto di un gruppo collaborativo lombardo per gli studi clinici sul tumore della mammella che partirà il 31 maggio, appoggiato dalla Regione, e vede coinvolti singoli ospedali per ogni Provincia lombarda. Ciò consentirà di raccogliere dati sulla casistica di tumori della mammella anche rari.

BIANCONI *(PdL)*. Signor Presidente, ringrazio i nostri ospiti.

Vorrei porre alcune domande iniziando con la dottoressa Muti.

È noto che lo stile di vita non soltanto per il tumore alla mammella, ma anche per moltissime altre patologie deve essere sponsorizzato e messo al centro di tutte le politiche socio-sanitarie. Mi incuriosisce il fatto che mentre i suoi dati sulla patologia del tumore al seno sono parametrati sugli Stati c'è poi un dato specifico su Ragusa. Nella sua descrizione diceva che probabilmente c'era un'incidenza anche di uno stile alimentare diverso. Mi domandavo come mai abbiamo questo parametro per Ragusa e non anche per Siracusa che è a 30 chilometri.

Rispetto alla problematica del genoma, che ormai è mappato, volevo capire quanto questo ci può aiutare nel comprendere tutti i casi di familiarità perché – questo lo chiedo anche al professor Viale – con lo *screening* del tumore alla mammella copriamo solo la fascia dai 50 ai 69 anni. I dati epidemiologici dicono che sempre più frequentemente abbiamo incidenze tumorali significative sotto i 50 anni e addirittura sotto i 40 anni. Le schede di dimissione ospedaliera (SDO) indicano circa il 25 per cento per le donne sotto i 50 anni, un dato molto significativo; e un 18 per cento che riguarda le donne sopra i 69 anni.

Siccome non possiamo pensare a uno *screening* generalizzato per problematiche di tipo economico, possiamo individuare almeno una fetta di popolazione femminile in giovane età che possa avere questo alto rischio attraverso lo studio del genoma?

Ho apprezzato la relazione del professor Viale che apre scenari straordinari e a lui chiedo come possiamo individuare meglio queste due fasce di donne che sono al di fuori dei parametri oggettivi di *screening* riconosciuti dal servizio sanitario nazionale. Può lei, pur essendo un patologo, indicarci se può esserci anche nello *screening* previsto dal servizio sanitario nazionale una diversa personalizzazione che non sia soltanto di massa, ma anche di grande qualità?

Le chiedo se può portare la sua esperienza, anche attraverso materiale che ci potrà fornire in seguito, sul discorso dei centri multidisciplinari *(breast unit)*. Questa indagine nasce dal fatto che nel 2016 dovremmo corrispondere alle indicazioni previste dall'Europa.

Può, infine, specificare meglio il discorso molto interessante dei protocolli non certificati? Questo fa la differenza tra Nord e Sud e non solo dentro ogni centro di riferimento. Va benissimo se i professionisti interagiscono tra loro, ma la certificazione di protocollo diventa un patrimonio comune e anche la garanzia di uniformità di trattamento per tutte le donne.

Al professor Zurrida chiedo perché, secondo lei, AIFA non riconosce alcuni farmaci e come in Europa e negli Stati industrializzati questi farmaci vengono utilizzati e riconosciuti.

Rispetto alla radioterapia intraoperatoria, c'è qualche dato significativo che ci può far dire che la qualità è uguale, simile o si avvicina a quella delle donne trattate con cicli di radioterapia in forma tradizionale?

BIONDELLI *(PD)*. Signor Presidente, ringrazio i nostri ospiti per il loro grande contributo.

Faccio una considerazione relativamente al rilevante problema sottolineato dal professor Viale.

Sicuramente è importante favorire la diagnosi, la corretta alimentazione, però la vera criticità che mi viene in mente, che lei ha giustamente segnalato, è quella di un'*équipe* completa di chirurgo, anatomopatologo e via dicendo. Per questo dobbiamo lavorare insieme nei nostri piccoli ospedali dove c'è il buon chirurgo che non si preoccupa di certi aspetti. Noto che le pazienti non vengono indirizzate in un grande centro come quello

che voi rappresentate e che magari è a poche decine di chilometri, come nel mio caso che sono piemontese. Queste giovani donne vengono trattate malamente per questa grave patologia. Anche se i casi sono aumentati e le morti sono diminuite penso che ci sia ancora questa criticità.

Credo che tutti, politici e medici, debbano veramente attivarsi per stimolare queste persone a non guardare al proprio orticello.

PRESIDENTE. Onorevoli colleghi, pongo anch'io dei quesiti e svolgo alcune considerazioni.

Inizio con la professoressa Muti che ha portato questi dati di raffronto importanti su alcune deviazioni. Sulla quantità mi permetto di osservare che Varese è stata la prima città in Italia ad avere un registro tumori affidabile negli anni Settanta con la professoressa Repetto. È stato tra i primi centri in Italia a seguire le pazienti sull'alimentazione con il progetto ORDET del professor Berrino ed è stato quello che ha posto per primo una serie di meccanismi di diagnosi precoce con la mammografia ambulante, essendoci un tessuto molto predisposto all'organizzazione preventiva e predittiva.

Lo stesso è avvenuto per i tumori del colon. Varese negli anni Ottanta aveva già fatto degli *screening* generalizzati sulla popolazione per la ricerca del sangue occulto, con tutta la diagnostica conseguente. Ma allora, fermo restando che le deviazioni sono importanti, riguardo allo sviluppo della quantità qualche dubbio mi viene proprio in relazione alla serietà – non mi riferisco tanto a quei due centri quanto alle varie province italiane – delle differenze che ci sono nei registri, i quali sono prima provinciali e poi regionali, collega Bianconi. Quindi, il discorso del confronto tra Siracusa e Ragusa va considerato anche in questo senso, rispetto al dato che poi ci troviamo di fronte.

Al professor Viale, che ringrazio molto proprio per ciò che ci ha detto su questa svolta storica, e al professor Zurrida vorrei rivolgere alcune domande. Il destino naturale di questa malattia è stato certamente cambiato dalla predittività, dai nuovi farmaci e dai nuovi interventi terapeutici, però da qualche anno si sta instaurando un meccanismo secondo me pericoloso. Negli ultimi cinque anni la spesa dei farmaci ospedalieri è passata da tre a sei miliardi di euro (mentre quella territoriale è rimasta invariata) e un buon 80 per cento di tale innalzamento è dovuto a farmaci oncologici cosiddetti innovativi. Rispetto ad essi vi è però qualche dubbio – e secondo me considerazioni analoghe valgono anche per quanto riguarda i sistemi di trattamento diciamo radioterapeutico in generale – per il semplice fatto che i tassi relativi all'aumento dell'aspettativa di vita ed alla qualità della vita non sono migliorati così tanto, anzi, nel caso di alcuni farmaci la qualità di vita sembra decisamente peggiorata rispetto ai risultati attesi. Da questo punto di vista vi è, a mio avviso, la necessità assoluta di instaurare un HTA importante.

Aggiungo e ribadisco che mi pare molto importante quanto ha affermato la senatrice Biondelli in relazione alla difformità dell'atteggiamento storico circa la predittività e della cospicuità di mezzi che certo dà luogo a

delle diversità, vuoi soprattutto alla presenza di diversissimi protocolli e orientamenti sui quali, secondo me, la riscoperta di un interesse nazionale di coordinamento e anche di dislocazione diventa fondamentale per noi politici.

MUTI. Signor Presidente, risponderò subito sulla questione dei registri tumori. Ragusa ha l'unico registro tumori presente in Sicilia per cui per forza dobbiamo ricavare i dati da quelli rappresentativi della popolazione di Ragusa in rappresentanza dell'intera Sicilia. Ci sono interi Paesi europei, come per esempio la Germania, che hanno un solo registro tumori; noi ne abbiamo venti e quindi dobbiamo utilizzare questo come una sorta di indicatore.

Per quanto riguarda la provincia di Varese, è vero, il progetto ORDET l'ho costruito io insieme al professor Berrino e Varese è certo una realtà splendida nell'ambito del Servizio sanitario nazionale; purtroppo le cause dei tumori ancora non le conosciamo per cui il differenziale è ancora pesante. Però l'aumento che abbiamo visto dei tumori al seno non è relativo al Nord, è relativo al Sud. La differenza che vi ho mostrato è ancora esistente, ma si sta appiattendo. Se guardate le proiezioni 2010-2015 si vede che nel Sud il rischio di tumore al seno aumenta quasi vertiginosamente mentre al Nord è piatto, e la mortalità scende al Nord e rimane uguale se non aumenta al Sud. Questi sono differenziali dovuti molto presumibilmente a caratteristiche dell'azione del Servizio sanitario nazionale su cui bisognerebbe lavorare.

Per quanto riguarda la genetica e la familiarità dei tumori al seno, questo rappresenta sicuramente un problema importante. Voglio sottolineare che ci sono diverse modalità con cui si identificano le famiglie ad alto rischio nella popolazione. Normalmente i centri come lo IEO o l'Istituto tumori «Regina Elena» arrivano a percepire le pazienti con familiarità quando le familiarità in effetti ci sono e le pazienti spontaneamente arrivano ai nostri centri di genetica dicendo: la mia mamma si è ammalata a 35 anni, sono preoccupata. Quindi, è un accertamento su base molto individualizzata. Certo, sarebbe interessante creare una sorta di *network* di queste famiglie; è successo ad esempio nella Regione Emilia Romagna per i tumori al colon. Non è un'attività strutturata in maniera completa per quanto riguarda i tumori al seno, però sarebbe una cosa importante da fare, anche perché questi ambiti di ricerca sono assolutamente ancora poveri. Noi non abbiamo una risposta da dare alle donne che hanno dei tratti genetici BRCA1 e BRCA2, cioè caratteristiche genetiche che le pongono a 30-40 volte il rischio di tumore al seno rispetto alla popolazione generale. Noi non sappiamo cosa suggerire a queste donne, se non la mastectomia o interventi di grandissima invasività.

VIALE. Cercherò di dare una sola risposta a quasi tutte le domande partendo dalla sua ultima, signor Presidente. Io vedo l'aumento della spesa sanitaria e me ne sento in parte colpevole, ma è tutto collegato. Credo che l'aumento della spesa sanitaria per i farmaci dipenda dal fatto che ancora

non abbiamo capito che non tutte le donne vanno curate nello stesso modo. Il tentativo dell'oncologo è di dare tutto il possibile a tutte le donne, mentre potrebbero beneficiare di trattamenti selettivi e mirati, e questo perché non siamo ancora capaci di capire bene come frazionare il trattamento. Si faceva riferimento prima al Trastuzumab, a questo nuovo farmaco, meraviglioso, incredibile, che ha cambiato la vita: ebbene, noi oggi trattiamo con questo farmaco 14-15 donne perché una ne tragga beneficio, questo è il dato di fatto. Perché succede questo? Perché non abbiamo ancora avuto la possibilità di studiare quali sono i veri ulteriori parametri predittivi delle diverse risposte al farmaco. In parole povere, sappiamo identificare le pazienti candidate ad un determinato trattamento, ma non sappiamo riconoscere tra le candidate quelle che rispondono. E perché no? Perché la ricerca clinica nel nostro Paese è nella stragrande maggioranza finanziata e sponsorizzata dall'industria farmaceutica, alla quale interessa meno di meno di identificarle.

Un altro motivo per cui spendiamo tanto sta nel fatto che trattiamo donne che arrivano alla diagnosi e alla terapia in una fase ancora avanzata, e vengo con ciò alla discussione sullo *screening*. Come facciamo a identificare queste donne? Innanzi tutto dobbiamo fare in modo che tutte partecipino attivamente allo *screening*. Dunque, come allargarlo? In questo caso credo che oltre alle *breast unit* sia fondamentale il contributo del medico di famiglia. Non possiamo pensare di fare il BRCA1 e 2 a tutte le donne quando nascono per capire chi è a rischio per iniziare poi lo *screening* a 25-30 anni. È una responsabilità del medico di famiglia avvertire che questa donna potrebbe essere più a rischio, innanzi tutto sulla base della storia familiare (se la mamma, la zia, la sorella, si sono ammalate). Questo è la prima informazione che dovrebbe essere passata al vaglio del medico di famiglia. Poi ci sono le informazioni sulle gravidanze e l'allattamento e per finire quelle sulla presenza o meno di sindrome dismetabolica.

Il medico di famiglia può (laddove avesse la voglia e il tempo per farlo) avere la percezione di quale tra le sue pazienti è bene che anticipi lo *screening*; secondo me è lui che dovrebbe essere responsabile dell'allargamento dell'accesso alla mammografia. Altrimenti non possiamo farlo, non abbiamo le risorse per dire a tutte le donne dopo i 40 anni di partecipare ad uno *screening* di massa. In conclusione, dobbiamo assolutamente coinvolgere il medico di famiglia nel concetto di *breast unit*; la sua presenza attiva è uno dei fattori chiave.

ZURRIDA. Signor Presidente, sulla domanda relativa all'AIFA ha già risposto il professor Viale. L'industria farmaceutica fa molte pressioni perché alcuni farmaci passino e altri no, e comunque i tempi burocratici sono molto lunghi e tortuosi.

Per quanto riguarda la radioterapia intraoperatoria, i dati dello studio verranno pubblicati suppongo nei primi mesi dell'anno prossimo, però abbiamo pubblicato tanti lavori di pazienti *out of trial*, cioè fuori dallo studio randomizzato. Ebbene, abbiamo visto che la qualità della radioterapia

intraoperatoria si sovrappone a quella della radioterapia esterna con un vantaggio: la dose viene somministrata tutta durante la seduta operatoria, ancora con miglioramento della qualità di vita.

Nel Paese dove è stata ideata la chirurgia conservativa della mammella, per i tumori di piccole dimensioni si fa ancora la mastectomia perché non c'è la radioterapia. Il vecchio chirurgo generale, non senologo, preferisce togliere la mammella piuttosto che indirizzare la paziente altrove come ha detto la senatrice Biondelli, curando il proprio orticello.

Sono certo che i dati del *trial* saranno incoraggianti.

PRESIDENTE. Ringrazio gli ospiti per il contributo offerto ai nostri lavori.

Dichiaro concluso l'audizione odierna e rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 9,40.

€ 2,00