

## *Notizie al femminile*

di **Monica Faganello**, farmacista

Uomini e donne rispondono ai farmaci in maniera differente, hanno un sistema immunitario che non reagisce nel medesimo modo agli stimoli esterni e sono soggetti in misura diversa all'insorgenza di determinate patologie.

La medicina di genere, prima ancora di essere una scienza, è quindi una forma di sensibilità che si contrappone a una ricerca scientifica da sempre abituata a pensare alla donna come a un "piccolo uomo".

Questa rubrica si propone di fornire le notizie più importanti riguardanti la salute e il benessere femminile; si farà riferimento ai temi trattati nelle più recenti conferenze stampa, alle iniziative di genere, alle campagne medico-informative, alle nuove ricerche, ai farmaci, ai trattamenti e ai centri di elezione per la cura delle patologie femminili.



## TUMORE AL POLMONE: IL NUOVO KILLER DELLE DONNE

Secondo una recente ricerca italiana, in Europa la mortalità per tumore al seno nelle donne e, in generale, i tassi di mortalità per tumori sono in diminuzione.

Al tempo stesso, si assiste a un raddoppio di decessi per cancro al polmone negli ultimi venti anni, in particolare nelle donne. Il dato rilevante evidenziato dalla ricerca è che i tassi di mortalità per cancro ai polmoni continuano a salire nelle donne, mentre quelli per tumore alla mammella scendono grazie ai notevoli progressi accumulati negli anni per il trattamento, lo screening e la diagnosi precoce della malattia. Per il 2013 si stimano in Europa 88.886 decessi (14,6 per 100.000 donne) per cancro al seno e 82.640 morti (14 per 100.000 donne) per cancro ai polmoni.

“Se queste tendenze opposte per la mortalità da tumore al seno e al polmone nelle donne dovessero continuare, nel 2015 il cancro al polmone diventerà la prima causa di mortalità per cancro in Europa”, ha spiegato Matteo Malvezzi dell’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e primo autore della ricerca. “Questa situazione si è già verificata nel Regno Unito e in Polonia, i due paesi con i tassi di cancro al polmone più elevati. L’aumento di mortalità per cancro al polmone nelle donne del Regno Unito riflette la maggiore prevalenza di giovani donne fumatrici alla fine degli anni sessanta e degli anni settanta, forse a causa dei cambiamenti negli atteggiamenti socio-culturali in quel periodo. Tuttavia, oggi nel Regno Unito e nel resto d’Europa meno giovani donne fumano e, di conseguenza, le morti per cancro ai polmoni potrebbero iniziare a stabilizzarsi dopo il 2020 con una mortalità di circa 15 per 100.000 donne”.

Nonostante le previsioni per l’Italia siano leggermente migliori di quelle europee, i numeri della mortalità per questa malattia nel nostro paese sono comunque impressionanti: nel 1990 il numero di decessi tra gli uomini è stato pari a 25168, mentre la stima per il 2013 è leggermente minore, pari a 24736 persone; per le donne, se nel 1990 i decessi per carcinoma polmonare sono stati appena 4431, nel 2013 saranno – secondo lo studio – esattamente il doppio, cioè 8803.

“Il messaggio chiave per i governi dell’UE – ha aggiunto Carlo La Vecchia, capo del Dipartimento di Epidemiologia e docente all’Università Statale di Milano, autore e responsabile della ricerca - è la lotta contro il fumo, in particolare tra gli uomini e le donne di mezza età, cioè le generazioni di europei maggiormente esposti al fumo. Se si riuscisse ad aiutare e incoraggiare più persone a smettere di fumare, o a dissuaderle dal cominciare, in Europa si potrebbero evitare centinaia di migliaia di morti per cancro ogni anno”.

## TEST GENOMICO PER IL CARCINOMA DEL SENO

Anche in Italia è possibile effettuare un nuovo test genomico in grado di identificare i tumori che rispondono più efficacemente alla chemioterapia, consentendo di evitarla quando non necessaria e offrendo così alla donna il migliore trattamento adiuvante possibile a seguito di un tumore iniziale del seno.

Il test che si basa sull'esame dell'attività di 21 geni specifici (16 correlati al tumore e 5 di riferimento), sulla loro interazione e funzionalità, rileva i tumori a bassa probabilità di dare recidive e dunque trattabili con la sola terapia ormonale e si può effettuare in qualsiasi momento su un piccolo campione di tessuto tumorale prelevato durante l'intervento chirurgico (asportazione del nodulo, mastectomia, biopsia mammaria) e conservato in ospedale. Ciò significa che, anche nel caso in cui il test sia effettuato a distanza dall'intervento, non occorre sottoporsi a ulteriore indagine diagnostica o chirurgia. L'indicazione del test genomico è rivolta ai tumori in stadio precoce con recettori positivi per l'estrogeno (ER+) o per il progesterone (PgR+) e linfonodi negativi e nelle pazienti in post menopausa ER+ e con 1-3 linfonodi positivi. Fondamentale è il momento dell'esecuzione, cioè prima di qualsiasi trattamento post-operatorio che potrà essere finalizzato nell'arco di 10-14 giorni (tempo massimo per conoscerne i risultati dell'esame) e realizzato su misura all'attività biologica (comportamento e natura) di quel tumore.

I risultati dell'analisi, disponibili nell'arco di 7-10 giorni, vengono inseriti in un'equazione matematica che permette di ottenere informazioni sulla probabilità di recidiva o di metastatizzazione, attraverso un indice di rischio, di un tumore mammario entro dieci anni dalla diagnosi iniziale. Questa informazione consente di identificare meglio le pazienti che possono beneficiare di una chemioterapia e quelle che invece necessitano solo di una terapia ormonale. La novità del test genomico quindi sta nella grande potenzialità di questa metodica di rivoluzionare l'approccio terapeutico garantendo al paziente la certezza di una cura su misura in relazione all'attività biologica del tumore. "La comprensione che tumori apparentemente simili sono estremamente diversi da un punto di vista molecolare - ha spiegato Giampaolo Bianchini, oncologo presso il Dipartimento di Oncologia Medica del San Raffaele di Milano - ha aperto una nuova strada per migliorare le cure in oncologia. Questo significa non solo cercare farmaci migliori per trattare il paziente, ma identificare il sottogruppo di pazienti che potrà davvero derivare un significativo beneficio terapeutico dai trattamenti attualmente disponibili. In quest'ottica i più recenti test su base genomica, rispetto alle metodiche standard utilizzate a oggi nella pratica clinica corrente, consentono di selezionare con maggiore precisione il sottogruppo di donne che trattate con terapia ormonale e in assenza di coinvolgimen-

to linfonodale, non è atteso possano beneficiare significativamente da un trattamento aggiuntivo chemioterapico sia perché il loro rischio di recidiva è estremamente basso e sia perché il beneficio atteso dalla chemioterapia in quel sottogruppo è estremamente basso. Anche una sottostima del rischio di recidiva con metodi non sufficientemente accurati e riproducibili può comportare da parte dell'oncologo il suggerimento di evitare un trattamento chemioterapico adiuvante, dal quale la paziente avrebbe invece potuto derivare un beneficio clinico”.

A oggi, nel mondo, sono stati richiesti oltre 275 mila test da più di 10 mila clinici in 70 paesi. Gli studi condotti in Francia, Germania, Spagna e Regno Unito hanno dimostrato che l'impiego del test è in grado di modificare la strategia terapeutica adiuvante in un terzo circa delle pazienti e nella pratica clinica americana, dove è di uso corrente, ha ridotto l'utilizzo della chemioterapia dal 63% nel 2006 al 45% nel 2009.

“E' finita l'epoca in cui il tumore della mammella veniva considerato una malattia unica assoggettata indistintamente a tutte le terapie possibili – ha dichiarato Michelino de Laurentiis, docente di Oncologia Molecolare presso l'Università Federico II di Napoli e Direttore della Divisione di Oncologia Medica Senologica dell'Istituto Tumori Fondazione Pascale della stessa città – Oggi ci stiamo orientando sempre più verso una personalizzazione della terapia, che consiste nel definire caso per caso la migliore strategia terapeutica integrata. In quest'ottica, i più recenti test genomici sono in grado di dirimere i dubbi terapeutici in casi particolarmente difficili”.

“Data l'eterogeneità del tumore del seno – ha dichiarato Wolfgang Eiermann, direttore dell'Interdisciplinary Oncology Center di Monaco, Germania - è necessario arrivare a capire meglio la biologia del tumore, prerequisito fondamentale per un trattamento individualizzato. È, infatti, ormai chiaro che non è più possibile avere un'unica strategia di approccio al tumore ma che, invece, occorre avvalersi di ulteriori parametri prognostici e predittivi che favoriscano la creazione di terapie mirate alle caratteristiche di ogni singolo tumore. Lo sviluppo di test che definiscono il profilo genetico di un tumore è un passo importante in questa direzione, aiutando anche a differenziare i pazienti con un basso profilo di rischio da quelli ad alto rischio, attraverso l'analisi dei geni correlati all'attività di proliferazione e all'espressione dei recettori ormonali”. In Italia il limite all'utilizzo dei più recenti test genomici è tuttora rappresentato dai costi che, non essendo il test rimborsato dal sistema sanitario, sono ancora a carico dei singoli pazienti. Una situazione che, ci auguriamo, sarà presto superata.

## NUOVO SCREENING PER IL TUMORE UTERINO: DAL PAP TEST AL TEST HPV

A partire dal 2013, per le oltre 160 mila donne lucane tra i trentacinque e i sessantacinque anni, lo screening ordinario per il tumore del collo dell'utero con il tradizionale Pap test sarà sostituito dal test Hpv che garantisce una maggior efficacia e protezione. In caso di test Hpv negativo sarà sufficiente ripetere l'esame ogni cinque anni mentre il Pap test diventerà un esame di secondo livello per confermare la presenza di eventuali alterazioni cellulari rilevate nelle donne con test Hpv positivo. Il nuovo modello di screening con test Hpv Hc2 è basato sulla tecnologia molecolare Hybrid Capture 2 in grado di rilevare la presenza del papilloma virus (Hpv), principale responsabile del tumore della cervice uterina che colpisce ogni anno circa 3.500 italiane.

“La Basilicata è tra le prime regioni, insieme alla Toscana, a compiere questo importante passo avanti nello screening - ha commentato Sergio Schettini, coordinatore regionale dello screening cervico uterino, direttore del Dipartimento della Donna e del Bambino dell'Ao San Carlo di Potenza - Numerosi studi e progetti pilota realizzati in tutta Italia, hanno ampiamente dimostrato che il test Hpv è uno strumento di prevenzione più efficace del Pap test per le donne a partire dai trentacinque anni di età. Se il test Hpv è negativo, la donna non presenta fattori di rischio e può ripetere il controllo dopo cinque anni. Questo significa - ha proseguito - maggiore protezione e minore impatto dello screening perché vengono evitati controlli frequenti ed esami non necessari, inoltre per il sistema sanitario il nuovo modello comporta un risparmio in termini di costi e di utilizzo più efficiente delle risorse”.

La procedura di prelievo è identica a quella del Pap test, facile, indolore e non invasiva. Il materiale prelevato non è però letto al microscopio, come nel Pap test, ma utilizzato per la ricerca del papilloma virus ad alto rischio con un test di laboratorio specifico. Il campione viene conservato in un liquido e analizzato con la tecnologia molecolare HC2 che si basa sull'amplificazione del segnale per il rilevamento del DNA e permette di individuare i tipi di papilloma virus ad alto rischio oncogeno.

Per le donne tra i venticinque e i trentaquattro anni resterà valido lo screening basato sul Pap test e il test Hpv sarà utilizzato solo in un secondo livello di analisi. “Nelle donne giovani le infezioni da papilloma virus sono molto frequenti e nella maggior parte dei casi si tratta d'infezioni transitorie che scompaiono nell'arco di uno o due anni. Per questo, sotto i trentacinque anni d'età, la rilevazione del papilloma virus non è ritenuta una strategia di screening primario efficace - ha concluso Schettini - dopo i trentacinque anni di età, invece, le infezioni sono meno frequenti e più persistenti, quindi più rischiose. È importante rilevare che se il test Hpv risulta positivo non significa che la donna è malata o che sicuramente svilupperà il tumore, ma solo che siamo in presenza di un fattore di rischio che richiede successivi approfondimenti, tra cui, in primis, il Pap test”.

## DOLORE PELVICO: EMERGENZA SOCIALE E RITARDO DIAGNOSTICO

Sono oltre tre milioni e mezzo in Italia le donne in età fertile colpite da dolore pelvico e vittime di importanti ritardi diagnostici legati a banalizzazioni e/o letture psicogene della patologia. Passano in media dieci anni per identificare correttamente l'endometriosi (una grave malattia che può condurre anche all'infertilità), 5-7 anni per la sindrome della vescica dolorosa, 4 anni e 8 mesi per la vulvodinia (causa di fastidiosi bruciori), molti anni per la sindrome del colon irritabile. Anche se la vera base biologica del dolore pelvico è un'inflammatione progressiva di organi e tessuti, nei fatti le pazienti si sentono dire che si tratta solo di stress, di fattori psicologici. Così passano gli anni e il dolore pelvico da segnale amico (dolore nocicettivo) che avverte di un danno biologico in corso, diventa malattia (neuropatico), con aggravamento dell'inflammatione, lesione della citoarchitettura e della funzione di ogni organo, infine esasperazione dei disturbi e dei sintomi associati. Inoltre, se all'inizio era interessato un solo organo, dopo anni di trascuratezza l'inflammatione e il malessere interessano e ammalano anche il resto dell'organismo, fino a colpire tutta la pelvi. Questo causa una progressiva complessità del quadro clinico fino a richiedere una collaborazione multispecialistica per essere affrontato e, se ancora possibile, guarito.

Solo l'endometriosi colpisce tre milioni di donne nel nostro Paese e si caratterizza per dare disturbi importanti (dismenorrea, dolore ovulatorio, dispareunia profonda) e nel 70% dei casi già presenti prima dei trenta anni, nel 45-50% prima dei venti ed è responsabile del 30% di tutti i casi d'infertilità femminile. "Un prezzo personale altissimo – ha sottolineato la professoressa Alessandra Graziottin direttore del Centro di Ginecologia del San Raffaele Resnati di Milano – in termini d'interventi chirurgici, di perdita di energia vitale, d'infelicità, di ridotta competitività sul lavoro, di crisi sessuali e coniugali". "La vulvodinia interessa il 10-12% delle donne – ha spiegato il dottor Filippo Murina, responsabile del Servizio di Patologia Vulvare dell'Ospedale Buzzi di Milano – e presenta come sintomi principe sia il dolore vulvare, spontaneo o provocato, della durata di almeno sei mesi, sia il dolore all'inizio della penetrazione. Nell'anamnesi il 32% delle donne soffre durante i rapporti, fin dalla prima volta. Il 75% delle donne è incorso in almeno un'infezione da candida, il 35% le ha ricorrenti, con inflammatione cronica dell'entrata vaginale. Quasi tre adolescenti italiane su dieci che si rivolgono agli ambulatori pubblici

italiani per una visita ginecologica presentano una candidiasi recidivante, che predispone a vestibolite/vulvodinia. Ecco perché la diagnosi precoce e una terapia adeguata sono essenziali anche in quest'ambito. "Uno dei principali campanelli d'allarme sul fronte del dolore pelvico viene lanciato dal colon – ha commentato il professor Vincenzo Stanghellini, del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna – Il colon è uno degli organi immunocompetenti più importanti di cui disponiamo: una vera e propria "sentinella" che regola la temperatura infiammatoria del corpo. Tanto è vero che, quando si riesce a ridurre lo stato flogistico che colpisce la parete del colon, si ottiene un miglioramento di tutti gli altri quadri. Per questo non sono mai da sottovalutare disturbi come "coliti" e intolleranze alimentari, perché spesso s'intrecciano ai problemi ginecologici (vulvodinia), urologici (cistiti ricorrenti e sindrome della vescica dolorosa), e sessuologici (dispareunia). Tuttavia, sia le pazienti, sia, purtroppo, alcuni medici, tendono a sottovalutare questi segnali. La malattia viene, infatti, scambiata per altri processi patologici addominali, esponendo le pazienti che ne sono affette addirittura a interventi chirurgici inutili e potenzialmente dannosi".

"La sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale interessa il 6,5% delle donne – ha ricordato Alessandro Graziottin – ma solo il 9,7% di loro riceve una diagnosi corretta in tempi brevi. È caratterizzata da comparsa di disturbi che tendono ad aumentare al progressivo riempimento vescicale, per cui la paziente decide di assecondare precocemente lo stimolo minzionale, per cercare sollievo. Il 36% delle donne con questa sindrome soffre di cistiti ricorrenti, di cui il 60% compare 24 – 72 ore dopo un rapporto sessuale. Il 48% ha sempre dolore alla penetrazione come sintomo associato, ma raramente questo fattore viene indagato. Il ritardo diagnostico favorisce purtroppo l'evoluzione verso la cistite interstiziale, patologia grave e impegnativa. Non ultimo, l'infiammazione cronica causa anche depressione e questa, a sua volta, amplifica la percezione del dolore fino a otto volte. È urgente quindi un maggiore impegno dei medici per una diagnosi precoce, perché spesso i sintomi esordiscono nell'adolescenza o nella prima giovinezza, condizionando tutta la vita della donna e i suoi progetti di realizzazione personale e professionale, di coppia e di famiglia".

