GUONEWS

ORGANO UFFICIALE DEL GRUPPO URO-ONCOLOGICO DEL NORD-EST
ANNO 7 - NUMERO 22 - DICEMBRE 2006

CARI COLLEGHI…

… essendo momentaneamente vacante il posto di Presidente del GUONE, nonostante il mio mandato sia concluso mi sono impegnato con piacere a portare a termine la pubblicazione di questo numero di GUONEWS.
L'ultimo Corso GUONE tenutosi a Limenna (PD) il 24 novembre scorso è stato un successo sia per il grande numero di partecipanti, che per la qualità del contenuto scientifico che ha avuto come argomento "new trends in renal cell carcinoma". Da Relatori di chiara fama nazionale ed internazionale, sono stati brillantemente sviluppati i temi della nuova frontiera nel campo della terapia chirurgica radicale e conservativa , della prognosi e della terapia medica. Di questo rendiamo merito ai Colleghi della Clinica Urologica di Padova.
In questo numero della rivista viene ulteriormente approfondito il tema della chemioterapia della neoplasia renale e prospettati i nuovi orizzonti della Tomoterapia nel carcinoma della prostata.

A voi tutti una buona lettura e un sincero auguro di buon Natale e felice Anno nuovo e……ad maiora!

Filiberto Zattoni

IN QUESTO NUMERO:

LA TOMOTERAPIA: PRESENTE E FUTURO DEL TRATTAMENTO DEI TUMORI PROSTATICI.....R. BORTOLUS ET AL.....PAG. 2

LA TERAPIA MEDICA CEL CARCINOMA RENALE METASTATICO .....M. BARI.....PAG. 6

CONGRESSI E CONVEGNI: COSA SUCCEDERÀ?.....M. SARTORI, C. BONOMO.....PAG. 9

LINEA ONCOLOGIA
fidia

LA RIVISTA GUONENEWS E' SOSTENUTA DA UN EDUCATIONAL GRANT DI FIDIA FARMACEUTICI S.P.A.

LA *TOMOTERAPIA:* PRESENTE E FUTURO DEL TRATTAMENTO DEI TUMORI PROSTATICI

R. Bortolus*, I. Abu Rumeileh*, E. Capra°, A. Dassiè°, A. Drigo°, G. Sartor°, M.G.Trovo'*

*Oncologia Radioterapia, Dipartimento Terapie Radianti e Metaboliche: Centro Riferimento Oncologico IRCCS Aviano Pn
°Fisica Sanitaria, Dipartimento Terapie Radianti e Metaboliche : Centro Riferimento Oncologico IRCCS Aviano Pn

Introduzione

Negli ultimi 10 anni le apparecchiature deputate al trattamento radioterapico hanno avuto una notevole evoluzione tecnologica con l'intento di rendere sempre più efficace la cura del tumore. Distribuzioni di dose sempre più conformate ed incrementi di dose al volume tumorale, hanno portato ad un aumento delle possibilità di un controllo loco regionale della malattia ed a una riduzione, nello stesso tempo, della probabilità di insorgenza di complicanze ed effetti collaterali ai tessuti sani.

Con la realizzazione del MLC (Multi Leaf Collimator), accanto alle tecniche di irradiazione conformazionale (3D), hanno avuto un grande sviluppo le tecniche di irradiazione con fasci modulati (IMRT: Intensità Modulated RadioTherapy), che permettono di modificare, utilizzando varie porte d'ingresso, non solamente la forma, ma anche l'intensità del fascio radiante. Queste tecniche sono state rese possibili grazie alla evoluzione dell'imaging e dell'informatica. In particolare si sono perfezionati i sistemi di calcolo della distribuzione di dose che passano da un metodo così detto "diretto", caratterizzato dal tentativo da parte del fisico e del medico di ottimizzare la dose, a un metodo "inverso" nel quale vengono semplicemente fissati alcuni riferimenti dosimetrici al volume bersaglio ed agli organi a rischio e l'elaboratore dà come risultato la sequenza di erogazione di radiazioni per conseguire questi obiettivi.
In questa ottica e all'avanguardia di questa evoluzione, alcuni ricercatori della Università Wisconsin-Madison hanno introdotto il sistema Hi Art (Highly Adaptive Radiotherapy) sviluppando il concetto di Tomoterapia elicoidale.

Il sistema Tomotherapy Hi-Art consente una sofisticata forma di IMRT (Intensity modulated radiotherapy) con un fascio di radiazioni a ventaglio in movimento rotazionale continuo ed una translazione longitudinale del piano porta-paziente (la sorgente radiante ruota di 360 gradi, il lettino del paziente si muove contemporaneamente in modo sincronizzato).

Il sistema è comprensivo di un elaboratore per il calcolo della distribuzione di dose (eseguito con pianificazione "inversa"), di un software ed un hardware che permettono la IGRT (Image Guided Radiotherapy), con la verifica ed il controllo del posizionamento del paziente mediante confronto di immagini tomografiche nelle singole sedute e/o fra una seduta e l'altra.

Elaborazione "inversa" del piano di trattamento

Prima di iniziare il trattamento, viene usato uno speciale software per stabilire i contorni precisi di ciascuna regione di interesse (tumore) e di ciascuna regione a rischio su un'immagine 3D (proveniente, ad es. da una TC o meglio ancora da una PET-CT, preesistente nel reparto).

L'oncologo radioterapista decide il livello di dose al tumore e la dose accettabile agli organi critici circostanti.
Il sistema calcola il percorso, la posizione e l'intensità del fascio da erogare in modo da seguire la prescrizione del medico nel modo più preciso possibile.
L'elaboratore per i piani di trattamento e la consolle dell'operatore utilizzano un "data base comune", migliorando la compattezza dell'intero sistema.

Il metodo usato per ottimizzare il piano di trattamento è più facile e preciso di quello dei sistemi convenzionali e assicura la miglior distribuzione possibile di dose al livello attuale di conoscenze

Posizionamento del paziente

Tomotherapy Hi Art permette di adattare seduta dopo seduta, il trattamento radiante alle mutate condizioni del paziente e della lesione neoplastica

effettuando giornalmente una particolare scansione TC (MVCT: immagine CT ottenuta mediante il fascio a ventaglio dell'acceleratore lineare) prima o durante ogni trattamento. Si può in questo modo controllare esattamente non solo la posizione del paziente ma soprattutto quella del tumore ed eventualmente correggere la geometria di erogazione della dose, in modo da essere sicuri che la radiazione sia diretta esattamente dove dovrebbe esserlo,
La verifica della posizione del tumore può avvenire in 2 modi: mediante il confronto dell'immagine TC ricostruita del paziente con l'immagine di riferimento, oppure mediante il confronto del sinogramma della TC con il sinogramma di riferimento, senza perdita di tempo nella ricostruzione delle immagini.
Questo è un grande passo in avanti rispetto ai sistemi tradizionali che consentono di posizionare il paziente solo in base ai laser ed ai marker esterni tatuati sulla pelle

Trattamento con movimento elicoidale del fascio rispetto al paziente

La radiazione fotonica, di energia di 6 MV, viene prodotta da un acceleratore lineare (linac) che ruota circolarmente in un gantry. Il lettino porta-paziente si muove con continuità entro l'apertura del gantry e consente, combinandosi con la rotazione del linac, una traiettoria elicoidale della sorgente del fascio(a ventaglio). Il risultato è quello di avere una distribuzione di dose estremamente omogenea e senza soluzioni di continuità e artefatti di giunzione dei campi.

Rispetto ai linac tradizionali, la rotazione dell'acceleratore all'interno di un anello permette una configurazione di sistema geometricamente e meccanicamente più stabile e riduce le frecce di inflessione di un sistema sbilanciato e completamente a sbalzo come è un linac tradizionale che effettui un tecnica rotazionale.
Inoltre la tecnica IMRT, dei sistemi RT tradizionali utilizza normalmente solo 5 o 9 od un massimo di 13 direzioni del fascio, mentre nel caso della Tomotherapy viene sfruttato ogni punto del percorso elicoidale della sorgente del fascio, con un infinito numero di direzioni. Si assommano così ai benefici di una tecnica rotazionale anche quelli di spostare il piano di irraggiamento ad ogni rotazione del linac.

Verifica della dose di trattamento in tempo reale

L'erogazione della dose viene verificata in tempo reale mediante i rivelatori, posti a valle del paziente, in modo da venire immediatamente interrotta in presenza di qualche errore.
Inoltre, la dose realmente somministrata e misurata dai detettori della TC può essere usata per creare e per rappresentare, mediante un algoritmo iterativo di deconvoluzione, una ricostruzione di distribuzione della dose realmente erogata sull'immagine MVCT, ripresa durante il trattamento stesso. In questo modo si realizza un effettivo controllo della dose somministrata, che viene confrontata con la distribuzione di dose del piano di trattamento calcolato.

Tutto questo può permettere nei trattamenti successivi una "adaptive therapy"; regioni del "target- volume" alle quali è stata somministrata una dose bassa potrebbero riceverne una più elevata nelle frazioni successive, mentre regioni di tessuto sensibile potrebbero ricevere una dose di radiazioni inferiore (Figure 1,2,3).
In aggiunta questa ricostruzione di distribuzione di dose può anche far prendere la decisione al radioterapista di riottimizzare il piano di trattamento.

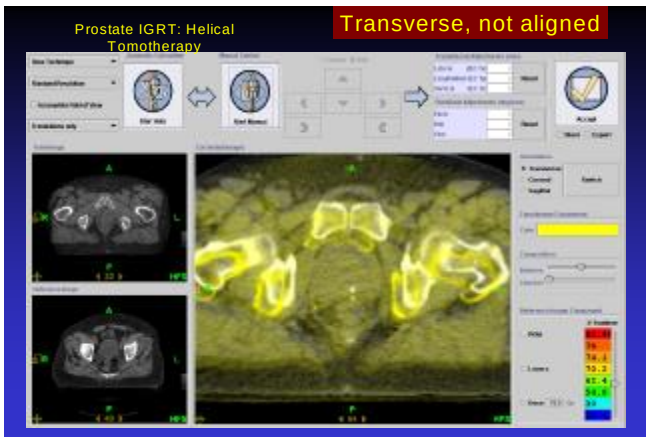

Figura 1. Verifica del trattamento in tempo reale , non allineato, modifiche assiali per ottenere allineamento

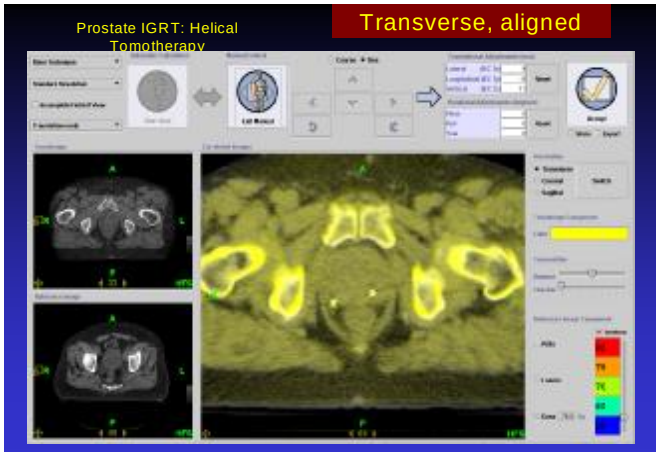

Figura 2. Allineamento ottenuto, con verifica piano trasversale.

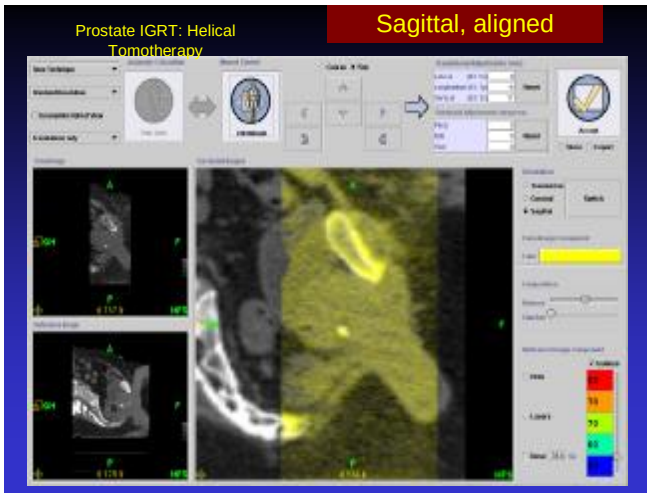

Figura 3. Allineamento ottenuto, con verifica piano sagittale.

Integrazione del sistema

Il sistema è estremamente compatto ed è l'equivalente di diverse sale tradizionali utilizzate in un reparto di radioterapia : elimina la necessità di un simulatore tradizionale o virtuale, l'elaboratore che calcola le distribuzioni di dose, il digital portal imaging e la relativa stazione di visualizzazione, il sistema record e verify, i fantocci per i controlli e l'assicurazione di qualità, per non parlare degli ormai obsoleti sistemi per realizzare i blocchi ed i compensatori.

Conclusioni

Sinteticamente i maggior pregi del sistema Tomotherapy Hi Art, rispetto ai sistemi convenzionali di radioterapia sono i seguenti:

1. *Integrazione:* un solo "data-base" per l'elaborazione del piano di trattamento, l'assicurazione di qualità, la verifica e registrazione del trattamento, la valutazione post-trattamento.
2. *Precisione*: algoritmo di sovrapposizione/convoluzione.
3. *Semplicità*: 3 schermate per pianificare e 3 schermate per trattare.
4. *Possibilità di reale IGRT:* immagine tomoelicolidale con 0,5 cGy.
5. *Assicurazione di qualità della dose somministrata al paziente*: analisi della dose in uscita dal paziente.
6. *Dimensione del campo*: 40 x > 120 cm per trattamento IMRT.
7. *Range di trattamento da 0,5 a >120 cm.*
8. *MLC*: radiazione di fuga inter-lamelle 0,5% e infra lamelle 0,3%.
9. *Direzioni dei fasci*: 360º con "l'inverse planning" non bisogna effettuare l'ottimizzazione della posizione dei fasci dei sistemi tradizionali.
10. *Schermatura ridotta* dell'acceleratore lineare per la presenza dello schermo al sotto dei rivelatori TC.
11. *Ottimizzazione della ricostruzione di dose*: accurata e interattiva.
12. *Compattezza del sistema*.

Vantaggi

I casi più complessi sono facilmente ottimizzati in modo da ottenere dosi conformazionali estremamente precise oppure raggiungere un accurato risparmio conformazionale delle strutture sensibili (in meno di 15 – 30 minuti al massimo).

I casi più complessi comprendono diverse strutture sensibili. Con la Tomotherapia, si possono usare tutti i contorni che sono necessari. Il potente sistema di calcolo della dose produce il miglior piano di trattamento disponibile compatibilmente con le conoscenze attuali.

L'apparecchiatura tecnologica per la Tomoterapia a guida metabolica in dotazione presso il nostro Dipartimento di Terapie Radianti e Metaboliche, viene utilizzata in abbinamento a due metodologie: la TC (Tomografia Computerizzata) e la PET (Tomografia a Emissione di Positroni). La TC consente di rilevare la forma della massa tumorale, quindi di tracciare la mappatura anatomica del tumore; la PET consente, una volta avviato il trattamento, di identificare le cellule tumorali metabolicamente attive, le quali per questa loro caratteristica di attività biologica

tendono ad assorbire rispetto alle cellule sane una maggiore quantità del tracciante utilizzato.

I vantaggi che si ottengono dalla Tomoterapia sono molteplici e soprattutto di enorme beneficio per il paziente: maggiore effetto tumoricida, assenza o comunque drastica riduzione degli effetti collaterali, riduzione del numero delle "frazioni", ovvero delle applicazioni e quindi delle sedute.

Esperienza personale

Nel Dipartimento di Terapie Radianti e Metaboliche del CRO IRCCS di Aviano (PN), abbiamo iniziato i trattamenti con la Tomoterapia a maggio 2006. Fino ad ora abbiamo trattato 42 pazienti. Quotidianamente vengono eseguiti 10 trattamenti 2 dei quali riservati alla patologia prostatica (radicale o adiuvante). A novembre 9 pazienti hanno completato il trattamento radiante con Tomoterapia sulla prostata; in nessun caso abbiamo evidenziato un tossicità cutanea, rettale o urinaria, solo un caso ha evidenziato un lieve tenesmo rettale, che non ha richiesto alcuna terapia medica. Il programma di Tomoterapia alla prostata, messo a punto nel nostro istituto, prevede l'erogazione di una dose equivalente di 76 Gy – 80Gy in 38-40 frazioni con un frazionamento accelerato che consenta in 28-30 sedute di completare il programma terapeutico ed una dose richiesta all'elaboratore, come costrizione, di 40 Gy in non più del 20% del volume vescicale, di 20 Gy in non più del 30% della parete del retto e di una dose massima consentita di 15 Gy in un volume non superiore al 20% delle teste femorali. Queste costrizioni ci consentono di erogare dosi elevate con iperfrazionamento in tutto il volume tumorale risparmiando i tessuti sani circostanti ed ottenendo una distribuzione di dose migliore rispetto alla 3D o alla IMRT (Figure 4, 5, 6). Conclusa questa fase di apprendimento, l'obiettivo sarà quello di incrementare ulteriormente la dose fino ad arrivare ad una dose equivalente ad 84-86 Gy del frazionamento tradizionale associando o meno anche un radio sensibilizzante come il taxotere. La nostra esperienza con la 3D in associazione con la chemioterapia non ha portato ad un aumento della tossicità, pur arrivando a dosi, nelle forme ad alto rischio (Gleason score >=8, PSA<4 ng/ml, stadio C clinico), a 80 Gy in 40 sedute. In questa esperienza preliminare abbiamo trattato 13 pazienti**:** 12/13 pz sono arrivati ad un follow-up di 3 mesi: 6/12 pz hanno presentato una riduzione di PSA, in 5/12 il PSA è rimasto invariato e 1/12 ha presentato una progressione biochimica di malattia.

9/13 pz sono arrivati ad un follow-up di 6 mesi: 3/9 pz hanno presentato una riduzione di PSA, in 3/9 il PSA è rimasto invariato e 3/9 hanno presentato una progressione biochimica.
L'assenza di un incremento della tossicità, pone l'associazione RT+Docetaxel come una delle più promettenti anche se al momento non siamo ancora in grado di distinguere quei pz a cui l'associazione potrebbe beneficiare da quelli in cui, forse, le strade terapeutiche potrebbero essere diverse.

La Tomoterapia rappresenta senz'altro l'attualità più importante ed innovativa nel trattamento radioterapico dei tumori della prostata (purtroppo attualmente presente solo al CRO di Aviano e al S. Raffaele di Milano) con possibili sviluppi sia nell'incremento della dose al target volume che controllo della tossicità radioindotta. L'associazione tra Tomoterapia con dose equivalente elevata e Taxotere potrebbe rappresentare, in studi controllati, la traccia da seguire nei prossimi anni al fine di incrementare le risposte nei tumori prostatici ad alto rischio.

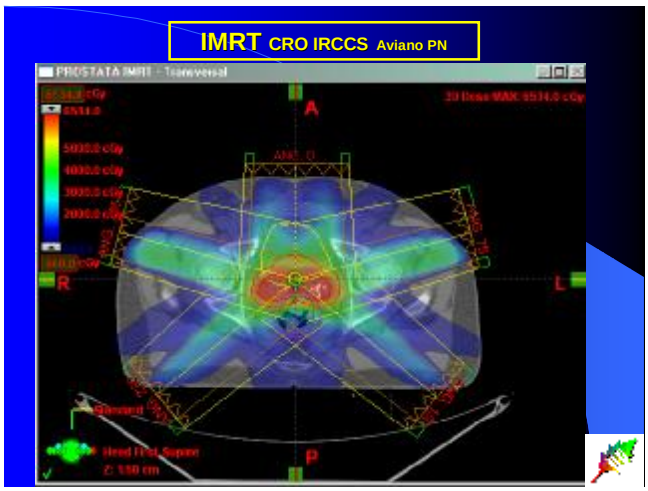

Figura 4. IMRT: distribuzione della dose; l'area rossa indica la concentrazione e distribuzione del dosaggio nell'area tumorale in un caso di radioterapia adiuvante (dose massima :6534 cGy)

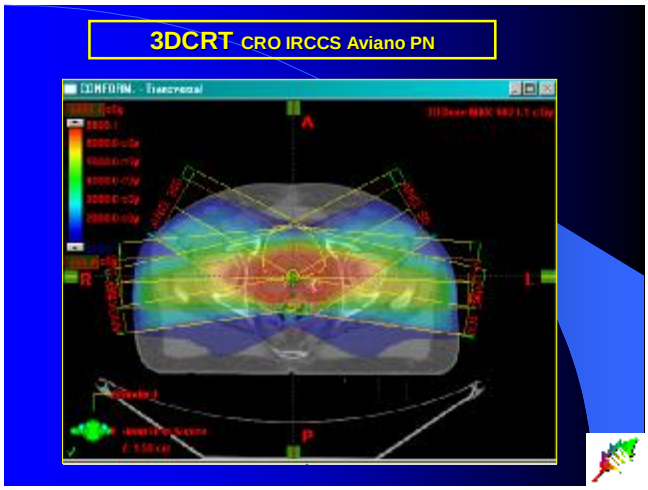

Figura 5. 3D:distribuzione della dose; l'area rossa indica la concentrazione e distribuzione del dosaggio nell'area tumorale nello stesso caso valutato per radioterapia adiuvante (dose massima:6800 cGy)

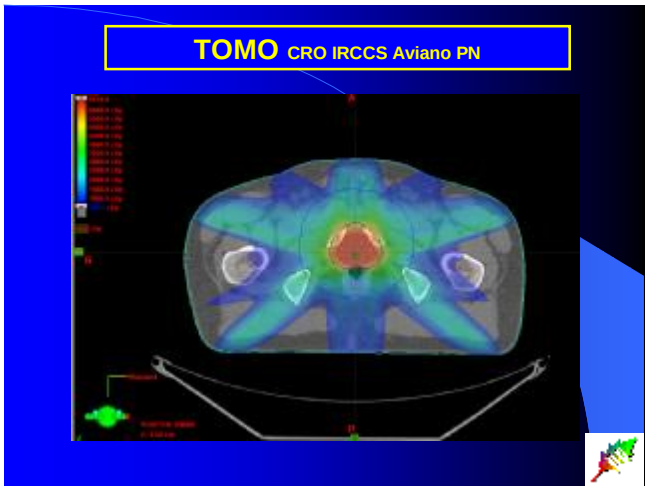

Figura 6. TOMO:distribuzione della dose; l'area rossa indicala concentrazione e distribuzione del dosaggio nell'area tumorale nello stesso caso valutato per radioterapia adiuvante (dose massima: 6534 cGy)

LA TERAPIA MEDICA DEL CARCINOMA RENALE METASTATICO

Mario Bari

Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Noale (VE) ASL 13

Introduzione

Il cancro del rene è la 3° neoplasia in ordine di frequenza dell'apparato genitourinario. Nel 70-80% dei casi trattasi di carcinoma renale a cellule chiare. Altri istotipi meno frequenti sono il carcinoma a cellule della granulosa, il carcinoma papillare tipi1 e 2. Nella maggior parte dei casi il tumore è sporadico ma può essere ereditario.

Al momento della diagnosi il tumore è localizzato in più del 50% dei casi, nel 20% ha estensione locoregionale e nel 25% si presenta già metastatico, con una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 89%, 61% e 9%.

Ciò significa che solo il 9% dei pazienti che svilupperanno metastasi è vivo a 5 anni, da cui si può dedurre la scarsa efficacia delle terapie in uso e la necessità di nuovi farmaci.

Terapia

Il carcinoma renale può evocare una risposta immune che in alcuni casi determina una remissione spontanea.

In base a tale osservazione sono state tentate varie strategie immunoterapiche volte ad accentuare o risvegliare tale reazione.

Attualmente l'interferone alfa (INF-α), l'interleuchina 2 (IL-2), la vaccinazione, la immunoterapia adottiva hanno dimostrato attività clinica.

In particolare l'interferone è in grado di dare il 10-15% di risposte, nella maggior parte dei casi trattasi di risposte parziali, solo nel 2% dei casi complete. La progression free survival media è di 4,7 mesi e la sopravvivenza media è di 13 mesi, la "schedule" con il miglior indice terapeutico è di 5-10 MU s.c. 3 volte alla settimana. Gli effetti collaterali più frequenti sono: sindrome simil influenzale con febbre, artromialgie, astenia e depressione, mentre l'aumento delle transaminasi, la leucopenia e l'anemia sono le alterazioni di laboratorio maggiormente riscontrate.

L'IL-2è stata testata con uno studio di fase 2 nel 1992. La schedule prevedeva l'uso della IL-2 per via e.v. in bolo di 15 minuti a dosi elevate (600000-720000 IU/kg) tre volte al giorno per 5 giorni ogni 5-9 giorni. Sono state osservate risposte nel 15% dei 255 pazienti trattati, di cui 7% complete e 8% parziali. La durata

media delle risposte è stata di 54 mesi, 60% dei responder erano vivi ed in remissione mantenuta a distanza di 10 anni. In effetti dopo 30 mesi non sono state più osservate recidive. Le tossicità rilevate sono state importanti e tali da rendere non facilmente gestibile questo regime di cura anche se effettuato con paziente ricoverato, motivo per cui non è diventato uno standard.

Dosi più basse di IL-2 determinano una percentuale di risposte analoghe ma di durata inferiore. La durata media delle risposte in questo caso è di 12 mesi e la sopravivenza del 2% a tre anni. Il dato è stato confermato in uno studio di fase tre, in cui sono state confrontate la IL-2 ad alte dosi con IL-2 5 MU/mq per 5 giorni alla settimana più IFN-α 5 MU/mq 3 volte alla settimana. L' IL-2 è risultate significativamente più efficace della associazione con INF, con un RR del 23% contro il 9%, e con una sopravvivenza media di 17 mesi contro 13 (9 pazienti vivi a tre anni contro 2).

La immunoterapia adottiva è stata studiata da Childs. Questo ricercatore ha usato il trapianto allogenico da donatore compatibile nei paziente con carcinoma renale metastatico. Ha ottenuto un numero interessante di risposte di lunga durata: nei tumori renali a cellule chiare, nei pazienti che ottenevano un chimerismo completo e sviluppavano la graft-versus-host-desease. Dei 19 pazienti trattati 10 hanno avuto regressione di malattia e di questi 3 con risposta completa.

I limiti della metodica sono legati alla difficoltà di reperire donatori compatibili ed alla severa reazione di graft, con una mortalità pari al 10% dei casi. Comunque questa esperienza conferma che può essere sviluppata una graft-versus-tumor: importante sarebbe individuare le cellule immunocompetenti che guidano tale rigetto.

La chemioterapia

I chemioterapici hanno dimostrato una scarsa attività nel carcinoma renale. Una esaustiva review sulla attività ed efficacia dei chemioterapici è stata fatta da Yagoda et al: su 4093 pazienti valutabili per la risposta, 192 hanno avuto un risposta parziale (PR 4,7%) e 53 una risposta completa (RC 1,3%). I farmaci che si sono dimostrati più attivi sono risultati il 5-fluorouracile (5-FU) con circa il 10% di risposte, la floxuridina e la vimblastina. Per quest'ultimo farmaco le risposte variavano dallo 0 al 7%. Per tutti gli altri chemioterapici testati (antracicline, taxani, alchilanti, antimetaboliti e metalli pesanti) non sono state registrate risposte clinicamente apprezzabili. Unica eccezione è per il carcinoma renale variante sarcomatosa contro il quale l'associazione Gemcitabina e doxorubicina ha dimostrato una discreta efficacia: 7 pazienti rispondenti di cui due con risposta completa su 18 pazienti trattati.

A parte una modesta attività della immunoterapia accompagnata però da una buona efficacia, la neoplasia renale si può considerare priva di una chemioterapia attiva ed efficace. La conoscenza delle biologia del tumore ed il fatto di avere a disposizione una nuova classe di farmaci, ha rinnovato le possibilità di cura.

Determinante è stato lo studio della malattia di von Hippel-Lindau (VHL), malattia ereditaria autosomica dominante che insorge in 1 nato ogni 36000. I portatori della alterazione genica sono a rischio per l'insorgenza di neoplasie in vari organi: rene, encefalo, midollo spinale, surreni, pancreas, epididimo. Il tumore renale si sviluppa nel 28-45% della popolazione affetta. Nel 1980 fu dimostrato che il gene suscettibile era localizzato nel cromosoma 3p25 isolato nel 1993. Pazienti affetti da malattia di VHL sono eterozigoti +/-, la comparsa di alterazione anatomopatologiche a livello renale è secondaria a perdita di funzione dell'allele residuo. Il prodotto del gene è una proteina la cui funzione, tra le altre, è quella di inattivare il fattore indotto dall'ipossia (HIF). Il fattore HIF si accumula in cellule ipossiche o in assenza del gene VHL. A sua volta HIF ha la funzione di attivare la trascrizione di geni tra cui quelli deputati alla sintesi del Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF), del Platelet Derived Growth Factor(PDGF) e del Tumor Growth Factor alfa TGF-α) (Figura 1).

In effetti studi in vivo hanno dimostrato che è sufficiente eliminare la funzione di HIF in cellule portatrici della alterazione VHL-/-, per sopprimere la capacità di formare neoplasie.

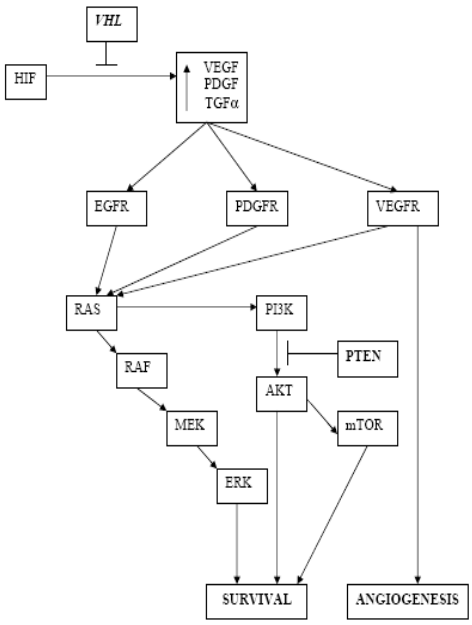

Figura 1. Fattori questi da cui dipende l'angiogenesi e la mitogenesi

Il VEGF è una glicoproteina determinante per la neoangiogenesi sia in condizione di normalità che per la crescita neoplastica i cui effetti biologici possono essere riassunti in:
1) aumento della permeabilità capillare alle proteine;
2) induzione delle moltiplicazione e della migrazione delle cellule endoteliali;
3) protezione dalla apoptosi delle cellule endoteliali;
4) protezione dalla senescenza.

Gli effetti biologici descritti sono conseguenti al legame del VEGF al corrispondente recettore VEGFR. Trattasi di un recettore transmembrana di cui la parte esterna serva per legarsi al corrispondente ligando, mentre la parte intracitoplasmatica è legata ad una tirosin-chinasi che si attiva tramite autofosforilazione.

Il TGF-α si lega al corrispondente recettore EGFR e stimola la mitogenesi attivando la via metabolica Ras/Raf (Figura 1). Si forma così un'ansa di stimolazione autocrina -paracrina: HIF inizia il segnale attivando la trascrizioni di geni che portano alla sintesi dei fattori di crescita, questi a loro volta stimolano la moltiplicazione cellulare, l'angiogenesi ed il blocco della apoptosi.

La mancata funzione del gene VHL, vuoi per mutazione o per ipermetilazione, è stata riscontrata nel 70% dei carcinomi renali a cellule chiare sporadici. Questo presupposto biologico ha generato l'ipotesi che farmaci in grado di inibire i ligandi indotti dal HIF o gli effetti biologici indotti dalla attivazione degli stessi, siano in grado di bloccare la crescita neoplastica del carcinoma renale (Figura 2)

I farmaci possono essere ricondotti alla seguenti categorie sono:

Inibitori della angiogenesi:

1) Inibitori de VEGF: Bevacizumab, Thalidomide, IFN.

2) Inibitori delle attività tirosin-chinasica del VEGFR PDGFR EGFR: Soranefib, Sunitinib.

Inibitori dei segnali di trasduzione:

1) Sorafenib

2) Sunitinb

3) Esteri della ripamicina (CCI-779)

Inibitori del EGFR 1-2

1)Erlonitib (EGFR1)

2)Lapatinib (EGFR1-2)

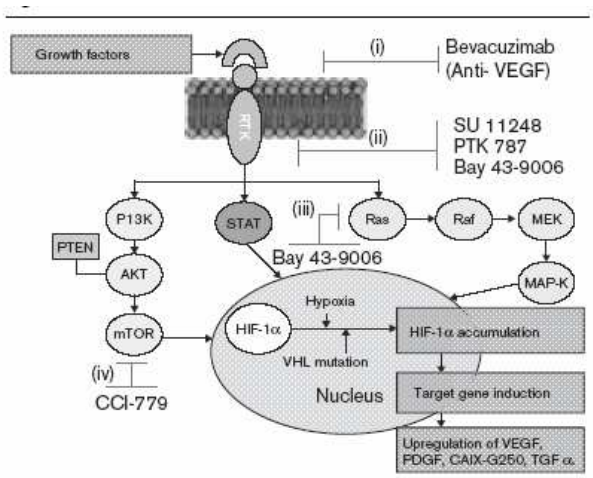

Figura 2 Farmaci in grado di inibire i ligandi indotti dal HIF o gli effetti biologici indotti dalla attivazione degli stessi, potenzialmente in grado di bloccare la crescita neoplastica del carcinoma renale

Bevacizumab

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega e neutralizza il VEGF. In uno studio di fase due randomizzato, l'anticorpo è stato usato con due diversi dosaggi

(10 mg/kg o 3 mg/kg) e confrontato con placebo. Sono stati randomozzati complessivamente 116 pazienti: i pazienti trattati con le dosi più alte hanno avuto una progression free survival significativamente più lunga 4,7 mesi rispetto ai 3 mesi con 3 mg/kg di farmaco e ai 2,5 mesi con placebo. La sopravvivenza tra i tre gruppi non è risultata diversa probabilmente perché era previsto il cross over in caso di progressione. In un update dello studio, gli stessi autori hanno sottolineato che un numero consistente di pazienti dimostrava un risposta mista alla terapia ma, in ragione dei criteri per definire la progressione, in diversi pazienti il bevacizumab è stato sospeso anche se in realtà quei pazienti ne avrebbero potuto trarre giovamento. L'effetto principale del Bevacizumab sarebbe stato un rallentamento nella crescita della neoplasia piuttosto che una regressione della neoplasia stessa osservata solo in 4 pazienti (10%).

Quattro pazienti hanno continuato la terapia per un lungo periodo (3 e 5 anni) senza progressione. In due pazienti la terapia è stata sospesa dopo due anni come da protocollo e ripresa con successo a progressione documentata. Un'osservazione ulteriore è stata che la terapia con Bevacizumab ha esacerbato il dolore osseo senza però dimostrare peggioramento della lisi. Osservazione questa non conforme ad altre esperienze.

Complessivamente la terapia è stata ben tollerata e, come da letteratura, gli effetti collaterali osservati sono stati ipertensione e proteinuria. Quest'ultimo evento era più frequente con terapia protratta. Tali risultati, tuttavia, possono considerare modesti.

Una esperienza più interessante sulla associazione di Bevacizumab ed Erlonitib è stata pubblicata da John D. Hainsworth. Erlonitib è una piccola molecola studiata per inibire la attività dell'Epidermal Growth Factor Receptor. Quest'ultimo ha tra i suoi attivatori il TNF-α, fattore la cui produzione viene stimolata dal HIF (Figura 1), da qui il razionale della associazione. Il Bevacizumab è stato dato allo dose di 10 mg/kg ogni due settimane e l'Erlonitib alla dose di 150 mg 1 cpr al dì. Sono stati trattati 63 pazienti tutti con buon Performance Status (PS) ma non tutti pretrattati. Si sono avute 15 risposte (25%) nei 59 pazienti valutabili di cui 1 risposta completa; in altri 36 pazienti (61%) si è raggiunta una stabilità di malattia. Un paziente con malattia stabile per 12 mesi ha avuto RC al 14° mese. La progression free survival media è stata di 11 mesi, con una sopravvivenza media di 18 mesi ed il 60% di pazienti vivi. Differente è stata la attività della associazione tra pazienti non pretrattati (31% risposte) e pazienti pretrattati (15% di risposte).

Le tossicità riscontrate sono state: emorragia digestiva in 4 pazienti di cui una di grado 4 e 3 di grado 3; diarrea, rush, ipertensione ed episodi di emorragia di modesta entità (grado1-2).

I risultati di questa esperienza, nonostante si tratti di una popolazione mista, si confrontano bene con i risultati ottenuti dall'IFN e dalla IL-2.

Thalidomide

La Thalidomide è un farmaco antiangiogenetico non specifico in grado di inibire l'attivazione delle cellule endoteliali indotta dal VEGF, inoltre diminuisce l'espressione del Tumor Necrosis Factor alfa. In quattro studi di fase due in cui sono stati trattati complessivamente 103 pazienti, la RR è stata compresa fra 0 e 10%, con una progression free survival a 6 mesi dal 10 al 30% dei pazienti trattati. Le dosi massime somministrate sono state da 600 a 1200 mg; la tossicità rilevata è stata rush cutaneo e neuropatia tali da raccomandare una dose non superiore a 400 mg.

La Thalidomide è stata associata ad altri farmaci, in primis a chemioterapici, Gemcitabina e 5-FU. Si sono avuti eventi tromboembolici nel 43% dei casi e solo due risposte parziali.

L'associazione con dosi standard di IFN ha causato neurotossicità inaccettabile e lo studio è stato chiuso anticipatamente.

Diversamente, l'associazione con IFN a basse dosi (0,9-1,2 MU) è stata ben tollerata. Dati preliminari relativi ad uno studio di fase 3 che confronta l'associazione contro IFN da solo, non ha, però, dimostrato nessun vantaggio clinico dalla aggiunta della Thalidomide.

In un altro studio di fase 2, l'associazione con IFN ha dimostrato limitata attività.

I risultati relativi alla associazione della Thalidomide con IL-2 sembrerebbero promettenti ma attendono verifica con uno studio di fase 3.

Sorafenib

Il sorafenib (BAY 43-9006) è una piccola molecola, bis-aril urea, con attività inibitoria su Recettori per le Tirosin Chinasi (RTK).

Inibisce l'attività tirosin chinasica di VEGFR-2, PDGFR e VEGFR-3.

Inibisce Raf-1 e BRAF, due membri delle famiglia delle RAF chinasi. L'attivazione di queste chinasi induce trasformazione cellulare tramite la cascata RAF/MEK/ERK. L'attivazione di RAS delocalizza RAF nella membrana cellulare. IL RAF così attivato innesca una cascata di reazioni biochimiche che portano alla espressione di geni con effetti sulla proliferazione e sulla tumorogenesi (Figure 1 e 2).

Negli studi di fase 1 la dose identificata è stata di 400 mg due volte al dì, le tossicità dose limite sono state diarrea, sindrome mano-piedi ed astenia.

La sua attività è stata valutata in un studio di fase 2 multicentrico randomizzato contro placebo. Le risposte cliniche sono state osservate nel 36% dei casi mentre nel 25% si è avuta una stabilizzazione della malattia, la PFS è stata di 6 mesi nei pazienti in terapia contro i 2 mesi dei pazienti in placebo. I pazienti con malattia stabile sono stati ulteriormente randomozzati per continuare la terapia o il placebo.

Le risposte sono state graduali e la riduzione di massa della neoplasia è continuata in alcuni casi anche oltre 6 mesi. Alcuni tumori hanno avuto degenerazione cistica ed aumento di volume, senza che ciò fosse indicativo di progressione. Analogamente a quanto osservato nella terapia dei GIST con Imatinib, l'aumento di volume della neoplasia deve essere valutato con cautela prima di concludere che si tratti di resistenza al farmaco.

La tossicità riscontrata è state: ipertensione nel 30% di grado 3 facilmente controllata con i comuni presidi; diarrea nel 13 % di grado 3, sindrome mano piedi nel 13% di grado 3, astenia-fatigue nel 6% di grado 3 e nell'1% di grado 4, rush cutaneo ed alopecia.

All'ECCO 2006 sono stati presentati i dati dello studio randomizzato in doppio cieco di sorafenib contro placebo in pazienti pretrattati. Sono stati randomizzati 903 pazienti, 451 in sorafenib e 452 in placebo. Gli end point erano OS e PFS. La PFS è stata di 24 mesi nei pazienti in sorafenib e 12 mesi nei pazienti in placebo dato significativo. La tossicità come nelle precedenti esperienze: astenia, diarrea, rush, ipertensione.

All'ASCO 2006 (Ab 4524), sono stati presentati i dati di sopravivenza con e senza cross-over. In assenza di cross over la sopravivenza è stata di 19,3 mesi contro i 14,3 mesi dato non ancora significativo per l'end point fissato ma non ancora maturo per una conclusione definitiva.

Il farmaco è stato registrato per la terapia del carcinoma renale dal FDA nell'Aprile 2005 e dall'EMEA nel Luglio 2006 come terapia di 2° linea.

Sunitinb

Il sunitinib, similmente al sorafenib, è una piccola molecola capace di inibire l'attività tirosin-chinasi di più recettori implicati nella crescita neoplastica, nell'angiogenesi neoplastica e nella progressione neoplastica. In particolare inibisce il PDGER alfa e beta, il VEGFR 1-2 e 3 il stem factor receptor (KIT), Fms-like tyrosine Kinasi-3 (FLT3 (27). Uno studio di fase 1 ha evidenziato attività anti-neopastica in diversi pazienti con tumore renale suffragando l'ipotesi della usa attività anti VEGFR e anti PDGFR. Dose limiti 50 mg/die. Effetto collaterale più frequente astenia.

Nel 2006 sono stati pubblicati due studi clinici ad opera dello stesso autore. Nel primo studio è riportata l'attività del farmaco in 63 pazienti già pre-trattati. Venticinque (40%) hanno avuto una risposta parziale 17 (27%), malattia stabile. Il tempo medio alla progressione è stato di 8,7 mesi.

Nella seconda pubblicazione è riportata l'esperienza relativa alla terapia con sunitinib in 106 pazienti di cui 105 valutabili. Le risposte obbiettive sono state osservate in 36 pazienti (34%), tempo medio alla progressione 8,3 mesi. In entrambi i casi la tossicità rilevata più frequentemente è stata astenia di grado 3-4 nell'11% dei casi, nausea e vomito di grado 3 nel 7%, diarrea di grado3-4 nel5%, mentre la

neutropenia, l'aumento della lipasi, l'anemia, la linfopenia sono state le alterazioni di laboratorio di grado 3 più frequentemente riscontrate nel 10%, nel 10%, 3% e 21 %, rispettivamente.

All'ASCO 2006 sono stati presentati i dati dello studio di fase 3 che confronta sunitinib, 50 mg die per 4 settimane pausa due, con IFN, 9 MU tre volte alla settimana, in pazienti non pretrattati. L'end point primario era la progression free survival, quelli secondari le risposte oggettive e la sopravvivenza. Sono stati randomizzati 750 pazienti, con un tempo medio alla progressione 47 settimane (circa 10 mesi) con sunitinib versus 24,9 settimane con INF (6 mesi circa). Le risposte obbiettive sono state 24,8% con sunitinib e 4,9% con IFN. Entrambi i dati sono altamente significativi e dimostrano un importante vantaggio nei pazienti trattati con sunitinib.

In un'altra presentazione all'ASCO 2006 (32 abstr 4522), gli autori hanno documentato la persistenza di attività antineoplasica del sunitinib in pazienti pretrattati con Bevacizumab. E' stata osservata attività nei primi 32 pazienti valutati con RP nel 13%.

Esteri della ripamicina

mTOR (mammaliam target of ripamicina) è una chinasi serina/treonina che appartiene alla famiglia delle fosfatidil-inositol-chinasi da cui dipende la attivazione di molte funzioni cellulari. Di questa rivestono particolare importanza le vie metaboliche che portano la cellula dalla fase G alla fase S stimolando così la moltiplicazione cellulare. (Figure 3). Inoltre, inibendo pRb (la proteina del retinoblastoma che ha funzione inibitoria, oncorepressore) attiva la trascrizione.

La ripamicina è un estratto naturale macrolide che arresta la moltiplicazione di cellule normali e neoplastiche in G1. L'effetto biologico è conseguente alla inibizione della attivazione della treonin-serin chinasi di mTOR.

Tra i vari composti derivati dalla ripamicina è stato selezionato il CCI-779 per il suo miglior profilo farmacologico, tossicologico e antitumorale. Negli studi in vitro si è dimostrato attivo contro il tumore della prostata, della mammella, il SCLC, il glioblastoma, il melanoma e la leucemia a cellule T.

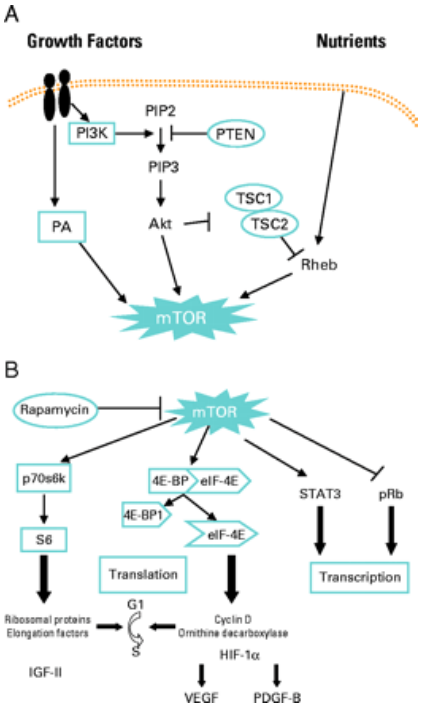

Figura 3. m-TOR e vie metaboliche che portano la cellula dalla fase G alla fase S.

La tossicità del farmaco è stata studiata in studi di fase 1 che hanno portato ad identificare una dose massima di 170/250 mg e.v. alla settimana con documentata attività anche nel carcinoma renale.

In uno studio di fase 2 sono stati trattati 110 pazienti con carcinoma renale metastatico già trattati o non eleggibili per immunoterapia. Sono state testati 3 livelli di dose 25, 75 o 250 mg e.v. alla settimana. Sono state osservate riposte nel 7% della popolazione, il tempo medio alla progressione è stato di 5,8 mesi, e la sopravvivenza media di 15 mesi.

Tossicità rilevate di tutti i gradi sono state: rush maculopapulare nel 76%, mucosite nel 70%, astenia nel 50% e nausea nel 43%. Eventi avversi di grado 3-4 sono stati iperglicemia, ipofosfatemia, anemia e ipertrigliceridemia, senza particolare differenza tra i tre gruppi. Dall'analisi dei dati gli autori suggeriscono l'ipotesi che il farmaco possa essere sopratutto indicato nei pazienti con prognosi più severa che rispondono poco alle citochine. Si tratta forse di neoplasie in cui è attivata la via metabolica Akt e/o mTOR (però bisogna dimostrarlo).

Questa esperienza ha generato un successivo studio di fase 3 in cui 626 pazienti affetti da carcinoma renale metastatico ad alto rischio non

pretrattati sono stati stratificati in 3 braccia: IFN da solo, IFN più CCI-779 e CCI-779 da solo. La OS è stata di 7,3 mesi con IFN da solo, 10.9 con CCI-779 da solo, 8,4 mesi con la associazione. Astenia, anemia e dispnea sono stati gli eventi avversi più comuni di grado >3. Il CCI-779 (Temsirolimo) da solo aumenterebbe in modo significativo la sopravvivenza di questi pazienti a prognosi particolarmente grave.

Conclusione

Volendo confrontare i dati relativi a farmaci presentati emerge che tutti, tranne forse la Thalidomide, hanno dimostrato un certo grado di efficacia. Nel confronto con la immunoterapia sicuramente il Sorafenib e il Sunitinib migliorano RR e tempo medio alla progressione. Diversamente la immunoterapia, ma solo IL-2 ad alte dosi o il miniallotrapianto, può dare risposte di lunga durata. Sicuramente abbiamo oggi a disposizione nuove possibilità di controllo della malattia che cercano di intervenire sui meccanismi specifici di sopravivenza della neoplasia stessa.

Le tossicità rilevate più frequentemente sono state astenia, rush cutaneo e mucosite. In particolare l'astenia di grado 3-4 è stata riscontrata nell'8% dei pazienti in sunitinib 50 mg per os/die.

I dati di efficacia del sorafenib e del sunitinib sono importanti. Per la prima volta vi è una terapia attiva che non sia immunoterapia. Il sorafenib è stato registrato per il trattamento di 2° linea nel carcinoma renale in progressione dopo immunoterapia mentre il sunitinib che potrebbe essere registrato per la prima linea, è possibile che necessiti di un aggiustamento del dosaggio data la tossicità (astenia) riscontrata.

I forti presupposti biologici supportati dagli studi di attività in vitro sono stati confermati in vivo nel 30% circa dei pazienti. Gli stessi hanno trovato una ulteriore conferma in una ricerca recentemente pubblicata su Cancer Research. Gli autori hanno voluto confrontare la differenza della attivazione genica nella guarigione da ferita in un rene sano di cavia contro quella di una neoplasia. Nell'ambito dei geni attivati il 77% concordava tra le due situazioni mentre discordava il rimanente 27%. In quest'ultimo gruppo sono compresi geni deputati alla morfogenesi, alla via di attivazione dell'insulin like growth factor e ai fattori indotti dalla ipossia gli stessi cioè che dovrebbero essere inibiti dai nuovi farmaci.

E' verosimile pensare che le vie metaboliche dalle quali dipende la sopravivenza della cellula neoplastica siano molteplici e che l'inibizione di una via attivi altri sistemi di sopravivenza. Ne consegue che l' associazione di farmaci in grado di inibire più vie possa aumentarne la efficacia, come alcuni lavori di fase due presentati tenderebbero a dimostrare, ciò è di stimolo per generare nuove ipotesi per nuovi studi. Inoltre la discreta efficacia dei nuovi farmaci, mai prima osservata, pone l'ovvio quesito se sia utile o meno usarli in terapia adiuvante nei pazienti ad alto rischio.

C'è da chiedersi, infine, se studi impostati solo su una presupposta caratteristica biologica della neoplasia che viene dimostrata indirettamente da RR e da OS, non siano studi che appartengono ad una fase precedente della ricerca clinica oncologica.

Dato che i nuovi farmaci di cui si discute sono costruiti per interagire con un determinato target, sarebbe necessario studiarne la presenza nel tumore e quindi fare la verifica in clinica, alla stregua di quanto già viene fatto per la ormonoterapia o per la terapia con Anticorpi monoclonali o per la LMC o per altre, poche, neoplasie.

E' una opportunità da cogliere per conoscere meglio la neoplasia renale, razionalizzare la terapia, migliorare il rapporto tossicità/efficacia risparmiando inutili tossicità, ridurre la spesa e,non ultimo, rendere il medico più sicuro nelle scelte da fare.

Letture consigliate

Vogelzang HJ et al. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases in metastatic renal carcinoma: J Urol 1992 1247-48.

Gleave ME et al. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal carcinoma. N Engl J Med 1998;338:1257-71

Motzer RJ et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal carcinoma. J Clin Oncol 2001; 20:289-296.

Fyfe G et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal carcinoma who received high dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Onc 1995;13:688-696).

Atkins MB, MCDonalds DF. Results of Cytokine Working Group phase 3 trial of high dose of IL-2 vs. low dose of IL-2 and IFN therapy in metastatic renal carcinoma. Cancer Invest 2003; 21 (Suppl 1):S87-8

Child R. Chernoff A, Contentin N, et al. Regresssion of renal metastatic renal carcinoma after non myeloablative allogenic peripheral-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med 2000;343:750-8

Zimmer M et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor is sufficient for growth suppression of VHL-/- tumors. Mol Cancer Res 2004;2:89-95

Yang JC et al. A Randomized Trial of Bevacizumab an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Antibody, for metastatic Renal Cancer. N Engl J Med 2003; 349:427-434

Yang JC. Bevacizumab for patients with metastatic Renal Cancer: An Update. Clin Cancer Rs 2004 Vol 10 N 18:6367-70.

Hainsworth JD et al. Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma With a Combonation of Bevacizumab and Erlonitib. J Clin Oncol 2005; 23(31):7889-96.

Daliani et al. A pilot study of Thalidomide in patients with progressive renal carcinoma. Cancer 2002;95:758-65.

Minor D et al. A phase II stady of Thalidomide in advanced metastatic renal carcinoma. Invesig New Drugs 2002;20:389-393

Motzer et al. Phase II trial of Thalidomide for patients with advanced renal carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:302-306

Stebbing J et al. The treatment of advanced renal carcinoma with high dose of Thalidomide. Br J Cancer 2001;85:953-958

Desai A et al. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of intravenous gemcitabina with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomodi in patients with metastatic renal carcinoma. Cancer 2002;95:1629-36

Nathan P et al. Unexpected toxicity of combination Thalidomide and interferon alpha-2a treatment in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002,20:1429-30

Gordon MS et al. Low Dose of interferon-2b+ Thalidomide in patients with previously untreated renal cancer. Impruvment in progression free survival but not in quality of life or overol survival: a phase III study of Eastern Cooperative Oncology Group. Proc Am Soc Clin Oncol 2004 ;23:4516a

Clark PE el al. Phase II trial of combination interferon alfa and Thalidomide as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. Urology 2004 Jun;63(6):1061-5

Amato RJ et al. Phase I/II study of Thalidomide in combination with interleukin-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2006 Apr1;106(7):1498-506

Tanya Ahmad and Tim Eisen, Kinase inhibition with BAY 43-9006 in Renal Cell Carcinoma. ClinCancer Res 2004;10:6388-6392

Ratain M. J. et al. Phase II Placebo-controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma J Clin Oncol 2006; 24:2505-2517.

Escudier B. et al. Randomized phase III trial of multikinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma. ECCO 13 2005 Ab No 794

Eisen T. et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Impact on survival. 2006 ASCO Annual Meeting Ab 4524

Dirk B. Mendel et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosin kinase inhibitor targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Platelet derived Growth Factor Receptor Clin Cancer Res 2003; 9:327-337.

Motzer RJ et al. Activity of SU11248, a Multitargeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor, in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24(1):16-24.

Motzer RJ et al. Sunitinb in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006; 295(21):2516-24

Motzer et al. Phase III randomized trial of sunitinib mamato (SU11248) versus interferon-alfa as first-line systemic therapy for patient with metastatic renal cell carcinoma. ASCO 2006 Abstr No: LBA3

Rini BI et al. Efficacy and safety of sunitinib malato (SU11248) in bevacizumab-refratory metastatic renal cell carcinoma. ASCO 2006 Ab No 5522

Alex A. and Hidalgo M. Intracellular Signal Trasduction Pathway Proteins As Targets for Cancer Therapy. J Cin Oncol 2005; 23:5386-403.

Atkins M.B. et al. Randomized Phase II Study of Multiple Dose Levels of CCI-779,a novel Mammalian Target of Ripamicina Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Refractory Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:909-918

Hudes G. et al. A phase III, randomized 3-arm study of temsirolomus or interferon-alpha or Temsirolimus+interferon in the treatment of poor risk patients with advanced renal cell carcinoma. ASCO 2006 Ab No: LBA4.

Riss J. Et al. Cancers as wounds that do not heal: differencies and similarities between renal regeneration/repair and renal carcinoma. Cacer Res. 2006;66(14):7216-7224

CONGRESSI E CONVEGNI, COSA SUCCEDERÀ?

Marisa Sartori & Cinzia Bonomo

SISTEMA CONGRESSI SRL, Padova
Segreteria Generale GUONE

Per la prima volta scriviamo su GUONEWS, per aggiornarne i lettori sulle recenti evoluzioni riguardanti il settore dei congressi.

Tante sono state, infatti, le novità di questo ultimo scorcio di 2006:

-Il programma nazionale ECM, la cui fase sperimentale avrebbe dovuto concludersi quest'anno, ha visto una proroga per gli eventi del primo semestre 2006. Di fatto, l'accreditamento degli eventi che iniziano dopo il 1 gennaio 2007 era bloccato da mesi: il provvedimento è stato accolto con un sospiro di sollievo dagli operatori del settore, ma preoccupa che si pensi di configurare la fase a regime dell'ECM in sei mesi, quando per cinque anni (la fase sperimentale è iniziata nel 2001) si è assistito solo ad una lunga serie di rinvii.

-Famindustria ha decretato un blocco parziale alle sponsorizzazioni a favore dei Congressi; in pratica le Aziende Farmaceutiche associate possono erogare contributi e sponsorizzazioni ai Congressi, purchè non siano legati all'ospitalità di medici e farmacisti. Nel concetto di ospitalità sono compresi sia i rimborsi dei viaggi e la sistemazione alberghiera, ma anche la ristorazione in sede congressuale (coffee break e lunch).

-Infine, **Assobiomedica**, a seguito dei provvedimenti previsti nella Finanziaria in relazione al contenimento della spesa sanitaria**, ha assunto la decisione di sospendere temporaneamente, a far data dal 1.1.2007, la partecipazione e la sponsorizzazione DIRETTA ED INDIRETTA a convegni, congressi ed a ogni evento organizzato da terzi, nonché ogni evento ECM e qualsiasi tipo di sponsorizzazione ai partecipanti a detti eventi.**

Ricordiamo che **Assobiomedica**, è l'Associazione Nazionale che, all'interno di Confindustria, rappresenta le imprese operanti nel settore delle tecnologie e delle apparecchiature biomediche, della diagnostica in vitro e della telemedicina.

Evitiamo qualunque commento, se non uno "piccolo piccolo": da tanti anni si succedono provvedimenti, blocchi e minacce.

Si sperava che il programma nazionale ECM fosse in qualche modo la soluzione: provider chiaramente identificati, attività formative sottoposte al controllo del Ministero e, quindi, maggior trasparenza anche nei rapporti verso gli sponsor.

Le Società Scientifiche come GUONE, che negli anni hanno lavorato per l'aggiornamento e la formazione degli specialisti in urologia, da sempre promuovono eventi caratterizzati da un contenuto scientifico valido ed eticità nella gestione delle sponsorizzazioni.

Spiace vedere come tutto finisca nello stesso calderone……

THE GUONE HOME PAGE

http://www.guone.org
guone@sistemacongressi.com

Si comunica che nel corso dell'ultimo Corso GUONE tenutesi a Limena (PD) il 24 novembre scorso hanno avuto luogo le elezioni del nuovo Consiglio Direttivo**.**
Sono stati eletti:
Dott. Luca De Zorzi, Dott. Fabio Vianello, Dott. Tiziano Zambolin, Dott. Franco Campostrini, Prof. Salvatore Siracusano, Prof. Giuseppe Cartei, Prof. Walter Artibani, Dott. Andrea Fandella (in qualità di segretario).
Per l'assenza di alcuni neo-consiglieri non è stato possibile nominare nella stessa seduta il nuovo Presidente, pendenza che verrà assolta entro il mese di Dicembre.

Appuntamenti Congressuali:

- L'incontro primaverile si terrà a Duino (Trieste) entro i primi mesi del 2007.
- Il Presidente uscente Prof. Filiberto Zattoni organizzerà a Verona il 9 e10 Febbraio 2007, presso il Centro Congressi La Gran Guaria, Piazza Brà, un Convegno dal tema "Qualità di Vita e Patologie Prostatiche". Per maggiori informazioni rivolgersi a Sistema Congressi (Via Jappelli 12 35100, Padova tel. 049/651699 fax 049/651320; e-mail: guone@sistemacongressi.com).

Il sito ufficiale del Guone (www.guone.org) è in continuo aggiornamento: attendiamo proposte e offerte di collaborazione attiva per migliorarlo ulteriormente!
Rinnovo per il 2007: i soci sono caldamente invitati a mettersi in regola con la sottoscrizione. Solo i soci in regola saranno sicuri di ricevere GUONEWS, di essere informati di tutte le iniziative GUONE, di poter partecipare ai corsi e stage GUONE, e di entrare nell'area riservata di www.guone.org.
Inoltre solo i soci in regola con i pagamenti possono candidarsi per qualsiasi attività ufficiale all'interno del Gruppo. Quota associativa € 10, il c/c è il n. 16466302 intestato a GUONE. Altrimenti inviare assegno non trasferibile a Sistema Congressi (Via Jappelli 12 35100, Padova tel. 049/651699 fax 049/651320; e-mail: guone@sistemacongressi.com).

ORGANO UFFICIALE DEL GRUPPO URO-ONCOLOGICO DEL NORD-EST
PERIODICO TRIMESTRALE

REDAZIONE

Primus iter pares
Stefano Guazzieri

Pares
Maria Angela Cerruto
Fabio Vianello

COMITATO DIRETTIVO GUONE USCENTE

Presidente: Filiberto Zattoni
Segretario: Andrea Fandella
Consiglio Direttivo: Mario Bari, Roberto Bortolus, Vincenzo Ficarra, Salvatore Siracusano, Tommaso Prayer, Tiziano Zambolin

Vice segretario Urologia Daniele Maruzzi
Vice segretario Radioterapia Franco Campostrini
Vice segretario Oncologia Teodoro Sava
Vice segretario Statistica Gianluigi Pappagallo
Vice segretario Epidemiologia Renato Talamini
Vice segretario Anatomia Patologica Marina Gardiman