

in Breast Cancer Tabloid

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SULLA TERAPIA ORMONALE PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

N. 4 - Marzo 2012

EDITORIALE News da San Antonio Breast Cancer Symposium 2011

Nuove strategie terapeutiche d'impatto sulla pratica clinica NEWS dal

/ ultimo *meeting* di San Antonio ha contribuito non poco all'avanzamento degli strumenti terapeutici a nostra disposizione per contrastare il carcinoma della mammella e che possono presto impattare sulla pratica clinica. Interessanti sviluppi sono stati riportati nel tentativo di superare l'ormonoresistenza con l'impiego di everolimus, nuovo farmaco orale a bersaglio molecolare che inibisce m-TOR. Positivi i risultati in cui il farmaco è associato a exemestane in donne in post menopausa (studio BOLERO-2) (1). Non soddisfacenti invece i risultati per everolimus in chemioterapia neoadiuvante: non ha migliorato la risposta terapeutica nelle pazienti che non avevano risposto ai primi 4 cicli di chemioterapia (studio GeparQuinto) (2). E' quindi molto verosimile che la capacità di everolimus di inibire le vie metaboliche di sopravvivenza tumorale possa esplicarsi in quei casi dove ancora l'ormonosensibilità gioca un ruolo essenziale. Nello studio BOLERO-2 presentato da Gabriel Hortobagy, dove everolimus (RAD001) associato a exemestane in pazienti con malattia progressiva dopo anastrozolo o letrozolo, ha comportato un significativo miglioramento del controllo della malattia neoplastica, con un beneficio clinico doppio rispetto al solo exemestane (50% contro 25% circa) e un intervallo libero prima di una nuova progressione di malattia di 7 mesi circa contro i 3. Buona la tollerabilità. Questi dati molto positivi comporteranno probabilmente una prossima modifica del-

la nostra pratica clinica nella gestione della malattia avanzata in progressione dopo inibitore dell'aromatasi (1).

Bifosfonati

Complessivamente, i risultati presentati a San Antonio deporrebbero per un verosimile effetto positivo dell'utilizzo in adiuvante dei bisfosfonati non solo per prevenire la demineralizzazione ossea, ma anche per ridurre il rischio di recidiva neoplastica, soprattutto nelle donne con malattia ormonosensibile e a bassa esposizione estrogenica (attività ovarica assente). Tuttavia le caratteristiche degli studi e i risultati di queste analisi per sottogruppi non consentono ancora conclusioni definitive sull'argomento e si ritiene necessaria un'ulteriore maturazione degli studi eseguiti e un approfondimento della reale azione nel sotto gruppo di donne in stato menopausale. Sia lo **studio ABCSG-12 (3)**, con l'introduzione di acido zoledronico insieme alla terapia ormonale precauzionale con goserilin più tamoxifene o anastrozolo, che lo studio ZO-FAST (4) con acido zoledronico in associazione a letrozolo, hanno dimostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia e globale, in particolare per le donne in stato di deprivazione estrogenica (soppressione ovarica o postmenopausa). Sulla stessa lunghezza d'onda anche lo studio NSABP B-34 sull'utilizzo di clodronato in fase adiuvante: anche in questo caso è emerso il dato di un possibile effetto benefico antitumorale nelle donne in post-menopausa, mentre poco o nessun effetto si è notato nelle donne più giovani. Negativo invece lo studio tedesco (GAIN trial) che ha valutato l'utilità di introdurre ibandronato in associazione a un trattamento adiuvante chemioterapico a dosi intensificate.

Anticorpi monoclonali

Interessanti novità sono state presentate anche per quanto riguarda l'effetto positivo delle terapie a bersaglio **molecolare**. Un passo avanti per bevacizumab, l'anticorpo monoclonale ad azione antiangiogenetica che inibisce l'azione del VEGF. Nello studio AVEREL bevacizumab, in associazione a chemioterapia e trastuzumab, in donne con neoplasie mammarie localmente avanzate o metastatiche con iperespressione di HER2, ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia, con riduzione del rischio relativo di riammalarsi di circa il 18% e un prolungamento della sopravvivenza globale di quasi 3 mesi. Come ha sottolineato Luca Gianni, responsabile dello studio, un'analisi per sottogruppi ha individuato, per esempio, donne con livelli di VEGF superiori alla media che potrebbero quindi rispondere meglio alla terapia.

Novità interessanti su pertuzumab, un anticorpo monoclonale che come trastuzumab colpisce il recettore HER2, ma in una sede diversa, risultando più efficace nel bloccare la sua dimerizzazione con altri recettori della famiglia HER e quindi la sua attivazione. Un risultato clinico sorprendente è stato presentato da **Josè Baselga** relativamente all'introduzione in prima linea, per donne con neoplasie mammarie non operabili o metastatiche iperesprimenti HER2 al test immunoistochimico o al test FISH, di pertuzumab in associazione a chemioterapia con docetaxel e trastuzumab (studio CLEOPATRA) (5): il tempo libero da una progressione della malattia (end point primario) è stato prolungato di circa 6 mesi e ridotto del 38% il rischio relativo. A ulteriore supporto di una potenziale sinergia dei due anticorpi monoclonali nell'inibire HER2 è stato presentato anche lo studio TRY-PHAENA di terapia neoadiuvante, dove trastuzumab e pertuzumab sono stati valutati in associazione a FEC-docetaxel o a docetaxel-carboplatino. In entrambi i casi si sono notate risposte patologiche complete con percentuali molto alte (in circa 2 casi su 3), una tollerabilità molto buona e minima evidenza di cardiotossicità acuta. Questi risultati, nel complesso, portano a prevedere una prossima introduzione di pertuzumab nel trattamento dei casi di malattia avanzata con iperespressione di HER2 e un risultato positivo degli studi di adiuvante in corso.

SAN ANTONIO BREAST CANCER

Farmacoprevenzione

Si conferma il ruolo essenziale di un accurato *caunselling* per motivare le donne, soprattutto per trattamenti di farmacoprevenzione che potrebbero essere abbandonati a causa degli effetti negativi sui sintomi vasomotori e sulla sfera sessuale, con riduzione della libido. Un focus particolare è stato dedicato allo **studio** Carlo A. Tondini è Direttore dell'Unità di Oncologia Medica degli Ospedali Riuniti di Bergamo. Laureato nel 1982 in Medicina e Chirurgia all'Università Statale di Milano, ha conseguito le Specializzazioni in Oncologia (1985) e in Ematologia (1996). Dopo un tirocinio all'interno del-



la Divisione di Oncologia Medica dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano. Tra il 1986 e il 1989 è impegnato nella Divisione di Oncologia Medica del Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School di Boston (Usa). Nel 1989 torna all'Istituto dei Tumori di Milano come Ricercatore associato, e nel 1999 è Dirigente Medico della Divisione di Oncologia Medica con funzioni di responsabile delle patologie linfomatose. Si trasferisce ai Riuniti di Bergamo con il ruolo di responsabile dell'Unità di Oncologia Senologica e Prevenzione Genetica e il compito di Coordinatore del Gruppo Oncologico Multidisciplinare di Senologia degli Ospedali Riuniti dove dal 2008 è Direttore.

nord americano MAP3 (6) di exemestane in donne a rischio aumentato di sviluppare carcinoma mammario. Paul Goss ha presentato i dati clinici di efficacia in una popolazione di 4.560 donne in postmenopausa selezionate in base ad un rischio superiore alla media della popolazione femminile di pari età. Il trattamento preventivo con exemestane ha consentito di ridurre l'incidenza di neoplasia infiltrante del 65%. Il punto più

critico, che può comportare o meno la decisione se proseguire il trattamento, avviene intorno allo scadere dei primi 6 mesi di trattamento soprattutto per l'insorgenza dei sintomi vasomotori. Altri studi di utilizzo di inibitori dell'aromatasi in farmacoprevenzione sono in corso. Si attendono anche i loro risultati per valutare l'eventuale approvazione dell'uso di questa categoria di farmaci in questi setting.

Referenze

- 1. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA et al. N Engl J Med. 2011 Dec 7. [Epub ahead of print] (abstract a pag 2)
- 2. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Loibl S, Blohmer JU et al.German Breast Group and Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Brust investigators. Ann Oncol. 2011 Feb;22(2):301-6. Epub 2010 Jul 12.
- 3. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-Month Analysis of the E-ZO-FAST Trial. Llombart A, Frassoldati A, Paija O, Sleeboom HP et al.Clin Breast Cancer. 2011 Oct 19. [Epub ahead of print].
- 4. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G et al.Lancet Oncol. 2011 Jul;12(7):631-41. (abstract a pag 2).
- 5. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA et al.CLEOPATRA Study Group.N Engl J Med. 2012 Jan 12;366(2):109-19. Epub 2011 Dec 7. (abstract a pag 2).
- 6. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM et al. NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2381-91. Epub 2011 Jun 4. (abstract a pag 2).

ARTICOLI SCIENTIFICI

Cura ad arte
Foto di paesaggi per riscaldare le anonime
pareti del reparto e accendere la speranza

OLTRE LE CURE
TRADIZIONALI...L'ARTE

COME TERAPIA

Vicino alla

Women prefer adjuvant endocrine therapy to chemotherapy for breast cancer treatment

Five-year pattern of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women

Intraoperative radiation therapy: is it a standard now?



La terapia ormonale in premenopausa. L'importanza del follow-up a 12 anni



• • • •

Women prefer adjuvant endocrine therapy to chemotherapy for breast cancer treatment

Niikura N, Kimura M, Iwamoto T, Hayashi N et al. Breast cancer 2011 Nov 23 [Epub ahead of print]

Lo scopo di questo studio giapponese è determinare quali benefici sono necessari per le pazienti affinchè la terapia adiuvante sia accettabile e a confrontare le preferenze tra terapia endocrina adiuvante, chemioterapia e terapia con trastuzumab. È stato anche analizzato l'effetto dell'informazioni sui costi delle terapie nella scelta del trattamento.

È stato preso in esame un campione di 365 donne a cui è stato sottoposto un questionario di valutazione; 297 sono state incluse nello studio per aver completato tutte le risposte.

Delle 297 donne, 105 erano state trattate dopo diagnosi di carcinoma mammario e 192 non erano affette da carcinoma mammario. Una probabilità ≤5% di aumentata sopravvivenza era sufficiente a sottoporsi rispettivamente a endocrino-terapia per il 38% del campione, chemioterapia (28%) o terapia con trastuzumab (24%). A parità di probabilità di sopravvivenza, le donne affermavano inoltre che avrebbero preferito assumere la terapia endocrina rispetto alle altre terapie. Le donne non si erano fatte influenzare dai costi delle terapie. Rispetto alle più anziane, le donne giovani dimostravano di preferire sia la terapia endocrina che la chemio terapia in virtù dei loro vantaggi in termini di sopravvivenza.

In conclusione le donne sembrano preferire la terapia endocrina alla chemioterapia e alla terapia con trastuzumab, a parità di benefici clinici. Le giovani donne dichiarano di preferire sia la terapia endocrina che la chemioterapia.

ILPUNTO

La terapia ormonale in premenopausa. L'importanza del follow-up a 12 anni

N el 2011 sono stati pubblicati i risultati a lungo termine del Trial VIII dell'IBCSG, con dati sull'efficacia dei 3 approcci terapeutici (chemioterapia seguita da soppressione ovarica vs i 2 trattamenti da soli) in funzione dell'espressione dei recettori estrogenici (ER) e dell'età all'inizio del trattamento, dopo un follow-up medio di 12,1 anni. L'opportunità di avere i dati relativi a un così lungo periodo di osservazione è estremamente interessante: in un'elevata percentuale di casi, gli eventi legati al tumore si verificano dopo molti anni.

Erano state randomizzate 1063 donne in pre- o perimenopausa a ricevere ogni 4 settimane un LHRHa per 24 mesi o 6 cicli di CMF ogni 28 giorni o 6 cicli di CMF seguiti da 18 mesi di terapia con l'analogo LHRH ogni 4 settimane. L'80% delle pazienti presentava un tumore ER. I risultati sono stati valutati separatamente per il gruppo ER+ e ER-. Dopo 12 anni di follow-up sia la DFS sia l'intervallo libero da tumore mammario (BCFI) erano significativamente migliori nelle donne che avevano ricevuto sia l'analogo LHRH sia la chemioterapia. In particolare, nel braccio ER+ la DFS è stata del 68% nelle donne trattate col solo analogo LHRH, del 69% in quelle con la sola chemioterapia e del 77% nel gruppo in cui la chemioterapia con CMF era stata seguita da 18 mesi di analogo LHRH. Similmente, il BCFI a 12 anni era del 71% in entrambi i gruppi trattati con una sola terapia (LHRHa o CMF) e dell'81% nel gruppo che aveva ricevuto entrambi i trattamenti.

La superiorità dell'associazione CT+LHRHa risultava particolarmente evidente nelle donne di età inferiore a 40 anni con tumore ER+ come confermato dall'analisi STEPP condotta sulle sottopopolazioni suddivise per fasce d'età.

Bibliografia

Karlsson P, Sun Z, Braun D, Price KN et al.Ann Oncol. 2011

• • • •

Five-year pattern of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer

Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Breast cancer res Treat 2011 Nov; 130 (2): 681-9. E pub 2011 Aug 13

La terapia ormonale adiuvante (HT) per il carcinoma mammario in stadio iniziale migliora la sopravvivenza. Studi recenti hanno mostrato che una discontinuità nella terapia e un'aderenza subottimale sono comuni. Questo lavoro ha lo scopo di espandere la letteratura esistente descrivendo i profili di uso della terapia ormonale, con un focus specifico sulla prevalenza e sui fattori predittivi dell'interruzione di trattamenti di diversa durata.

Sono state identificate 2.207 donne con diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce che sono state iniziate a terapia ormonale tra il Luglio 2000 e il 2005, seguite poi fino al 1 Agosto 2006 grazie ad un piano sanitario del New England.

Ad un anno dall'inizio del trattamento il 79 e l'85% delle donne era ancora in terapia con periodi di sospensione non superiori rispettivamente ai 60 e 180 giorni. A 5 anni solo il 27 e il 29% risultava non aver sospeso la terapia nei due intervalli di tempo.

I risultati da un'analisi di regressione Cox ha poi indicato che solo la fascia di età ≥70 anni (vs <50 anni) era associata a un incremento delle probabilità di periodi di sospensione, con Hazard ratio (HR) di 2.00 [95% CI 1.36-2.94] per periodi ≥60 giorni; HR 2.09 [1.38-3.16] per periodi ≥90 giorni; HR 2.14 [1.36-3.37] per periodi ≥180 giorni, con risultati simili nel primo anno di follow-up e negli anni successivi.

Periodi di sospensione più lunghi si sono dimostrati associati a una minor probabilità di iniziare nuovamente il trattamento. Gli autori concludono che l'interruzione di terapia si è dimostrata avvenire nel primo anno di trattamento e continuare negli anni successivi specialmente nelle donne con età > 70 anni.

Tutti i medici interessati a garantire una buona sopravvivenza delle proprie pazienti dovrebbero informarsi sulla loro terapia, individuare possibili barriere all'aderenza e incoraggiare la continuazione della cura a lungo termine, come suggerito dalle linee guida.

Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women

Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM et al.
NCIC CTG MAP.3 Study Investigators N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2381-91. Epub 2011 Jun 4.

Tamoxifene e raloxifene hanno problemi di tollerabilità per le donne che li assumono a scopo preventivo, mentre gli inibitori dell'aromatasi sembrano essere più efficaci e causare meno effetti collaterali. In questo studio sono state randomizzate 4.560 donne in stato menopausale superiore a 35 anni che presentassero: età superiore ai 60 anni, o rischio di neoplasia infiltrante di almeno l'1,6% in 5 anni, o precedente diagnosi di iperplasia atipica duttale o lobulare o carcinoma lobulare in situ, o mastectomia monolaterale per carcinoma duttale in situ. Sono stati misurati gli effetti collaterali e la qualità di vita totale e correlate ai sintomi menopausali.

Risultati. Con una età mediana di 62,5 anni e uno score di Gail di 2,3%, dopo un follow-up mediano di 35 mesi, nelle donne trattate con exemestane sono stati diagnosticati 11 neoplasie infiltranti contro 32 casi del placebo, con

una riduzione del rischio relativo annuo del 65% (0,19% vs. 0,55%; hazard ratio 0,35, CI 0,18-0,70; p=0,002). L'incidenza annuale di carcinoma infiltrante e non-infiltrante (duttale in situ) è stata 0,35% con exemestane e dello 0,77% con placebo (HR 0,47, CI 0,27-0,79; p=0,004). Effetti collaterali sono stati nell'88% delle donne trattate con exemestane e nell'85% delle donne trattate con placebo (p=0,003), senza differenza significativa per fratture ossee, eventi cardiovascolari, secondi tumori o morti correlate al trattamento. Differenze minime in termini di qualità di vita.

Conclusioni. L'exemestane riduce significativamente il rischio di carcinoma infiltrante in donne in postmenopausa con un rischio basale leggermente aumentato rispetto alla media della popolazione. Durante un follow-up mediano di circa 3 anni, exemestane non ha determinato effetti collaterali seri e solo minime modifiche nella qualità di vita.

· · · ·

Intraoperative radiation therapy: is it a standard now?

Orecchia R, Leonardo MC. Breast 2011 oct; 20 Suppl 3:S111-5

La questione relativa a se e su chi il *gold standard* della terapia di irradiazione dell'intera mammella (WBRT) possa essere sostituito dall'irradiazione accelerata parziale (APBI) è uno degli argomenti più discussi nel trattamento del carcinoma della mammella in *setting* adiuvante. Tra le diverse tecniche di irradiazione parziale, la radioterapia intraoperatoria (IORT) si rivela la più appetibile per pazienti e medici, poiché la procedura è veloce, conveniente, disponibile in numerose strutture e consente di risolvere alcuni problemi clinici tra cui l'integrazione con la chemioterapia.

Recenti studi randomizzati di fase II e fase III mostrano come l'irradiazione parziale (APBI) in pazienti selezionate, a basso rischio di recidiva locale, è sicura e ben tollerata, ma il breve *follow-up* genera delle riserve. In considerazione del fatto che nel carcinoma mammario la recidiva può verificarsi dopo un periodo di tempo anche lungo, la valutazio-

ne finale sull'irradiazione parziale sarà attendibile dopo follow-up di trial randomizzati sufficientemente lunghi e su popolazioni più ampie. Sino a quel momento l'irradiazione parziale sarà considerata sperimentale. Sono molte le domande legate ai criteri di selezione delle pazienti, il volume di trattamento e il frazionamento della dose.

Sia la società europea di radioterapia che quella americana hanno elaborato un *consensus statement* riguardo i criteri di selezione delle pazienti sulla base delle caratteristiche del tumore e della donna. I risultati a 5 anni dello studio milanese non randomizzato ELIOT, che ha utilizzato una dose piena di 21 Gy, ha identificato un gruppo di pazienti candidabili alla terapia parziale. La stratificazione delle pazienti sulla base del fenotipo o della classe molecole, nonché una maggiore diffusione delle tecniche di RMN preoperatoria, potrebbero aiutare nell'identificare meglio queste pazienti.



Cura ad arte

Foto di paesaggi per riscaldare le anonime pareti del reparto e accendere la speranza

endere più accogliente l'ambiente sterile e impersonale degli ospedali attraverso l'esposizione fotografica di bellissimi paesaggi e favorire così la guarigione. Con quest'idea, circa 10 anni fa' sono partita con The Foundation for Photo/Art in Hospitals (www.HealingPhotoArt.org). Sono una fotografa di origine americana e da molti anni vivo a Firenze. Con le foto, non solo cerco di sollevare lo spirito dei pazienti, dando loro conforto e serenità, ma

anche di rallegrare l'ambiente di lavoro per gli operatori sanitari. L'idea di questa fondazione americana nonprofit è nata in seguito all'esperienza che ho fatto nei tre mesi passati in una stanza di ospedale ad assistere mia madre affetta da un linfoma non-Hodgkin. Ho vissuto momenti di solitudine e ore interminabili fissando le pareti bianche della camera. Cercando di riportare un po' di vita e di luce ho deciso di decorare con le fotografie di Firenze e di paesaggi naturali-

stici scattate da me la sua camera di ospedale, che ha immediatamente assunto un'atmosfera più confortevole, invitante e serena. Le fotografie non solo hanno sollevato il morale di mia mamma ma stimolato l'interesse e favorito la comunicazione tra

pazienti, operatori sanitari e visitatori. Un importante studio (Friedrich M.J., 1999) ha rilevato come il paziente possa essere aiutato nel suo percorso di cura da immagini naturalistiche rispetto ad altre di contenuto astratto. Immagini di paesaggi naturali possono riattivare il ricordo di situazioni, relazioni, emozioni accendendo la speranza e il desiderio di combattere per il ritorno nel proprio mondo, nella propria esistenza. Dall'inizio dell'attività fino ad oggi, più di 3.000 immagini naturalistiche sono state appese in oltre **150 ospedali** in 6 continenti! Ci sono sempre più ricerche che studiano la relazione fra ambiente ospedaliero e qualità della vita. Come riportato in un articolo del Journal of the American Medical Association "l'Arte psicologicamente appropriata può influenzare in modo sostanziale valori come la pressione arteriosa, ansia, assunzione di antidolorifici, e la lunghezza della degenza ospedaliera. La natura rappresentata attraverso l'arte può avere effetti benefici su pazienti con stress e ansia". (JAMA 1999, Vol 281, No. 19) Dipinti, decorazioni e colori sono un piccolo investimento di grande aiuto alla terapia. A livello globale, l'organizzazione nonprofit Center for Health Design, che promuove la ricerca per trasformare gli ospedali in ambienti di guarigione che migliorano lo stato del paziente per mezzo di evidence based design, ha pubblicato nel 2004 una sintesi di questo tipo di studi (R. Ulrich e C. Zimring The Role of the Physical Environment in the Hospital of the 21st Century). Nel progetto i ricercatori hanno identificato 600 studi che stabiliscono come l'arredamento interno in ospedale può influenzare l'andamento clinico. I risultati hanno dimostrato che



l'arte naturalistica ha un impatto positivo sul paziente che riduce lo stress e gli consente di non focalizzarsi solo su sé stesso o il suo stato. Entrando in ospedale vi è infatti un passaggio da un contesto familiare e rassicurante per colori, oggetti e immagini ad un altro caratterizzato da tinte e contorni anonimi ed uniformi. Il paziente può essere intimidito dal bianco e dal grigio e sentirsi "consegnato" ad un luogo estraneo ed impersonale che può suscitare paura, incertezza ed ansia circa il futuro, emozioni spesso già presenti nel paziente oncologico in quanto frequentemente la diagnosi di tumore reca con sé l'immagine di una sentenza di morte. Questo concetto di umanizzazione dell'arredamento degli ospedali si sta imponendo sempre più all'attenzione in Europa e negli Stati Uniti. In Italia gli effetti dell'umanizzazione dell'ambiente ospedaliero e la relazione ambiente-stato d'anima nei pazienti oncologi sono confermati dallo studio "Oltre le cure tradizionali...l'arte come terapia" (si veda box). L'idea è ovvia: se tutto ciò che ci circonda influenza la nostra qualità della vita, anche ospedali resi accoglienti da illuminazioni soffuse, corridoi con pareti curve, giardini rilassanti e numerose opere artistiche riducono i tempi di guarigione dei pazienti, rendono il personale infermieristico leale verso i datori di lavoro e migliorano l'attività del medico.





OLTRE LE CURE TRADIZIONALI... L'ARTE COME TERAPIA

Anche i minimi dettaqli dell'arredamento influiscono sulla nostra vita. Da qui l'ipotesi che un ambiente accogliente possa contribuire ad uno stato d'animo positivo e aiutare il paziente a vivere meglio anche durante il tempo della terapia in ospedale. Con questi presupposti è stato realizzato lo studio "Oltre le cure tradizionali...l'arte come terapia" . Coordinato dalla Struttura Complessa di Oncologia Medica di Careggi a Firenze, a cui hanno partecipato i centri di Messina, Ancona e Perugia, lo studio ha riguardato 345 pazienti. Le stanze e i corridoi dei centri oncologici coinvolti sono stati tappezzati con le fotografie di Elaine Poqqi donate dalla nonprofit Foundation for Photo/Art in Hospitals. Nello specifico è stato considerato solo il contesto dell'ambiente ospedaliero del Day Hospital Oncologico, luogo particolare sia per caratteristiche tipologiche che per soggetti fruitori. Spesso un trattamento chemioterapico è causa di disagio per il paziente in quanto può essere vissuto come drastico, inefficace e con molti effetti collaterali. I dati sono stati raccolti attraverso un questionario. I risultati dello studio confermano il grande potere suggestivo delle immagini, specie quelle naturalistiche, che sembrano poter influenzare il paziente rendendolo più fiducioso.

"Ci rendiamo conto sempre più spesso che i pazienti ricoverati hanno uno stato di depressione psicoemotiva che, oltre ad essere dettato dalla malattia, è determinato anche dagli ambienti che li circondano" ha dichiarato Francesco Di Costanzo, Direttore dell'Oncologia Medica di Careggi. "Quando questi sono particolarmente confortevoli, i pazienti, come è emerso dalla ricerca, sono piu' sereni e seguono meglio le indicazioni terapeutiche. L'oncologo deve quindi prestare sempre maggiore attenzione a ciò che può influire positivamente sulle emozioni dei pazienti".

The Foundation for Photo/Art in Hospitals è un'organizzazione nonprofit dedicato a migliorare, umanizzare l'ambiente ospedaliero attraverso fotografie che diano conforto e speranza ai pazienti e alle loro famiglie, visitatori e assistenti. Lo scopo è cambiare il modo di intendere e vedere l'ospedale: da freddo e sterile a caldo e accogliente. La Fondazione è stata costituita e regi-

strata negli Stati Uniti nel 2002 dalla fotografa Elaine Poggi, che ha trasformato la sua esperienza personale della perdita di sua madre in una campagna mondiale per portare le fotografie della natura negli ospedali in tutto il mondo.

Contatti

www.HealingPhotoArt.org epoggi@HealingPhotoArt.org



NEWS in pillole

PAZIENTI

Tumore al seno. In Europa mortalità scesa del 7% tra il 2002 e il 2006

Cala il tasso di mortalità per tumore della mammella: tra il 2002 e il 2006 è diminuito del 7%, passando da 17,9 a 16,7 donne ogni 100.000 (tasso standardizzato per età secondo la popolazione mondiale). Questi i dati dello studio condotto dal Dipartimento di Epidemiologia dell'Istituto "Mario Negri" e pubblicato su The Breast che rilevano un -7,5% in Italia. Le diminuzioni più forti sono state registrate nei Paesi del Nord Europa (-38% in Uk), mentre sono state più recenti e più modeste nei Paesi del Centro ed Est Europa, dove la mortalità è risultata in crescita fino alla metà/fine degli anni '90. La riduzione della mortalità è stata inoltre più evidente nelle donne giovani (-11,6% tra i 20 e 49 anni nella UE), mentre era più ridotto con l'avanzare dell'età (-6,6% a 50-69 anni, -5% a 70-79 anni). I risultati, secondo i ricercatori, si devono principalmente ai progressi nella terapia. A fine 2012 saranno oltre 25.000 i decessi evitati ogni anno in Europa rispetto alla mortalità degli anni '80. Visto l'andamento, si attendono ulteriori miglioramenti in futuro.

La chemioterapia in gravidanza non è un pericolo per il bambino

Anche se mancano dati sugli effetti a lungo termine, i neonati di donne che hanno ricevuto la chemioterapia durante la gravidanza non sono a maggior rischio di disturbi al cuore, sistema nervoso o accrescimento. Questi i risultati di uno studio pubblicato su The Lancet Oncology che segnala come tuttavia questi bambini abbiano una maggiore probabilità di nascere prematuramente. L'analisi, iniziata nel 2005, dal team di Frederic Amant, oncologo dell'University Hospital of Leuven (Belgio), ha raccolto i dati di 70 bambini nati dal 1991 al 2005 le cui madri sono state sottoposte a chemioterapia, per i più svariati tipi di tumore, durante il periodo di gravidanza. Secondo i ricercatori, a proteggere il feto, sarebbe la placenta.

TRENDs in Breast Cancer Tabloid

Editore: AboutPharma S.r.l. a socio unico

Direzione, Redazione, Amministrazione, Pubblicità: AboutPharma S.r.l. a socio unico Via Piccinni, 2 - 20131 Milano Email: aboutpharma@aboutpharma.com

Coordinatore Editoriale Walter Gatti wgatti@aboutpharma.com

Coordinatore di progetto Maddalena Guiotto mguiotto@aboutpharma.com

Responsabile Scientifico Carlo Tondini

Direttore Oncologia Medica Ospedali Riuniti, Bergamo

Direttore commerciale

In redazione Anita Giovara Francesca Melchionna Adiam Tekeste

Progetto grafico: Serra & Associati, Milano

Coordinamento grafico: Paola Santini

Stampa:

Promografica, Paderno Dugnano (Mi)



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE DECAPEPTYL 11,25 mg/2 ml.

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA sione iniettabile a rilascio prolungato.

Ogni flaconcino di polvere contiene: principio attivo: triptorelina pamoato corri-

spondente a 11,25 mg * di triptorelina base.

* Il valore riportato corrisponde alla quantità di 11,25 mg di principio attivo realmente somministrata dopo ricostituzione Per l'elenco degli eccipienti, vedere 6.1. 3. FORMA FARMACEUTICA.

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato. Uso intra-

4. INFORMAZIONI CLINICHE.

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento del carcinoma della prostata e dei suoi secondarismi, in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone;
 carcinoma della mammella in donne in pre- e perimenopausa in cui risulta

- indicato il trattamento ormonale;
 3. endometriosi genitale ed extragenitale (stadi I-IV);

4. fibromi uterini. 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Nel carcinoma della prostata e nel carcinoma della mammella effettuare un'iniezione tassativamente ogni 3 mesi.

Nell'endometriosi e nel fibroma uterino il trattamento deve iniziare nei primi 5 giorni del ciclo. La frequenza delle iniezioni è di una ogni 3 mesi.

4.3 Controindicazioni.

lpersensibilità al principio attivo (o analoghi) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Questo medicinale non può essere utilizzato in gravidanza. Interrompere il trat-tamento in caso di insorgenza fortuita di gravidanza (vedere 4.6). 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.

Negli adulti, l'uso prolungato di analoghi del GnRH può indurre perdita ossea e au-mentare il rischio di osteoporosi.

Nei pazienti trattati con antiipertensivi, può essere necessaria una correzione

Prima della prescrizione di triptorelina, è raccomandata la verifica dello stato di

non gravidanza della paziente. <u>Uomini</u> La triptorelina, come altri analoghi del GnRH, causa inizialmente un au-mento temporaneo dei livelli serici di testosterone e una possibile esacerbazione dei sintomi generalmente associati al cancro prostatico. Può manifestarsi infatti un peggioramento del quadro clinico (comparsa o aggravamento dei segni di ostruzione delle vie urinarie ed ematuria) ed in presenza di metastasi ossee, comostruzione delle vie utilitate de entaturia) ed il presenza di metastasi ossee, comparsa o aumento del dolore osseo e fenomeni di compressione midollare (parestesie o senso di debolezza agli arti inferiori). Tali complicazioni regrediscono spontaneamente quando la testosteronemia raggiunge i livelli di castrazione (solitamente entro 20 giorni dalla prima somministrazione). I pazienti che presentano ostruzione del tratto urinario o compressione del midollo spinale o a rischio spe-cifico di sviluppo di tali eventi, devono essere tenuti sotto attenta osservazione. Per contrastare l'aumento iniziale dei livelli di testosterone, è possibile ricorrere. all'inizio del trattamento con Triptorelina, all'uso di un antiandrogeno. È utile un controllo periodico dei livelli ematici di testosterone, in quanto non dovrebbero su-

perare il valore di 1 ng/ml. Donne. Al dosaggio raccomandato, la triptorelina causa amenorrea ipogonado tropa persistente inducendo uno stato di ipoestrogenismo confrontabile con quello osservato in menopausa che si mantiene per tutta la durata della terapia. Qualora si manifesti metrorragia dopo il primo mese, sono da raccomandarsi la misurazione dei livelli plasmatici di estradiolo e, se inferiori a 50 pg/ml, indagini sulla presenza di possibili lesioni organiche. La funzionalità ovarica è ripristinata dopo la sospensione del trattamento; l'ovulazione riprende circa 5 mesi dopo l'ul-tima iniezione. Una somministrazione protratta oltre i sei mesi deve essere attentamente valutata dal medico specialista per determinare se i benefici previsti superano i possibili effetti collaterali conseguenti a soppressione estrogenica pro-lungata, specialmente a livello osseo. Durante il trattamento e nei tre mesi successivi all'ultima iniezione dovrebbe essere adottato un metodo contraccettivo non ormonale. Nelle pazienti con carcinoma della mammella il trattamento con Decapeptyl 11,25 mg può essere utile nei casi in cui le altre terapie non hanno determinato una risposta clinica oppure hanno perso la loro efficacia; qualora utilizzato come farmaco di prima scelta, il Decapeptyl non riduce l'efficacia delle

attre terapie, ove richieste. 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.

Non sono state riferite interazioni clinicamente significative con altri prodotti me-

4.6 Gravidanza e allattamento

Giravidanza. Gli studi su animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno. Durante la sorveglianza post-immissione in commercio e in un numero limitato di donne in-

Disordini generali e condizioni del sito di somministrazione: febbre, malessere,

Indagini: aumentata pres

4.9 Sovradosaggio.

Non sono state segnalate reazioni avverse conseguenti a sovradosaggio. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.**

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Codice ATC: L02AE04.

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'ormone liberatore delle gonadotro-pine. La Triptorelina è un decapeptide sintetico (D-Trp-6-LHRH), analogo del GnRH naturale. La sostituzione della glicina in posizione 6 con D-Triptofano assicura un significativo potere agonista e una resistenza più marcata al degrado enzimatico (numerosi studi *in-vivo* e *in-vitro* hanno evidenziato una potenza fino a 100 volte superiore a quella dell'ormone naturale). Il trattamento continuato con triptorelina causa la soppressione della funzione gonadotropa pituitaria mediante un mec-canismo di desensibilizzazione dei recettori pituitari del GnRH. All'inizio del trattamento, negli uomini può manifestarsi un aumento transitorio della fosfatasi

Studi condotti su animali ed esseri umani hanno dimostrato che l'attività degli analoghi del GnRH è un effetto a due fasi: dopo la somministrazione di triptorelina, una breve fase di stimolazione pituitaria, caratterizzata da un aumento dei livelli plasmatici di gonadotropina e degli ormoni gonadici, seguita da inibizione della secrezione pituitaria di gonadotropina con conseguente soppressione della produzione ormonale gonadica e calo dei livelli plasmatici degli steroidi sessuali al di sotto dei valori di castrazione. I livelli di castrazione sono raggiunti entro 20 giorni dalla somministrazione e rimangono costanti per l'intero periodo di rila-scio del principio attivo; l'effetto inibitorio è completamente reversibile una volta

sospesa la somministrazione del prodotto. Diverse osservazioni su animali hanno inoltre evidenziato un effetto gonadico diretto dovuto alla diminuita sensibilità dei recettori periferici di GnRH

5.2 Proprietà farmacocinetiche.Dopo iniezione intramuscolare di Decapeptyl 11,25 mg, si osserva nei pazienti un picco iniziale di triptorelina entro le prime 3 ore; dopo una fase di decremento dei livelli plasmatici che perdura per il primo mese, il tasso di triptorelina si mantiene per almeno 3 mesi al livello di castrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

La tossicità acuta è stata valutata nel ratto e nel topo dopo somministrazione unica per via intraperitoneale e sottocutanea. Per quanto riguarda la via intraperitoneale la DL_{50} è molto bassa, pari a 100 mg/Kg nel ratto e a 160-200 mg/Kg nel topo. Dopo somministrazione sottocutanea, in entrambe le specie la DL_{50} è risultata non misurabile anche dopo somministrazioni singole corrispondenti a 150.000 volte (per il ratto) e 250.000 volte (per il topo) la dose normalmente utilizzata nell'uomo. Gli studi di tossicità cronica condotti nel cane e nel ratto hanno mostrato che le ripetute somministrazioni non inducono modificazioni a carico di organi ed apparati diversi da quello riproduttivo. <u>Gli studi di tossicologia animale</u> non hanno mostrato tossicità specifica della molecola Gli effetti osservati sono dovuti alle proprietà farmacologiche del prodotto sul sistema endocrino. Non è stato evidenziato alcun effetto mutageno indotto dalla triptorelina. Il riassorbi-mento delle microsfere avviene nel sito di iniezione attraverso un processo di digestione macrofagica che si instaura nelle prime ore dopo l'iniezione e si completa entro 120 giorni con una totale *restitutio ad integrum* del tessuto mu-

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1 Elenco degli eccipienti.

a) Flaconcino polvere contenente: copolimeri d,l-lactide-glicolide p.b.d., mannitolo, carmellosa sodica, polisorbato 80.

b) Fiala da 2 ml contenente: mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili. 6.2 Incompatibilità.

Non risultano dati di incompatibilità con altri farmaci

6.3 Periodo di validità.

3 anni a confezionamento integro.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazioneNon conservare al di sopra dei 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione costituita da 1 flaconcino di polvere, 1 fiala solvente da 2 ml, due aghi e una siringa. Flaconcino di vetro neutro tipo I con capacità utile di 4 ml conte-nente microsfere liofilizzate, chiuso ermeticamente con tappo in elastomero e sigillo in alluminio. Fiala di vetro neutro tipo I con capacità utile di 2 ml contenente solvente di sospensione. Siringa sterile monouso in polipropilene per prelevamento del solvente di sospensione e iniezione i.m.; 1 ago per prelevamento del solvente di sospensione; 1 ago per iniezione i.m.

6.6 Istruzioni per l'uso.

La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo la preparazione utilizzando esclusivamente il solvente di sospensione fornito nella confezione. La sospensione ottenuta non deve essere miscelata con altri medicamenti.

cinte esposte a triptorelina, non sono stati segnalati casi di malformazione o fetotossicità attribuibili al prodotto. Tuttavia, poiché il numero di pazienti è troppo limitato per consentire una valutazione concludente del rischio di malformazione fetale o fetotossicità, in caso di insorgenza di gravidanza durante la somministrazione di triptorelina, la terapia deve essere interrotta.

La Triptorelina è controindicata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guida e sull'uso di macchinari. 4.8 Effetti indesiderati.

Esperienza nelle sperimentazioni cliniche. I valori sottoriportati si basano sull'analisi dei dati cumulativi riferiti durante le sperimentazioni cliniche delle formulazioni di 1 e 3 mesi su una popolazione di circa 2400 pazienti. Le reazioni avverse riferite durante le sperimentazioni cliniche hanno prevalentemente interessato le proprietà farmacologiche, come l'ipogonadismo ipogonadotropo o la stimolazione gonadica pituitaria iniziale.

Terminologia di classificazione delle reazioni avverse da farmaco (frequenza): *Molto comune* (≥ 10%) - *Comune* (≥ 1% - < 10%) - *Non comune* (≥ 0,1% - < 1%) - *Rara* (≥ 0,01% - < 0,1%) - *Molto rara* (< 0,01%).

Tollerabilità generale negli adulti: molto comuni: vampate di calore e iperidrosi da moderate a importanti generalmente non richiedenti la sospensione della terapia. Tollerabilità generale negli uomini: molto comuni all'inizio del trattamento (vedere "Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego"): peggioramento della sintomatologia urinaria inclusi disuria ed ematuria, dolore osseo metastatico e sintomi associati a compressione del midollo spinale da metastasi verte-brali (mal di schiena, astenia, parestesia agli arti inferiori) durante l'aumento temporaneo dei livelli plasmatici di testosterone all'inizio del trattamento. Tali ma-nifestazioni sono transitorie e scompaiono generalmente nell'arco di una o due settimane. Comune durante il trattamento: diminuzione della libido e disfunzione erettile associate alla riduzione dei livelli plasmatici di testosterone conseguente agli effetti farmacologici della triptorelina. Come conseguenza della diminuzione dei livelli plasmatici di testosterone, può verificarsi diminuzione del volume testi-

- Tollerabilità generale nelle donne: Molto comuni all'inizio del trattamento: esacerbazione dei sintomi di endometriosi (dolore pelvico, dismenorrea) durante l'iniziale e transitorio aumento dei livelli plasmatici di estradiolo. Tali manifestazioni sono transitorie e scompaiono generalmente nell'arco di una o due
- Emorragie genitali, incluse menorragia e metrorragia nel mese successivo alla prima injezione.

Molto comuni durante il trattamento: durante tutti gli studi clinici effettuati sull'endometriosi, le reazioni avverse hanno evidenziato un guadro generale di eventi ipoestrogenici associati a blocco ovarico-pituitario, quali turbe del sonno, cefalea labilità emotiva, secchezza vulvovaginale e dispareunia, diminuzione della libido. Comuni durante il trattamento con formulazione di triptorelina di 1 mese: dolore alla mammella, spasmi muscolari, artralgia, aumento di peso, nausea, dolore/disturbo addominale, astenia,

Tollerabilità locale: comuni: dolore, eritema e irritazione nel punto di iniezione. Esperienza post-immissione in commercio-

Durante la sorveglianza dopo l'immissione in commercio, sono stati segnalati altri effetti indesiderati molto rari. Gli effetti indesiderati sono classificati per categorie di organi sistemicie i in ordine decrescente di frequenza di segnalazione. Disordini endocrini: ginecomastia.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione: anoressia. Disturbi psichiatrici: depressione, disturbi della personalità

Disturbi del sistema nervoso: vertigini, parestesia negli uomini Disturbi della vista: visione sfocata o disturbi visivi.

Disturbi di orecchio e labirinto: vertigini sporadicamente associate a sintomato-

Disturbi cardiaci: palpitazioni.

Disturbi di tipo respiratorio, toracico e mediastinico: dispnea Disturbi gastrointestinali: diarrea, vomito, costipazione.

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni da ipersensibilità, inclusi prurito, orticaria, rash, edema angioneurotico (vedere "Controindicazioni"), perdita di capelli.

Disturbi muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e delle ossa: artralgia, mialgia e astenia muscolare in uomini e donne, episodi di dolore osseo negli uomini du rante la terapia. Vedere anche "Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego" per quanto attiene al rischio di osteoporosi.

Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella: nelle donne, disturbi mestruali prolungati quali amenorrea, menorragia e metrorragia post-trattamento. Vedere il paragrafo relativo a fibromiomi uterini ed endometriosi in "Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego".

N.B.: È importante che la preparazione dell'iniezione sia effettuata seguendo rigorosamente le istruzioni sottoriportate. Qualsiasi iniezione effettuata in modo scorretto che comporti una perdita di farmaco deve essere immediatamente segnalata al Medico curante

1 – Preparazione del paziente Il paziente deve essere in posizi l'iniezione disinfettata

Preparazione dell'iniezione
 La presenza di bolle sulla superficie de

avaria del prodotto

Rompere il collo del

· Prelevare tutto il solvente con la siringa



Rimuovere la linguetta verde alla sommità del flaconcino

 Trasferire il solvente nel flaconcino contenente la polvere



Posizionare l'ago sopra il livello del liquido. Non estrarre l'ago dal flaconcino

• Agitare senza capovolgere il flaconcino fino all'ottenimento di una miscela omogenea



 Prima di prelevare la sospensione, verificare che non ci siano agglomerati (nel caso in cui ci fossero agglomerati, continuare ad agitare il flaconcino fino alla completa omogeneizzazione della sospensione)

• Prelevare tutta la sospensione senza capovolgere il flaconcino



 Rimuovere l'ago usato per la ricostituzione. Avvitare l'altro ago alla siringa (avvitare con forza). Afferrare solo la parte colorata dell'ago per avvitarlo alla si

Spingere l'aria fuori dalla siringa



3 - Somministrazione

· Iniettare immediatamente



4 – Dopo l'uso

Riporre gli aghi nel contenitore destinato al loro smaltimento

Eliminare il materiale utilizzato per l'iniezione, riponendolo nella confezione e non riutilizzare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. lpsen S.p.A. - Via A. Figino, 16 - 20156 Milano. **8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio.**

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.

Data di prima autorizzazione: 10.12.1998. Data dell'ultimo rinnovo: 22.02.2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.

Medicinale soggetto a prescrizione medica - Rimborsabile in classe A, Nota 51 - Prezzo al pubblico: € 524,59

AIFA in data Depositato







Triptorelina

Decapeptyl[®]3,75 mg/2 ml

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato