

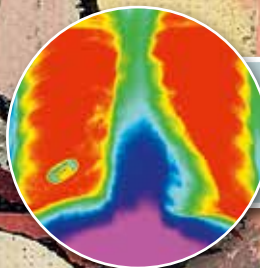
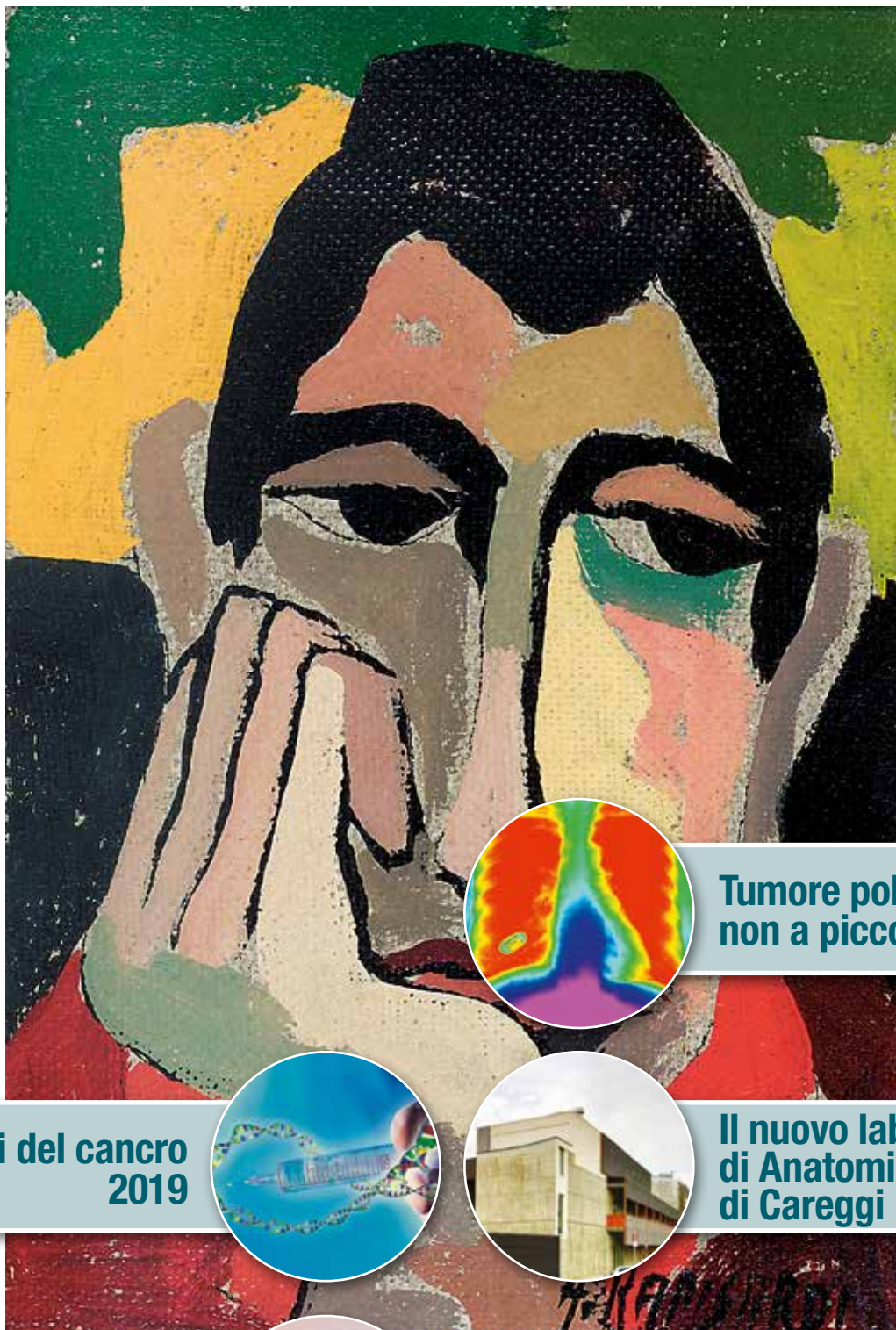
# TOSCANA MEDICA

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO A CURA DELL'ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

Mensile - Anno XXXVII n. 10 novembre-dicembre 2019 - Spedizione in Abbonamento Postale - Stampe  
Periodiche in Regime Libero - FIRENZE n. MBPA/CN/FI/0002/2018 - Aut. Trib. Fi. n. 3138 del 26/05/1983

NOVEMBRE-DICEMBRE

10



**Tumore polmonare  
non a piccole cellule**

**I numeri del cancro  
2019**



**Il nuovo laboratorio  
di Anatomia Patologica  
di Careggi**

**Lo Study Coordinator**



**ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI FIRENZE**







Anno XXXVII - n. 10 novembre-dicembre 2019  
ISSN 2611-9412 (print) – ISSN 2612-2901 (online)

**Direttore Responsabile**  
Teresita Mazzei

**Capo Redattore**  
Simone Pancani

**Segretaria di Redazione**  
Antonella Barresi

**Direzione e Redazione**  
Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi  
e degli Odontoiatri  
Via G.C. Vanini, 15 - 50129 Firenze  
tel. 055 05750625  
telefax 055 481045  
[a.barresi@omceofi.it](mailto:a.barresi@omceofi.it)  
[www.ordine-medici-firenze.it](http://www.ordine-medici-firenze.it)

Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi  
e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

### Editore

Pacini Editore Srl- via Gherardesca 1 - 56121 Pisa  
[www.pacineditoremedicina.it](http://www.pacineditoremedicina.it)

**Advertising and New Media Manager:** Manuela Mori  
Tel. 050 3130217 • [mmori@pacineditore.it](mailto:mmori@pacineditore.it)

**Ufficio Editoriale:** Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224 • [lcastelli@pacineditore.it](mailto:lcastelli@pacineditore.it)

**Grafica e Impaginazione:** Massimo Arcidiacono  
Tel. 050 3130231 • [marcidiacono@pacineditore.it](mailto:marcidiacono@pacineditore.it)

### Stampa

Industrie Grafiche Pacini  
via Gherardesca 1 - 56121 Pisa  
[www.grafichepacini.com](http://www.grafichepacini.com)

Finito di stampare Novembre 2019 presso le IGP - Pisa  
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è  
stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art.  
13, comma 1, legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista. Tale Suo diritto potrà essere esercitato semplicemente scrivendo a:  
[a.barresi@omceofi.it](mailto:a.barresi@omceofi.it)

Fondato da  
**Giovanni Turziani**

*In copertina*  
Alfio Rapisardi  
*Figura*  
Olio su tela  
cm 15x10  
Firenze,  
collezione privata

### LE COPERTINE DI TOSCANA MEDICA

- 4 La musica del Purgatorio  
*D. Lippi*

### EDITORIALE

- 5 Eppure gli ordini sono importanti! Alcune riflessioni di fine anno  
*T. Mazzei*

### OPINIONI A CONFRONTO

- 6 Farmacoeconomia del tumore polmonare non a piccole cellule  
*a cura di S. Pancani*

### QUALITÀ E PROFESSIONE

- 14 Careggi, il nuovo laboratorio di Anatomia Patologica  
*D. Massi e coll.*
- 18 Lo *Study Coordinator* nella sperimentazione clinica  
*C. Paoli*
- 21 I numeri del cancro in Italia e in Toscana nel 2019  
*E. Crocetti*

### CLIMA E SALUTE

- 23 È possibile misurare l'aderenza alla Dieta Mediterranea?  
*F. Sofi e coll.*

### 26 - RICORDO DI MARIO GRAEV

### 29 - CORSI E SEMINARI

### 30 - NOTIZIARIO



Teresita Mazzei



Simone Pancani



Antonella Barresi

### COME INVIARE GLI ARTICOLI A TOSCANA MEDICA

- Inviare gli articoli a: [a.barresi@omceofi.it](mailto:a.barresi@omceofi.it), con un abstract di 400 battute spazi inclusi e 5 parole chiave
- Lunghezza max articoli: 9.000 battute spazi inclusi, più iconografia, max 3-4 immagini
- Lunghezza max Lettere al Direttore: 3.000 battute spazi inclusi
- Taglio divulgativo e non classicamente scientifico
- No Bibliografia ma solo un indirizzo e-mail a cui richiederla
- Non utilizzare acronimi
- Primo Autore: inviare una foto e un curriculum di 400 battute spazi inclusi da inserire nel testo e per motivi redazionali un numero telefonico e un indirizzo postale se non iscritto all'Ordine di Firenze
- Autori: indicare per esteso nome, cognome, qualifica, provincia di appartenenza



MISTO  
Carta da fonti gestite  
in maniera responsabile  
FSC® C111769

# La musica del Purgatorio

di Donatella Lippi

*Purgatorio* è il regno dello spirito che si riscuote dal male, si purifica, si salva.

Nel *Purgatorio*, i rumori e frastuoni dell'*Inferno* lasciano il posto alla musica, che risuona lungo tutte le cornici del secondo Regno: alle grida e ai pianti dell'*Inferno*, si sostituiscono i cori, espressione di quell'anima comune, che si manifesta nel canto. Così come la solitudine dell'odio aveva marcato la solitudine dell'individuo, così l'armonia e l'unità dell'amore uniscono le anime del *Purgatorio* e la musica e il canto si declinano in una ricca varietà di voci e di strumenti.

La musica del *Purgatorio* è umana, terrena, legata a momenti particolari della vita, ricca di una forte dimensione etica, ed è sempre riconoscibile e individuabile.

Il *Purgatorio* è, infatti, il regno della liturgia cantata: le anime cantano in coro salmi e inni, esprimono preghiere in relazione a cerimonie, occasioni rituali, stati d'animo, fasi della giornata: testo sacro e testo poetico si integrano in una simbiosi, attraverso la quale l'uno arricchisce l'altro, rafforzando un messaggio comune. La musica, nel *Purgatorio*, diventa un mezzo per avvicinarsi a Dio e assume una funzione che potremmo definire "terapeutica".

In questo approccio, Dante fa tesoro delle suggestioni della Medicina: il potere medico-terapeutico della musica, infatti, era già stato rilevato dagli Antichi e nelle *Practicae*, nei *Regimina* e nei *Consilia* la musica venne considerata elemento terapeutico fondamentale nel quadro delle *sex res non naturales*, quelle condizioni, cioè, non determinate dal caso o dalla necessità ma scegliibili dall'individuo e vagamente articolata in *cantus*, melodia, *vox remissa*, diventò determinante nel trattamento delle passioni.

A partire da Casella, attraverso il *Miserere* e il *Salve Regina*, fino all'esecuzione di Matelda, la musica nel *Purgatorio* recupera il suo antico ruolo di compagna della persona sana e malata.

In anni molto recenti, sulla scorta di un generalizzato rinnovamento del concetto di salute, il rapporto tra Medicina e Musica è stato profondamente indagato, sia per quanto riguarda l'utilizzo di quest'ultima in determinate scelte terapeutiche, sia per quanto concerne la comprensione dei meccanismi neurologici coinvolti, proponendo, nello stesso tempo, nuovi quesiti formativi, identitari, scientifici.

Si parla di musicoterapia, così come vengono distinte due diverse professionalità, il musicoterapista e il musicoterapeuta, facendo riferimento a una tradizione che affonda le sue radici teoriche nel mondo classico, per poi raggiungere il Medioevo occidentale, arricchendosi di suggestioni derivate anche da culture lontane e declinandosi in una trattatistica che conosce il suo apogeo tra XVIII e XIX secolo.

Non a caso, Febo/Apollo, dio della Medicina e della Musica, era padre di Asclepio/Esculapio, detentore della scienza medica appresa dal centauro Chirone e, non a caso, già nel mondo antico, era stata formulata una casistica di espressioni musicali, connesse a circostanze diverse, in una simbiosi di poesia, canto e musica che si avvaleva di voce e strumenti.

Anche ognuna delle scale, con le articolazioni in modi e generi, si riteneva avesse la capacità di suscitare nell'ascoltatore distinte inclinazioni comportamentali ed etiche e questa convinzione sopravvisse nella cultura musicale occidentale fino a tutto il Rinascimento, perdurando poi nella riflessione romantica.

La musica, quindi, era considerata in grado di ristabilire l'equilibrio tra l'anima e le sue facoltà, in virtù del suo potere, che è fortemente emotivo, ma, nello stesso tempo, costruito e regolato da norme di natura matematica, quelle stesse norme che il mondo classico aveva variamente fissato e che avevano trovato nell'opera di Aristotele e Galeno una rispondenza con la teoria dell'anima e delle sue facoltà.

Queste osservazioni si intensificarono



DONATELLA LIPPI  
Professore di Storia della Medicina e Medical Humanities, Università degli Studi di Firenze

nel XVIII secolo, dando adito a una ricca serie di studi tesi a valutare gli effetti della musica su persone affette da diverse patologie: in molti casi, la musica fu considerata un modo per potenziare l'efficacia della terapia, ma, in altri, si pose sul filone del magnetismo animale e del mesmerismo. Tramontato il vitalismo, sotto i colpi della nuova scienza positivista e in cerca di evidenze, il ruolo della musica è cambiato, per trascolorare, spesso, nell'ambito dell'appagamento spirituale.

La rivalutazione dell'elemento musicale in ambito terapeutico è stata effettuata recentemente, a partire dagli Stati Uniti, dove, negli anni delle due guerre mondiali, la musica è stata spesso utilizzata all'interno degli ospedali per il trattamento di traumi e ferite, attraverso un approccio attivo (suonando) e passivo (ascoltando).

Lo sviluppo di questi ultimi anni si è compiuto nel versante conoscitivo del rapporto tra la fisica del suono e il sistema psico-neuro-immuno-endocrino e in quello della metodologia d'uso, nei sistemi di valutazione dei risultati, nella ricerca scientifica e applicativa, nell'ambito di attività preventive, riabilitative e terapeutiche.

L'intervento della musica nel mondo della Medicina è, quindi, un ritorno, sostanziato – oggi – dalle evidenze scientifiche verso un nuovo concetto di salute, là dove le armonie, che risuonano nel *Purgatorio*, accompagnano il viaggio di Dante verso una *salus* che è obiettivo alto di salvezza.

Continua...

Per saperne di più: Dante Alighieri, *La Divina Commedia, con note storico-mediche di Donatella Lippi*, Firenze: Mattioli 1885, 2009-2011

# Eppure gli ordini sono importanti!

## Alcune riflessioni di fine anno

di *Teresita Mazzei*

Gli Ordini dei medici-chirurghi e degli odontoiatri sono oggi degli Enti sussidiari dello Stato che nel loro operare quotidiano si trovano a doversi confrontare con tematiche di stringente attualità e spesso di altrettanto sfuggente caratterizzazione legislativa che coinvolgono in maniera profonda aspetti delicatissimi della vita di ognuno di noi.

Quando si parla di argomenti che suscitano dibattito acceso e chiamano pesantemente in causa ideologie diverse (suicidio assistito, eutanasia, libertà di autodeterminazione dei pazienti, accanimento terapeutico, aborto, contraccezione, gestione del neonato gravemente prematuro e via elencando), bene si capisce quale sia il ruolo delle strutture deputate a garantire l'azione deontologicamente ineccepibile dei medici. E altrettanto chiaramente definito appare il loro ruolo nell'azione di difesa, ad esempio, dei diritti contrattuali e nella protezione dalle sempre più frequenti aggressioni fisiche di medici e operatori sanitari.

Voglio dire che se un Collega viene aggredito, insultato o peggio ancora picchiato in un ospedale, su un'ambulanza o in una sperduta postazione di Continuità Assistenziale, nessuno si meraviglia che nei telegiornali, sui social e sulle pagine dei quotidiani compaia poco dopo un Presidente di Ordine oppure, ancora meglio, quello della Federazione nazionale di tutti gli Ordini a rilasciare dichiarazioni e attestazione di vicinanza allo sfortunato protagonista della vicenda.

Accanto a queste attività per così dire "istituzionali", caratterizzate da una visibilità mediatica non indifferente, ci sono poi quelle di tutti i giorni con gli Ordini impegnati, tra l'altro, a fornire agli iscritti informazioni sulla situazione previdenziale, a rilasciare certificati e contrassegni per le auto, a rispondere ai mille quesiti della gente, a confrontarsi con giornalisti, magistrati e carabinieri dei NAS, a tenere aggiornati gli Albi con cancellazioni e nuove iscrizioni.

Eppure nonostante tutto questo attivismo in ancora troppi casi non si riesce a fare capire con esattezza cosa realmente faccia un Ordine dei medici e a cosa in buona sostanza serva per un professionista esserne iscritto.

Alla luce di queste considerazioni, su questo ultimo numero del 2019 di *Toscana Medica* vorrei pertanto proporre un florilegio, certamente incompleto, di quello che in via Vanini è stato fatto durante gli ultimi dodici mesi.

Iniziamo con l'organizzazione di Corsi e Congressi con relativa erogazione di crediti ECM (più di 100, due terzi del fabbisogno), quanto mai graditi soprattutto in questi ultimi giorni di triennio. Si è spaziato dai disturbi della colonna in età evolutiva, alla nuova diagnostica del cancro della prostata, dal gioco d'azzardo patologico ai tumori maxillo-facciali, dalla legge 17/2017 alla conciliazione vita-lavoro, dal Codice rosa all'odontoiatria riabilitativa della terza e quarta età: grande offerta e complessivamente più che buona partecipazione con più di 1.400 colleghi partecipanti alle varie iniziative, che hanno usufruito di più di 5600 crediti ECM messi a disposizione da questo Ordine.

Ci siamo poi dovuti occupare delle novità introdotte dalla Legge di Bilancio in materia di pubblicità sanitaria e direzione sanitaria delle strutture private (e a questo proposito ricordo ancora che l'Ordine è e deve essere la "casa" proprio di tutti i medici), della protezione dei dati ai sensi della normativa sulla privacy, della revisione del Regolamento regionale sui requisiti autorizzativi delle strutture sanitarie e degli studi privati (ancora, vedi concetto contenuto tra le precedenti parentesi).

In qualità di Presidente a febbraio sono stata a Roma all'Assemblea nazionale di tutte le professioni sanitarie, riunite insieme per la prima volta, per chiedere a Governo e Regioni il rispetto dei principi costituzionali di uguaglianza, solidarietà, universalismo ed equità, basi fondanti del nostro Servizio Sanitario nazionale.

Presidenza e Consiglio sono poi stati impegnati nell'aggiornamento del Piano triennale per la prevenzione della corruzione e la trasparenza 2018 -2020 e nella valutazione del personale dipendente dell'Ordine con conseguente aggiornamento della programmazione dei bisogni nel corso dello stesso periodo.

Ancora. A primavera è stata pubblicizzata ai Colleghi l'iniziativa dei NAS finaliz-

zata alla verifica della regolarità certificativa degli atleti sia a livello agonistico che amatoriale e sempre nello stesso periodo è stata riservata particolare attenzione al progetto di revisione della legge regionale che disciplina i rapporti tra le Aziende, le Associazioni del volontariato e i medici a vario titolo impegnati nei servizi territoriali di emergenza-urgenza.

Ci siamo poi occupati dei rapporti e competenze fra il medico radiologo e il tecnico di Radiologia e abbiamo dedicato notevole impegno in termini di partecipazione e offerta di idee e spunti di discussione agli Stati Generali della professione medica organizzati a livello nazionale dalla FNOMCeO.

L'Ordine compare tra i sottoscrittori di un importante protocollo di intesa (insieme, tra gli altri, a Prefettura e Comune di Firenze, Università, Tribunale e Procura della Repubblica, Carabinieri, Guardia di Finanza e AOU Meyer) relativo alle strategie di prevenzione e intervento sull'abuso e la violenza all'infanzia e all'adolescenza.

In Regione abbiamo chiesto e ottenuto che un delegato della Federazione Toscana degli Ordini dei Medici recentemente ricostituita, sia presente a ogni tavolo di lavoro presso l'Assessorato alla Salute per conoscere quanto prima e comunicare ai Colleghi tutte le eventuali decisioni che potrebbero interessare la categoria.

Ultimo in ordine di tempo ma non certamente per importanza è stato l'impegno dell'Ordine a fronte di due problematiche ben differenti tra di loro: le istanze sostenute dalla Delibera regionale 570 in relazione alla drammatica carenza di medici nei Pronto Soccorsi, come ben risaputo vera e propria emergenza in tutto il Paese e l'angosciante questione del pronunciamento della Suprema Corte in tema di suicidio assistito.

Ho pedissequamente elencato solo una piccola parte di quello che, al pari di tutti gli altri, fa il nostro Ordine, con l'augurio che venga ricordato e valorizzato, magari la prossima volta che andremo a chiedere un certificato o un'informazione in via Vanini.

A tutti i Colleghi e alle loro famiglie gli auguri sinceri della Presidenza e del Consiglio per le imminenti Festività.

# Farmacoeconomia del tumore polmonare non a piccole cellule

a cura di Simone Pancani



**GIANNI AMUNNI**  
Direttore Generale dell'Istituto per lo Studio e la Prevenzione della Rete Oncologica, Firenze



**ANTONIO CHELLA**  
Dirigente Medico, UO Pneumologia dell'AOU Pisana



**IELIZZA DESIDERI**  
Direttrice dell'UO di Farmaceutica - Politiche del Farmaco dell'AOU Pisana

**TOSCANA MEDICA** - Un'introduzione di carattere epidemiologico: quanti sono oggi in Toscana i pazienti con diagnosi di tumore polmonare?

**AMUNNI** - Secondo i dati del Registro Tumori della Regione gestito da ISPRO, in Toscana il tumore del polmone è la seconda neoplasia più frequente negli uomini e la terza nelle donne, costituendo rispettivamente il 15% e il 7% delle nuove diagnosi nei due gruppi. In circa il 90% dei casi l'istotipo riscontrato è quello non a piccole cellule e la percentuale di incidenza aumenta ovviamente con il progredire delle classi di età.

Un dato molto interessante è rappresentato dall'andamento del numero delle nuove diagnosi, evidentemente al netto delle modificazioni demografiche legate al generale invecchiamento della popolazione. In questo campo si osserva infatti una marcata riduzione dell'incidenza nel sesso maschile a fronte di un significativo aumento in quello femminile, verosimilmente da mettere in relazione alla progressiva riduzione dell'abitudine al fumo tra gli uomini, al contrario in netto aumento tra le donne.

Secondo le stime di incidenza è ipotizzabile che nel corso del 2019 saranno stati diagnosticati in Toscana

circa 3.000 nuovi casi di tumore del polmone, distribuiti per la gran parte tra il sesso maschile (2.100) contro i 900 delle donne.

Per quanto riguarda i dati di prevalenza si calcola che a oggi nella nostra Regione circa 6.800 persone in qualche momento della vita abbiano dovuto confrontarsi con questa diagnosi. Grazie alle nuove potenzialità di cura e alla maggiore attesa di vita, la prevalenza di questa malattia è verosimilmente destinata ad aumentare in futuro.

A oggi bisogna riconoscere che le percentuali di sopravvivenza in Toscana sono ancora piuttosto basse, circa del 16-17%, peraltro in linea con i dati nazionali.

Si deve comunque sottolineare che le possibilità d'intervento su questa neoplasia sono drasticamente cambiate in questi ultimi anni, grazie anche a importanti attività di *screening* nelle quali la Toscana ha ricoperto un ruolo di assoluto valore.

**MAZZEI** - A integrazione di quanto detto dal professor Amunni, vorrei ricordare un dato a mio parere molto interessante: studi recenti di cancerogenesi hanno dimostrato con molta chiarezza che il fumo di una sigaretta in una donna corrisponde a quello di ben 5 sigarette in un uomo



**ANDREA MESSORI**  
Responsabile dell'Unità di Farmacoeconomia e HTA di ESTAR



**LUISA FIORETTO**  
Direttore del Dipartimento Oncologico dell'Azienda USL Toscana Centro



**SAFFI GIUSTINI**  
Medico di medicina generale a Montale, Pistoia; CTR Regione Toscana



**TERESITA MAZZEI**  
Oncologa, Presidente dell'Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Firenze

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Colon-retto (15%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)
3°	Polmone (14%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Fegato (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

\* Comprende tumori sia infiltranti sia non infiltranti.

**Tabella I** – Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) per sesso (da *I numeri del cancro in Italia 2018* - AIOM, mod.).

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (26%)	Mammella (17%)	Polmone (19%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (8%)	Pancreas (6%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (6%)

**Tabella II** – Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2014 (da *I numeri del cancro in Italia 2018* - AIOM, mod.).

e questo può in parte spiegare il già citato aumento del tumore del polmone nel sesso femminile.

**CHELLA** - Circa l'aumento della prevalenza, la situazione inizia a essere evidente soprattutto nei DH, che vedono una richiesta sempre maggiore di trattamenti a lungo termine, che comportano un inevitabile sovraccarico delle strutture.

**TOSCANA MEDICA** - *Quale è pertanto l'importanza della medicina di genere in questo tipo di patologia?*

**MAZZEI** - Le istanze della medicina di genere non possono essere oggi ignorate da chiunque lavori nel campo della Sanità. Per rimanere in argomento, a questo proposito ricordo due aspetti che si legano in maniera diretta al sesso del paziente, oltre alla già

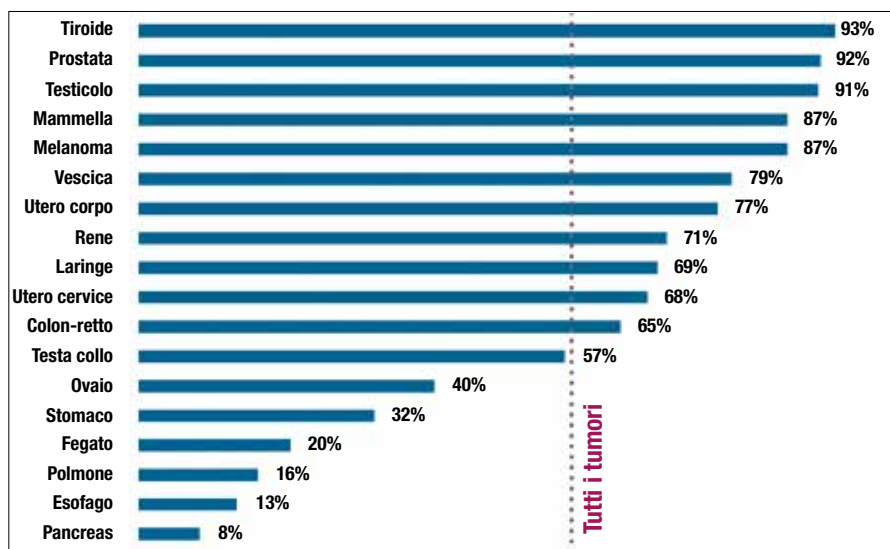
ricordata differenza nei meccanismi di cancerogenesi: una generale maggiore tossicità dei chemioterapici antitumorali nelle donne rispetto agli uomini, e non soltanto per quanto riguarda il cancro del polmone, e una loro efficacia terapeutica molto migliore nelle prime rispetto ai secondi.

Le donne appaiono poi nettamente favorite nelle prove di efficacia dei farmaci a bersaglio molecolare (ad esempio quelli attivi sul bersaglio specifico rappresentato dalla mutazione amplificante del gene *EGFR*) rispetto ai pazienti di sesso maschile. Questo, tra l'altro, spiega perché la prima molecola inibitrice dell'attività della tirosinchinasi è stata registrata in Giappone, Paese nel quale il gene *EGFR*, presente soprattutto in donne non fumatrici, appare particolarmente espresso.

**TOSCANA MEDICA** - *Quali sono gli attuali standard di cura in prima linea per il tumore polmonare non a piccole cellule?*

**FIORETTO** - Attualmente la scelta del trattamento medico nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato si basa su diversi fattori: l'istologia della lesione (tumore squamoso vs non squamoso), la presenza di alterazioni molecolari (in particolare la già ricordata mutazione di *EGFR* o il riarrangiamento di *ALK*), il livello di espressione di *PD-L1* e non ultime le caratteristiche cliniche del paziente. Le opzioni terapeutiche disponibili in stadio avanzato includono terapia biologica, immunoterapia e chemioterapia.

La terapia biologica prevede l'uso di farmaci a bersaglio molecolare in soggetti che presentino una mutazione nel gene *EGFR*, presente nel 20% circa dei tumori polmonari non a piccole cellule o il riarrangiamento di *ALK* identificato in circa il 3-5% dei pazienti con diagnosi di adenocarcinoma polmonare. Nei pazienti affetti da malattia *EGFR* mutata l'utilizzo degli inibitori tirosinchinasi - erlotinib, gefitinib, afatinib e,

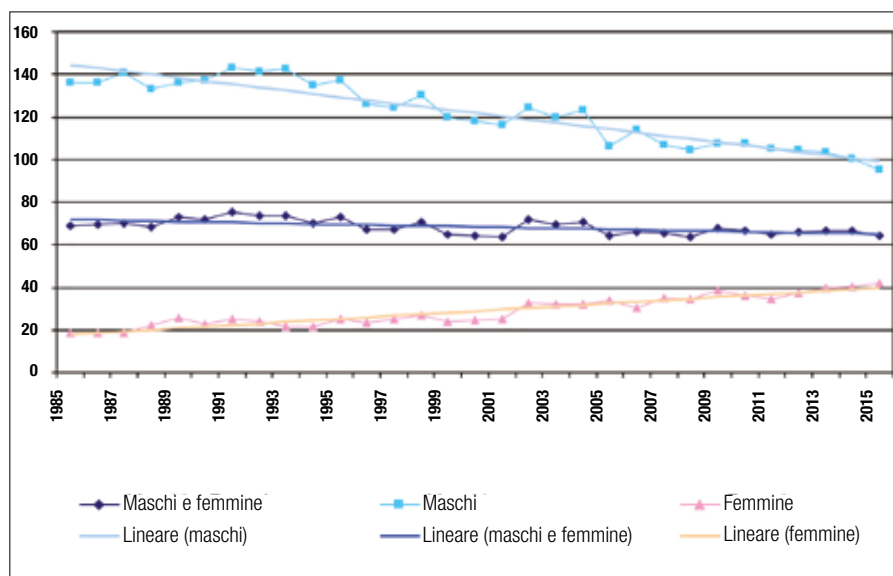


**Figura 1** – Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza 2005-2009 (Pool AIRTUM), uomini e donne (da *I numeri del cancro in Italia 2018* - AIOM, mod.).

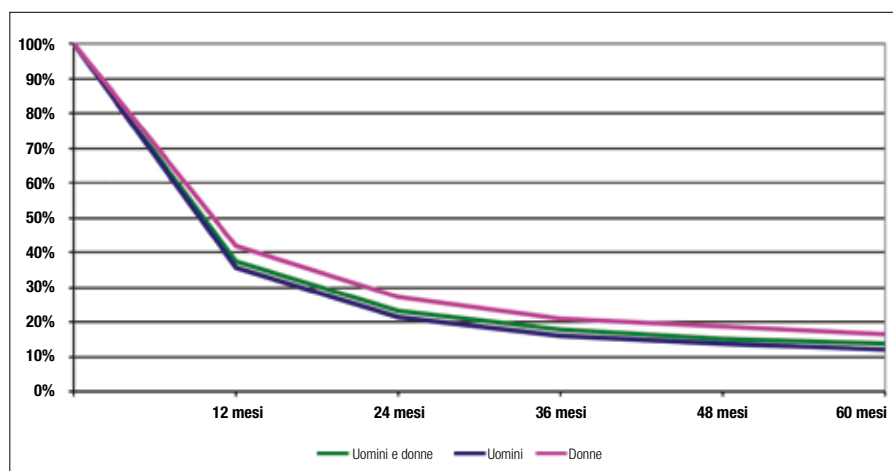
dal gennaio 2019, osimertinib – rappresenta la terapia di scelta. Otto studi clinici condotti in Europa, Asia e Stati Uniti in cui erlotinib, gefitinib o afatinib sono stati confrontati con la terapia *standard* a base di platino hanno dimostrato una netta superiorità in termini di risposte obiettive e di sopravvivenza libera da progressione. Più recentemente lo studio FLAURA ha confrontato osimertinib, farmaco in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, con erlotinib o gefitinib: la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 18,9 mesi per osimertinib contro 10,2 mesi delle altre due molecole. Osimertinib è

risultato inoltre ben tollerato con un profilo di sicurezza coerente con quanto osservato nelle altre linee di trattamento e legato a una riduzione del 37% del rischio di morte, seppure quest'ultimo dato necessita ancora di ulteriori conferme. La scelta di quale di queste molecole scegliere in ogni singolo paziente è legata principalmente alle caratteristiche cliniche del paziente stesso e alla tossicità attesa. Anche per i pazienti *ALK* riarrangiati la terapia biologica rappresenta la prima scelta di cura. In particolare alectinib, farmaco orale altamente selettivo e prescrivibile in Italia da circa un anno, si presenta in prima linea come una vera e

propria rivoluzione nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule *ALK* positivo, malattia a prognosi sfavorevole che spesso presenta metastasi a distanza, in particolare a livello cerebrale. Il farmaco ha dato risultati migliori rispetto ad altri inibitori di *ALK* in termini di efficacia anche per quanto riguarda le metastasi cerebrali che fino a oggi risultavano scarsamente controllate dal precedente *standard of care* rappresentato essenzialmente da crizotinib. Questi risultati positivi, che sono valsi alla molecola lo *status* di farmaco innovativo da parte di AIFA, sono emersi dallo studio di fase III ALEX nel quale alectinib usato come prima linea di trattamento ha dimostrato di ridurre del 57% il rischio di progressione della malattia o morte triplicando la mediana della sopravvivenza libera da progressione rispetto a crizotinib (34,8 vs 10,9 mesi). Lo studio ha inoltre dimostrato come alectinib sia in grado di ritardare l'insorgenza di metastasi cerebrali, riducendo dell'84% il rischio di progressione di malattia a livello encefalico. Importanti anche i traguardi raggiunti in termini di tollerabilità. Infatti i dati disponibili dimostrano che, a fronte di una maggiore durata del trattamento, nei pazienti trattati con alectinib si registra una percentuale minore di eventi avversi di grado 3-5 (45% vs 51% con crizotinib). Pazienti con iperespressione di *PD-L1* (> 50%), in assenza di mutazioni di *EGRF* o riarrangiamento di *ALK*, sono candidati a un approccio immunoterapico fin dalla prima linea di trattamento. Al momento nel nostro Paese l'unico farmaco approvato per questo impiego è pembrolizumab i cui dati di efficacia e di sicurezza a 5 anni ricavati dallo studio KEYNOTE-001 di fase Ib sono stati presentati recentemente. In questo studio pembrolizumab ha dimostrato un tasso di sopravvivenza globale a 5 anni del 23,2% in pazienti naïve al trattamento e del 15,5% in quelli precedentemente trattati. La mediana di sopravvivenza globale ha raggiunto i 35,4 mesi

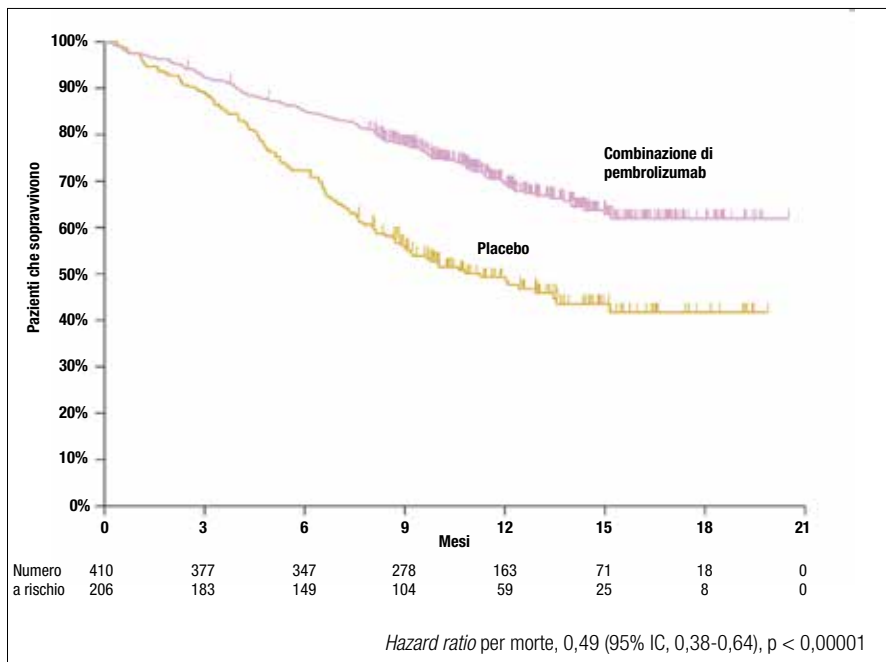


**Figura 2** – Tumore del polmone, tassi di incidenza standardizzati per età (popolazione standard: Europa 2013); Firenze e Prato 1985-2011, 2013-2015 (da Registro Tumori Toscano).



**Figura 3** – Tumore del polmone, sopravvivenza relativa dopo 5 anni dalla diagnosi; Firenze e Prato 2008-2010 (da Registro Tumori Toscano).





**Figura 4** – Overall survival (OS) nella popolazione *Intention To Treat* (ITT) nello studio KN0189 tra i 2 gruppi di trattamento: combinazione pemetrexed-CT a base di platino - pembrolizumab - vs pemetrexed-CT a base di platino (da Gandhi et al., 2018, mod.)

nei pazienti con *PD-L1* superiore al 50%, con un tasso di sopravvivenza del 30%, dato particolarmente significativo se si pensa che in passato questi malati avevano una sopravvivenza inferiore al 5%.

Pazienti con malattia in stadio avanzato in assenza di particolari *targets* sui quali indirizzare una terapia biologica mirata o di una iperespressione del *PD-L1* saranno candidati al trattamento chemioterapico di prima linea. Lo *standard* è rappresentato dalla combinazione di due farmaci, tra cui platino e una molecola di terza generazione. Le combinazioni sono tutte sovrapponibili in termini di efficacia ma differiscono come spettro di tossicità. Sarà quindi l'oncologo a decidere il tipo di trattamento, le dosi e la cadenza in relazione alle caratteristiche istologiche della malattia, alle comorbidità e alle condizioni generali del paziente. In presenza di soggetti "fragili", anziani, in condizioni generali non ottimali oppure affetti da altre patologie, lo specialista potrà decidere di impiegare una monochimioterapia o, in alternativa, schemi di cura senza platino

o con dosi ridotte. Il trattamento verrà continuato fino a un massimo di 6 cicli in relazione alla risposta terapeutica e alla tollerabilità presentata dal paziente.

**CHELLA** - Considerando anche le malattie loco-regionali, c'è da ricordare come l'introduzione dell'immunoterapia dopo la chemio-radioterapia concomitante abbia portato a un significativo miglioramento sia della sopravvivenza libera da progressione che della sopravvivenza globale. Purtroppo in questo caso ci si scontra con la non sempre adeguata capacità di ricezione delle Radioterapie diffuse sul territorio toscano che spesso non permette di eseguire chemio-radioterapia *early-concomitant* come prevede invece lo *standard* di trattamento.

**TOSCANA MEDICA** - *In un futuro che si spera prossimo è ipotizzabile qualche ulteriore miglioramento nell'approccio alla cura del tumore polmonare non a piccole cellule?*

**FIORETTO** - A breve in prima linea avremo disponibile la combinazione

di immuno-chemioterapia sulla base dei risultati degli studi KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 e IMPower 150. In particolare il KEYNOTE-189 è uno studio di fase III di pembrolizumab in associazione alla doppietta platino-pemetrexed verso sola chemioterapia che ha dimostrato la superiorità della combinazione immuno-chemioterapia, con un netto incremento delle risposte obiettive indipendentemente dall'espressione del *PD-L1*. Simili risultati sono stati riportati nel KEYNOTE-407, studio di fase III in pazienti con istologia squamosa, che ha evidenziato notevoli vantaggi dell'associazione carboplatino-paclitaxel-pembrolizumab verso la sola chemioterapia, anche in questo caso senza correlazione con l'espressione di *PD-L1*. L'IMPower 150 ha invece valutato atezolizumab in associazione alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel-bevacizumab in soggetti con metastasi epatiche, presenti in circa il 20% dei pazienti con tumore del polmone in fase avanzata. I risultati di questo studio secondo i quali alla triplice associazione risponde circa il 60% dei soggetti trattati fa pensare che ci possiamo trovare di fronte a un nuovo *standard* di cura in prima linea in questa sottopopolazione di pazienti. Sebbene questi studi abbiano dimostrato inequivocabilmente i benefici della terapia in combinazione, non va dimenticato il rischio possibile di un sovratattamento in alcuni casi particolari. Da sottolineare inoltre che a oggi la combinazione di chemioterapia e immunoterapia in Italia non è ancora rimborsata. Dopo l'approvazione di FDA ed EMA, in Italia è comunque attivo un programma a uso nominale della tripletta atezolizumab-chemioterapia-bevacizumab nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule e presenza della mutazione del gene *EGFR* o riarrangiamento del gene *ALK* in progressione rispetto a precedente terapia *target*.

**AMUNNI** - Dall'esposizione dettagliata della dottoressa Fioretto alcuni

concetti mi sembrano emergere con particolare rilevanza.

In primo luogo sono oggi oggettivamente cambiate le possibilità di cura del tumore polmonare non a piccole cellule essendo diventate disponibili molecole che ne hanno cambiato radicalmente la storia naturale. Ancora non possiamo dire se hanno avuto influenze positive sulla prognosi della malattia, però possiamo già da adesso riconoscere che hanno inciso sull'attesa di vita e sulla durata dei trattamenti, permettendo all'oncologo di instaurare con i propri pazienti un dialogo molto diverso da quello che era possibile solo pochi anni fa.

In ultimo un'altra osservazione che si lega direttamente alla disponibilità delle molecole ricordate in precedenza è senza dubbio quella dei costi.

**MESSORI** - Prendendo spunto dalla questione economica alla quale accennava adesso il professor Amunni, credo si debba sottolineare l'importanza di una quantificazione il più esatta e condivisa possibile dei miglioramenti clinici offerti da queste nuove terapie. Infatti parlare, ad esempio, di guadagno in termini di sopravvivenza di 1 o 2 mesi ha un significato ben diverso che parlare di un guadagno di 5 anni o più.

Questo discorso che stiamo adesso applicando alla neoplasia polmonare vale anche per le moderne cure contro l'epatite C o per la CAR-T nei malati ematologici e per molti altri trattamenti.

In buona sostanza quando si parla di miglioramenti legati a una determinata terapia non si può fare di tutt'erba un fascio, ma vanno identificati con attenzione i settori nei quali è davvero utile investire risorse rispetto a quelli in cui i vantaggi sono quantitativamente modesti o non sono esattamente documentati.

**AMUNNI** - Messori a mio parere ha ben descritto la scommessa che dobbiamo affrontare quando parliamo dell'ottimizzazione della spesa per i farmaci oncologici.

In questo senso per prima cosa noi

dobbiamo distinguere con grande attenzione cosa è innovazione (qualcosa che realmente riesce a cambiare in maniera sostanziale la storia naturale della malattia in una determinata classe di pazienti) e cosa invece è novità (vale a dire la disponibilità dell'ultima versione di un farmaco già conosciuto e presente nell'uso clinico). Da questa osservazione consegue che l'innovazione in buona sostanza merita sempre investimenti e impiego di risorse, cosa invece assolutamente non scontata quando si parla di novità.

La capacità di distinguere tra innovazione e novità deve essere prerogativa dei medici, degli amministratori della cosa pubblica e, in una visione moderna della questione, anche dei rappresentanti dell'industria.

**DESIDERI** - La valutazione dell'efficacia delle nuove terapie oncologiche richiede impegno anche in campo organizzativo per poter programmare qualsiasi intervento futuro in chiave proattiva di carattere, ad esempio, sia economico che epidemiologico.

**CHELLA** - È difficile valutare l'efficacia delle nuove terapie oncologiche in termini di spostamento di mediana di sopravvivenza in quanto è evidente oggi che a dispetto di variazioni di mediana statisticamente significative ma non particolarmente impresse (1-2 mesi) abbiamo dei *setting* di pazienti ad alta sopravvivenza che erano assolutamente non prevedibili fino a pochi anni or sono. Il problema è che non abbiamo strumenti adeguati di predittività tali da permetterci di individuare questi pazienti. È ovvio anche che la logica commerciale che guida le industrie probabilmente non ha fatto sforzi particolarmente significativi nella ricerca di questi fattori.

**TOSCANA MEDICA** - *In qualsiasi campo le innovazioni vanno poi tradotte nella pratica quotidiana. Di fronte a uno scenario così complesso dal punto di vista scientifico, tecnico e organizzativo quale è il ruolo della medicina generale?*

**GIUSTINI** - Il ruolo della medicina generale mantiene tutta la sua importanza soprattutto nelle fasi precedenti la scoperta di una patologia neoplastica, quando insegnare ai pazienti la corretta educazione sanitaria (abolizione del fumo di sigaretta, abitudine al movimento, corretta alimentazione ecc.) può agire positivamente soprattutto in senso preventivo. Questo concetto, ad esempio, si è realizzato concretamente qualche anno fa a Montale quando i medici di famiglia andarono nelle scuole per parlare ai ragazzi, anche molto giovani, dei problemi legati al fumo e alla non corretta alimentazione: il messaggio "passò" anche nelle famiglie e si osservò un numero significativo di persone che smisero di fumare.

Una volta che la neoplasia è stata individuata si apre il campo assai complesso del rapporto tra il medico curante e lo specialista oncologo dove alcuni problemi certamente ancora non hanno trovato risposte adeguate. Uno di questi è la difficoltà di comunicazione tra i professionisti, anche se oggi la tecnologia ha fornito strumenti estremamente utili, semplicemente impensabili fino a pochi anni fa.

La tecnologia comunque, oltre a risolverle almeno in parte, ha creato anche nuove problematiche. Un esempio. Il paziente, dopo avere consultato *Doctor Google*, va dal medico di famiglia e domanda perché l'oncologo non gli ha prescritto quel determinato farmaco del quale in rete si dice un gran bene. Ovviamente il "povero" curante non può che rivolgersi al collega per chiedergli come "costruire" una risposta accettabile dal punto di vista sia della comprensione da parte del paziente sia, ovviamente, dell'attendibilità scientifica. Lo stesso avviene quando i malati chiedono al proprio medico di medicina generale informazioni dettagliate su alcuni aspetti delle terapie oncologiche che stanno assumendo e sulle quali le conoscenze a livello di medicina generale sono, peraltro comprensibilmente, limitate. Purtroppo, soprattutto in aree un po' defilate rispetto ai grandi centri

come quelle dove io lavoro, la comunicazione tra colleghi ancora oggi spesso passa attraverso una rete di contatti personali sviluppati magari ai tempi dell'università e non certo per vie istituzionalmente definite.

**MAZZEI** - Due osservazioni all'intervento del dottor Giustini. La prima. Il progetto "Curvatura Biomedica" al quale stanno partecipando molti Ordini italiani può rappresentare un ottimo strumento di prevenzione rivolto ai ragazzi. In pratica gli Ordini si impegnano a organizzare con specialisti di vari settori degli incontri con i ragazzi delle scuole superiori intenzionati nel prossimo futuro a intraprendere studi in campo medico-sanitario. È stato visto che molti messaggi relativi ad esempio all'abuso di alcol, al fumo o all'assunzione di sostanze stupefacenti riescono in questo modo a raggiungere gli ascoltatori e di conseguenza anche le loro famiglie con risultati al momento davvero incoraggianti.

La seconda. È necessario oggi che tutti (anche e soprattutto le aziende sanitarie e gli organizzatori del lavoro dei medici) comprendano realmente che il concetto secondo il quale "il tempo di ascolto è tempo di cura" non può più essere trascurato e mortificato da ritmi e obblighi di prestazioni difficilmente sostenibili.

**CHELLA** - Rimane fondamentale il ruolo del medico di medicina generale nella prevenzione primaria e secondaria. È chiaro che le difficoltà che questi medici incontrano nell'organizzazione del loro lavoro rende il compito estremamente difficile e complesso. L'unica possibilità di un cambiamento significativo nella sopravvivenza delle persone affette da neoplasia polmonare è quella di migliorare la prevenzione secondaria e la diagnosi precoce, nonostante il miglioramento della percentuale di cura legato alle nuove terapie.

**AMUNNI** - Sulla scorta della mia personale esperienza sono da tempo arrivato alla conclusione che il cancro non può essere un problema solo

degli oncologi, non fosse altro esclusivamente per motivi epidemiologici visto che la sua prevalenza in Italia raggiunge i 3.500.000 di persone. Si tratta di un numero enorme di soggetti che in qualche maniera hanno avuto a che fare con la malattia neoplastica e che solo per una parte relativamente limitata della propria storia clinica hanno avuto bisogno dell'oncologo come figura principale di riferimento.

Infatti nel "prima" e nel "dopo" la scoperta della malattia molte necessità si concentrano a livello territoriale, diventando pertanto competenza degli operatori che lavorano a questo livello. Sul territorio poi si possono utilmente organizzare tutte quelle attività di prevenzione che hanno portato il cancro a essere attualmente evitabile nel 30% dei casi.

Il medico di famiglia che assiste questi pazienti non può poi prescindere da una comunicazione veramente efficace con i colleghi ospedalieri per gestire al meglio, ad esempio, gli eventuali problemi di tossicità delle terapie assunte.

In buona sostanza credo che oggi il paziente oncologico possa a pieno titolo venire inserito nel *Chronic Care Model* e seguito sul territorio anche per quanto riguarda gli esiti a distanza della malattia come può succedere, ad esempio, a una donna che dopo il cancro desidera avere figli.

**TOSCANA MEDICA** - *Come funziona attualmente l'assistenza ai pazienti oncologici in Toscana? Le cose potrebbero migliorare grazie all'impiego delle novità terapeutiche di cui abbiamo parlato in precedenza? E ancora, cosa dovrebbe cambiare dal punto di vista organizzativo per migliorare o adeguare l'esistente a queste nuove istanze di cura?*

**AMUNNI** - In Toscana abbiamo oggi un modello organizzativo a rete che credo sia al momento la migliore soluzione per rispondere adeguatamente alle problematiche dell'assistenza ai pazienti oncologici. Possiamo poi disporre di PDTA condivisi dalla totalità dei professionisti

che assistono questi pazienti e che possono quindi a portare avanti un proficuo lavoro di squadra, sempre a migliore garanzia per i malati e anche a beneficio di chi si occupa di scelte di carattere tecnico-amministrativo. Esistono poi i GOM, i Gruppi Oncologici Multidisciplinari, che permettono la presa in carico complessiva dei pazienti da parte di tutti gli operatori a vario titolo impegnati nell'assistenza lungo un percorso precedentemente organizzato e condiviso. Le nuove opzioni di cura devono entrare a pieno titolo in questo complesso modello assistenziale e devono essere impiegate nella maniera più efficace e "redditizia": questo vuole dire che, ad esempio, a livello regionale deve essere individuato un numero sufficiente di Anatomie Patologiche in grado di caratterizzare sul piano biomolecolare i vari tipi di tumore per massimizzare, come ricordato in precedenza, gli effetti positivi di terapie sempre più specifiche.

**GIUSTINI** - Dal punto di vista organizzativo credo sia molto importante individuare a livello regionale alcuni Centri (in buona sostanza Firenze, Pisa e Siena) che per casistica, competenza e dotazioni possano farsi carico in maniera complessiva dei pazienti oncologici, anche se questo inevitabilmente finirà per sminuire sempre di più il ruolo degli ospedali più piccoli.

**CHELLA** - L'organizzazione talvolta non è sufficiente a garantire l'ottimizzazione e la qualità dei processi sanitari.

Purtroppo il fattore "personale" di fronte alla richiesta sempre maggiore di assistenza diventa un fattore fondamentale, a cui l'organizzazione non può sempre sopperire per carenza di strutture adeguate e personale numericamente adeguato. L'istituzione di centri regionali di livello superiore, sul modello delle *breast-unit*, anche per quanto riguarda le patologie neoplastiche del torace, se supportata da adeguati investimenti finanziari, può sicuramente migliorare la qualità del servizio sanitario.

**AMUNNI** - La rete oncologica toscana è organizzata in “nodi” che corrispondono più o meno alle singole realtà provinciali. A questo livello oggi può essere utilmente trattato circa l'80% della casistica oncologica complessiva, inviando il restante 20% ai Centri regionali di livello superiore, come avviene ad esempio per il tumore del pancreas la cui chirurgia deve essere necessariamente demandata a strutture dotate di casistica ed esperienza adeguate.

D'altro canto, sempre nell'ottica della rete, non meraviglia che a oggi in Toscana esistano circa 10 *breast unit* rispondenti ai criteri ministeriali di almeno 150 casi incidenti all'anno e che certamente offrono alle pazienti un servizio molto migliore di quello che avrebbero potuto garantire solamente 2 o 3 centri in tutta la Regione.

**TOSCANA MEDICA** - *Due questioni ineludibili in qualsiasi campo della Sanità moderna: sostenibilità degli interventi e corretta allocazione delle risorse.*

**MESSORI** - Nel nostro Paese, come del resto in molte altre realtà estere, siamo da sempre abituati a una forte staticità dei modelli organizzativi applicati alla gestione delle strutture sanitarie e dei relativi finanziamenti. Nel campo dei farmaci cito l'esempio dell'epatite C per spiegare questo concetto. Fino a poco tempo fa questi pazienti, a un certo punto della loro storia clinica, venivano sostanzialmente lasciati a loro stessi non essendo disponibili terapie realmente in grado di modificare il corso della malattia. Poi però sono comparse sul mercato opzioni di cura nuove e di elevata efficacia che hanno immediatamente generato un bisogno terapeutico tra queste popolazioni di malati. Gli epatologi (così come gli amministratori del SSN ai vari livelli) si sono improvvisamente trovati a gestire con evidente difficoltà questo bisogno nuovo e rilevante sotto tutti gli aspetti, clinici, economici, organizzativi, di ricerca, di comunicazione ecc. Questo esempio si è inizialmente

configurato come esempio (negativo) di un'organizzazione sanitaria poco elastica (spesso definita “a silos”) secondo la quale ogni malattia o gruppo di malattie viene gestito con tanti silos “verticali” dedicati ciascuno alla rispettiva patologia (con relativi trattamenti) e rigidamente separati tra loro. Ogni silos in pratica opera per conto proprio e non interagisce con quanto succede in quelli accanto. Tanto per fare degli esempi, sono silos quelli della patologia neoplastica polmonare (che stiamo qui discutendo) come quelli delle malattie genetiche oppure, ancora, quelli dell'ematologia ecc. Ovviamente, in questo modello anche i costi vengono rigorosamente separati tra i silos cosicché ogni disciplina finisce per vedere come “nemiche” tutte le altre che cercano di garantirsi maggiori entrate. Ma, soprattutto, si opera in un contesto in cui mancano dei criteri di finanziamento pre-definiti, condivisi e sufficientemente dinamici (in particolare per indirizzare i finanziamenti riguardanti l'innovazione). Bisognerebbe invece che la situazione e le richieste di tutti (con dati, descrizione del contesto, descrizione dei bisogni assistenziali in rapporto alle “novità”) fossero discusse e condivise in base a criteri (sia pure minimamente) prestabiliti, allo scopo di identificare oggettivamente le aree in cui l'innovazione è davvero in grado di garantire miglioramenti di salute rilevanti.

**DESIDERI** - Le risorse devono certamente essere allocate con flessibilità e dinamicità per evitare quello che anche recentemente è accaduto in altri Paesi europei e non solo in Italia. In pratica sono state destinate delle risorse per farmaci ritenuti innovativi e poi alla verifica dei fatti non risultati tali, stornando soldi ad altri processi, anche di carattere organizzativo, che verosimilmente avrebbero potuto garantire risultati migliori. In questo senso i “numeri” contano eccome, per cui risorse adeguate devono necessariamente essere impiegate per dotarsi anche di tutti quegli strumenti organizzativi e gestionali

che permettano analisi economiche serie e attendibili, in grado di offrire ai decisori e ai clinici criteri oggettivi di valutazione e decisionali. Dovrebbero, ad esempio, essere portati a sistema il dato di ritorno dell'impiego del farmaco nella “*real life*”, delle risorse allocate per linee patologiche (flusso dalla periferia al centro), in modo che l'informazione sia utile a verificare il “valore” del farmaco, in termini di esiti rispetto all'atteso, non solo clinico ma anche sociale. Valutazioni che necessariamente devono avere un ambito di aggregazione elevato, cioè nazionale.

**MESSORI** - Concordo con la dottoressa Desideri quando afferma che le informazioni devono circolare il più possibile tra gli operatori della Sanità. Purtroppo bisogna però sottolineare che in Italia ancora scontiamo un ritardo drammatico nella tracciabilità dei dati riguardanti i nostri pazienti. Paradossalmente, avere da tanti anni un SSN non ha aiutato. Infatti, in confronto con gli Stati Uniti (dove peraltro impera il “disastro” della mancata universalità dell'assistenza), la tracciabilità delle informazioni sanitarie funziona meglio perché il sistema è basato sulle assicurazioni private, registra le attività svolte dagli ospedali e dai reparti sui singoli pazienti e di conseguenza da molti anni ha reso disponibili enormi moli di dati relativi ai pazienti e all'intera loro storia clinica. Al contrario, da noi spesso non si riesce ad andare oltre la semplice tracciabilità/contabilità dei reparti ospedalieri. In Italia, entrando più nello specifico, i “famosi” registri AIFA per patologia sono stati lasciati un po' a metà del guado e questo credo sia la soluzione peggiore: o li consideriamo davvero utili e li implementiamo con una *performance* adeguata oppure li abbandoniamo e cerchiamo soluzioni alternative. In questo senso credo sia da sottolineare con favore l'iniziativa recentemente messa in atto da Toscana, Piemonte e Veneto di condividere i dati dei registri AIFA locali relativi ad alcune patologie oncologiche

con prognosi generalmente infausta che meglio di altre si prestano a *follow-up* prolungati nel tempo.

**TOSCANA MEDICA** - *Ritorniamo al tema della sostenibilità. I costi per tutte le molecole e le attività necessarie a gestire al meglio i pazienti oncologici (e non solo quelli con il tumore polmonare non a piccole cellule) che abbiamo sentito ricordare nei precedenti interventi possono essere ragionevolmente sostenuti dal nostro sistema sanitario?*

**AMUNNI** - Alcune considerazioni sul tema sostenibilità. A fronte dell'aumento del numero dei pazienti e delle possibilità di cura, la spesa per l'oncologia non può essere gestita senza ricorrere a un certo grado di flessibilità, come prima opportunamente ricordato.

I cittadini toscani hanno il miglior risultato in termini di sopravvivenza rispetto agli emiliani dai quali li separa solamente lo 0,1%: è necessario allora cambiare prospettiva e iniziare a valutare non solo gli indicatori di processo ma anche quelli di esito e di qualità delle cure.

Bisogna poi smettere di pensare che i farmaci rappresentino sempre

e comunque il costo maggiore per qualsiasi processo di cura e ricordare che all'interno di un processo di cura esistono azioni che in termini di risultati influiscono in maniera molto maggiore rispetto all'azione del singolo farmaco. Faccio due esempi. Le donne che ricevono la diagnosi di tumore alla mammella allo *screening* hanno 8 punti percentuali di sopravvivenza in più rispetto a quelle con una diagnosi occasionale e a oggi nessun farmaco garantisce una percentuale maggiore dell'8% rispetto a un trattamento *standard*. Le donne che ottengono una valutazione multidisciplinare hanno una sopravvivenza migliore di quelle prese in carico da un singolo professionista e lo stesso può dirsi nel caso del cancro della prostata.

Dopo aver parlato di due aspetti importanti quali le attività di *screening* e la multidisciplinarietà, torniamo alla questione dei farmaci.

In questo campo si può agire a più livelli, ad esempio investendo sull'innovazione, cercando al contempo di risparmiare sulle novità e ricorrendo quando possibile ai biosimilari come accade per esempio ormai da anni in Germania.

Un altro campo di intervento, assai

complesso dal punto di vista etico, è quello delle cosiddette linee avanzate di trattamento le quali purtroppo spesso producono risultati non molto diversi da quelli di un qualsiasi trattamento placebo. In questo senso potrebbe essere utile investire piuttosto sulle cure sintomatiche che riescono a garantire una qualità di vita accettabile ai pazienti nelle ultime fasi della loro vita.

Tutte le azioni di cui ho parlato devono essere considerate non genericamente mezzi per abbassare la spesa quanto piuttosto strumenti per utilizzare al meglio le risorse disponibili di fronte alle grandi opportunità di cura di cui oggi disponiamo, in particolare per il melanoma in fase avanzata e appunto il cancro del polmone non a piccole cellule.

Ricordo infine che il problema della sostenibilità del sistema sanitario pubblico riguarda non solo gli amministratori, i medici e i pazienti ma anche l'industria che inevitabilmente si vedrebbe penalizzata da una diminuzione delle richieste dei propri prodotti legata alla mancanza di risorse.

*Gli autori partecipanti alla discussione hanno dichiarato l'assenza di conflitto di interessi.*

*Progetto realizzato con il sostegno di MSD*



# Careggi, il nuovo laboratorio di Anatomia Patologica

di Daniela Massi, Nicola Berti, Angela Brandi, Grazia Campanile, Paolo Campigli, Mirco Fredducci, Giuseppe Gaddi, Fabrizio Niccolini, Lucia Turco, Stefano Vezzosi



**DANIELA MASSI**  
Direttore SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare, DAI dei Servizi, AOU Careggi

**GRAZIA CAMPANILE**  
Responsabile Sanitario Dipartimento dei Servizi - Direzione Sanitaria, UO Igiene e Organizzazione Ospedaliera, AOU Careggi

**NICOLA BERTI**  
Direttore UOC Servizio Prevenzione e Protezione, AOU Careggi

**ANGELA BRANDI**  
Direttore Dipartimento Professioni Sanitarie, AOU Careggi

**PAOLO CAMPIGLI**  
Direzione Operativa, AOU Careggi

**MIRCO FREDDUCCI**  
UOC Tecnologie Sanitarie, AOU Careggi/ Meyer, Dipartimento Tecnologie Sanitarie - Area Vasta Centro, ESTAR c/o Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

**GIUSEPPE GADDI**  
Direttore UO Progettazione, Area Tecnica, AOU Careggi

**FABRIZIO NICCOLINI**  
Direttore UO Igiene e Organizzazione Ospedaliera, AOU Careggi

**LUCIA TURCO**  
Direttore Sanitario, AOU Careggi

**STEFANO VEZZOSI**  
Direttore Area Innovazione, Controllo e Qualità, Direttore UO Innovazione Tecnologica nelle Attività Clinico-Assistenziali, AOU Careggi

Realizzato a Careggi il nuovo laboratorio di Anatomia Patologica dotato di tecnologie all'avanguardia per far fronte alle sempre maggiori esigenze di caratterizzazione molecolare avanzata dei tumori.

**Parole chiave:**  
Anatomia Patologica, Patologia Molecolare, *Digital Pathology*

## Premessa

Negli ultimi anni l'anatomopatologo ha assunto un'importanza fondamentale nella cosiddetta *medicina di precisione*. Lo studio del preparato istologico (tessuto e singole cellule) nel vetrino non solo permette di formulare una diagnosi *morfologica*, ma offre anche la possibilità di effettuare un'analisi molecolare delle alterazioni geniche che indirizzano il paziente oncologico a *terapie mirate*, specifiche proprio per quel paziente portatore di quella peculiare mutazione. L'Anatomia Patologica è quindi diventata uno degli strumenti principali per la realizzazione della medicina e della terapia personalizzate e l'attività dell'anatomopatologo è alla base dell'appropriatezza terapeutico-prescrittiva con importanti vantaggi per

la salute dei pazienti e ottimizzazione delle risorse dell'intero Sistema Sanitario Regionale, Nazionale e per l'intera collettività.

In particolare, nel percorso di cura di pazienti oncologici, l'anatomopatologo effettua la diagnosi di certezza sui tessuti asportati, definisce i parametri di diffusione/estensione del tumore e delle eventuali metastasi (stadio patologico di malattia) fornendo al chirurgo le informazioni indispensabili per eventuali ulteriori trattamenti. Dalle stesse analisi dei tessuti derivano informazioni con valore prospettico (cosiddetti fattori prognostici) che definiscono la gravità del quadro clinico negli aspetti relativi a rischio di ricaduta di malattia e sopravvivenza a breve o lungo termine. Infine, l'anatomopatologo per mezzo di tecnologie sempre più innovative effettua la caratterizzazione molecolare del tessuto tumorale identificando le alterazioni genetico-molecolari che predicono la risposta ai trattamenti, come ad esempio terapie a bersaglio molecolare (cosiddetti "fattori predittivi").

## SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare, Careggi

La SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare (Anatomia Patologica) integrata con AAD Laboratorio Diagnostica Istocitopatologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi eroga prestazioni istologiche (biopsie, campioni chirurgici), citologiche e molecolari volte alla diagnosi e all'identificazione di bio-marcatori con finalità prognostiche e/o predittive di efficacia terapeutica in ambito oncologico. La SOD inoltre svolge attività di

diagnostica intraoperatoria, riscontri diagnostici autoptici, diagnostica dei trapianti d'organo e consulenza diagnostica per casi complessi provenienti da altre sedi. Il personale della SOD, principalmente quello universitario, ma non solo, si dedica ad attività di didattica per gli studenti per laurea e post-laurea (specializzazioni) e di ricerca clini-

ca e traslazionale in collaborazione con ricercatori interni ed esterni ad AOUC in vari ambiti di patologia.

L'Anatomia Patologica dell'AOU Careggi è certificata Norma UNI EN ISO 9001 e partecipa a numerosi programmi di Controllo di Qualità nazionali e internazionali. Nello svolgimento delle attività, il personale collabora strettamente con i colleghi clinici e partecipa alle riunioni dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) nell'ambito dei percorsi clinici diagnostico-terapeutici con la finalità di migliorare la qualità dell'assistenza.

### Il laboratorio di Patologia Molecolare

I test per i biomarcatori associati ai farmaci oncologici vengono effettuati attraverso molteplici tecniche di laboratorio, tra cui:

- la ben consolidata immunoistochimica, che a un costo contenuto e utilizzando minime quantità di tessuto permette un'immediata correlazione con la morfologia;
- l'ibridazione in situ (FISH, CISH o SISH) utilizzata nell'individuazione di anomalie cromosomiche nelle cellule tumorali (traslocazioni, amplificazioni, delezioni);
- le analisi genético-molecolari non in situ, basate su metodiche di estrazione di DNA/RNA e amplificazione PCR.

### Il nuovo laboratorio di Anatomia Patologica e Patologia Molecolare

Il progetto di trasferimento del laboratorio dallo storico edificio degli Istituti Anatomici al nuovo Cubo 3 di viale Pieraccini 6 (Figure 1, 2) è stato elaborato da un gruppo di lavoro costituito *ad hoc* in un'ottica di miglioramento complessivo che tenesse conto delle strutture, delle tecnologie e delle modalità di lavoro.

La strategia del gruppo ha orientato e allineato le diverse professionalità coinvolte su:

- aumentare l'efficienza e la produttività del laboratorio, per ridurre i tempi di attesa, attraverso l'ottimizzazione dei processi e una più accurata organizzazione degli spazi operativi di lavoro;
- garantire maggiore qualità e si-

curezza, attraverso un sistema di tracciabilità delle fasi operative del processo;

- semplificare i processi amministrativi;
- valorizzare la professionalità di medici e tecnici attraverso lo snellimento di procedure e un appropriato re-investimento delle competenze;
- ottimizzare le fasi analitiche dei campioni per velocizzare i flussi operativi e favorire un più efficace lavoro di équipe.

Dall'analisi di processo iniziale che ha evidenziato come poter integrare gli *standard* di produzione richiesti con spazi, percorsi e risorse tecnologiche e operative, le scelte progettuali sono state guidate dall'opportunità di inserire il laboratorio in un padiglione di moderna realizzazione, garantendo così la definizione di

nuovi locali idonei a ospitare le lineari fasi di lavoro in modo che si succedano con linearità. Oltre a garantire gli aspetti operativi e gli *standard* di qualità del prodotto, è stato necessario dare risposta alle esigenze di sicurezza sia strutturali che per gli operatori, il che si è realizzato da una parte attraverso una complessa e completa revisione degli impianti meccanici, elettrici e speciali, dall'altra attraverso la realizzazione di quanto non ancora presente. A garanzia della tracciabilità e della standardizzazione del processo, i sistemi informatici sono stati implementati nel numero e nelle caratteristiche *software* (ad esempio dotazione di PC dedicati per la fase di *campionamento*). Sono stati infine ottimizzati gli spazi di magazzino in un'ottica di riduzione delle scorte per migrare sempre più verso una logica di lavorazione *just*



Figura 1 – Esterno del laboratorio.



Figura 2 – Interno del laboratorio.

*in time* favoriti anche dal progredire dell'automazione in laboratorio (ad esempio inclusi automatici per la fase di *inclusion*).

Vincolo fondamentale durante le fasi di trasferimento presso i nuovi locali è stato il mantenimento della completa continuità assistenziale senza interruzione nell'erogazione delle prestazioni di laboratorio. La realizzazione è stata possibile grazie alla programmazione dello spostamento in *step* successivi e sequenziali che nei vari giorni hanno visto il trasferimento delle singole fasi del processo analitico senza che questo venisse mai interrotto (1° giorno: fase di accettazione campioni; 2° giorno: fase di campionamento; 3° giorno: fase di processazione; ecc.). Nell'arco di circa nove giorni i nuovi spazi sono stati così "popolati" seguendo le fasi del percorso analitico del campione grazie al coordinamento puntuale tra i servizi aziendali, l'attività del laboratorio e gli attori esterni (ad esempio fornitori) coinvolti nel trasferimento.

L'occasione si è rivelata importante anche per un forte aggiornamento del parco tecnologico che ha determinato un ulteriore miglioramento delle prestazioni e una riduzione dei tempi di lavorazione dei campioni (Figura 3). Particolarmente significativo a questo proposito è stato il continuo adeguamento tecnologico del laboratorio di Patologia Molecolare che recentemente si è dotato di un sequenziatore di ultima generazione (NGS) con tecnologia ION-Torrent attraverso il quale è possibile valutare contemporaneamente un ampio pannello genico con elevata sensibilità come richiesto a una moderna Anatomia Patologica a supporto di quella "medicina di precisione" ormai indispensabile in ambito oncologico (Figura 4).

La più razionale disposizione delle postazioni di lavoro, secondo un *rational Lean Thinking*, è stata fondamentale per ottenere un'organizzazione tale da consentire una maggiore protezione nei confronti dell'errore e facilitare la produzione. Quindi dall'accettazione, collo-

cata all'ingresso, il processo analitico di lavorazione segue linearmente un flusso logico sequenziale che porta, al termine dello stesso, ad avere un prodotto (vetrino) attraverso cui è possibile ottenere la diagnosi richiesta. L'implementazione dell'automazione ha sicuramente reso il percorso più efficiente ed efficace ma in Anatomia Patologica non si può ancora prescindere dalla presenza fisica di operatori adeguatamente formati che tutt'oggi risultano fondamentali nell'esecuzione e nel controllo delle varie fasi analitiche.

I locali per gli approfondimenti istochimici o immunoistochimici sono stati posti in contiguità ai locali destinati all'istologia, mentre agli approfondimenti di Patologia Molecolare sono stati dedicati appositi spazi allestiti secondo le più moderne concezioni. Non meno importante è stata infine, l'implementazione del sistema informativo che assiste gli operatori nelle loro attività al fine di garantire la tracciabilità del campione ed evitare errori di identificazione o smarrimento.

Nei nuovi locali particolare attenzione è stata posta nelle scelte progettuali relativamente alle *performance* e all'integrazione dei sistemi di climatizzazione con i sistemi di aspirazione locali, al fine di garantire un incremento significativo del livello di sicurezza per gli operatori. Lo stesso approccio è stato seguito per l'applicazione di procedure di sicurezza e per l'utilizzo di specifiche misure di prevenzione e protezione degli operatori con particolare riferimento alle rilevazioni ambientali e ai monitoraggi dei vapori di formalina, nonché si è data notevole implementazione ai sistemi di trasporto e stoccaggio sottovuoto di materiale biologico.

#### Sviluppi in Telepatologia/Digital Pathology

L'impressionante miglioramento delle tecniche di visualizzazione morfologica e di trasferimento di grandi quantità di dati hanno aperto la strada alla Telepatologia che utilizzando vetrini virtuali consente di visualizzare e studiare preparati



Figura 3 – Laboratorio di Istologia.



Figura 4 – Laboratorio di Patologia Molecolare.



istopatologici a qualsiasi distanza. L'impatto sull'attività didattica-formativa (*E-learning*, corsi di formazione e aggiornamento professionale), di ricerca scientifica (*database* di immagini per studi mono o multicentrici), di miglioramento della qualità tramite la realizzazione di programmi di Verifica Esterna di Qualità (VEQ) e, ultimo ma certamente non meno importante, diagnostica (confronto su casistica clinico-patologica complessa e consulti a distanza o cosiddetta *second opinion*) è già forte e lo sarà sempre di più nel prossimo futuro. In parti-

colare, la Telepatologia permette di confrontare in parallelo più vetrini sullo stesso *monitor*; velocizzare il reperimento di immagini e campioni; effettuare teleconsulenze e discussioni interattive tra più patologi; mantenere la qualità dell'immagine, a garanzia di durata e stabilità nel tempo delle informazioni. L'accuratezza e la tempestività della diagnosi hanno un impatto fondamentale sulle cure cliniche. Pertanto, nell'ambito della diagnostica oncologica, appare oggi prioritario attivare in ambito regionale e nazionale le reti di professionisti che utilizzando

Patologia Digitale/Telepatologia possono fornire, in tempi brevi, consulenze a distanza su casi di particolare complessità nonché promuovere lo sviluppo di algoritmi informatici di intelligenza artificiale mirati a estrarre automaticamente dall'analisi delle immagini i parametri utili per giungere a diagnosi sempre più accurate.

Il lavoro presentato è solo parte di un programma della "nuova Anatomia Patologica di Careggi" che troverà ulteriore sviluppo nei prossimi anni.

daniela.massi@unifi.it

### Gruppo di lavoro

**Dott. Raffaella Bambi**

Staff Direzione Aziendale, Sviluppo e Business Process Re-engineering,  
AOU Careggi

**Ing. Nicola Berti**

Direttore UOC Servizio Prevenzione e Protezione, AOU Careggi

**Dott. Angela Brandi**

Direttore Dipartimento Professioni Sanitarie, AOU Careggi

**Dott. Grazia Campanile**

Responsabile Sanitario Dipartimento dei Servizi - Direzione Sanitaria,  
UO Igiene e Organizzazione Ospedaliera, AOU Careggi

**Ing. Paolo Campigli**

Direzione Operativa, AOU Careggi

**Dott. Francesca Castiglione**

Referente Laboratorio di Patologia Molecolare, SOD Istologia Patologica  
e Diagnostica Molecolare, AOU Careggi

**Dott. Elettra Checchi**

UOC Servizio Prevenzione e Protezione, AOU Careggi

**Dott. Marco Del Riccio**

Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica  
Dipartimento di Scienze della Salute,  
Università degli Studi di Firenze

**Dott. Tommaso Di Massa**

UO Igiene ed Organizzazione Ospedaliera, AOU Careggi

**Dott. Cecilia Frascati**

Dipartimento Professioni Sanitarie, AOU Careggi

**Ing. Mirco Fredducci**

UOC Tecnologie Sanitarie AOU Careggi/Meyer, Dipartimento Tecnologie  
Sanitarie - Area Vasta Centro,  
ESTAR c/o AOU Careggi

**Ing. Francesco Frosini**

UO Innovazione Tecnologica nelle Attività Clinico-Assistenziali,  
AOU Careggi

**Ing. Giuseppe Gaddi**

Direttore UO Progettazione, Area Tecnica, AOU Careggi

**Dott. Maddalena Innocenti**

Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica  
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

**Dott. Mario Antonio Macchia**

Mobilità, Segnaletica e Vigilanza, AOU Careggi

**Dott. Enrico Masotti**

Direttore Supporto alle funzioni direzionali e integrazione organizzativa,  
AOU Careggi

**Prof. Daniela Massi**

Direttore SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare,  
DAI dei Servizi, AOU Careggi

**Dott. Gianni Nannucci**

UOC Servizio Prevenzione e Protezione, AOU Careggi

**Dott. Fabrizio Niccolini**

Direttore UO Igiene e Organizzazione Ospedaliera, AOU Careggi

**Dott. Claudia Papi**

Responsabile Linea di Produzione, Dipartimento dei Servizi -  
Diagnostica di Laboratorio, AOU Careggi

**Arch. Giuseppe Petti**

UO Area Tecnica, AOU Careggi

**Dott. Cristina Poggiali**

Responsabile del supporto tecnico-amministrativo,  
DAI dei Servizi, AOU Careggi

**Dott. Carlotta Rumori**

Coordinatore Tecnico AAD Laboratorio Diagnostica Istocitopatologica,  
AOU Careggi

**Dott. Raffaella Santi**

Vice Direttore SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare,  
DAI dei Servizi, AOU Careggi

**Dott. Lucia Turco**

Direttore Sanitario, AOU Careggi

**Ing. Stefano Vezzosi**

Direttore Area Innovazione, Controllo e Qualità, Direttore UO  
Innovazione Tecnologica nelle Attività Clinico-Assistenziali, AOU Careggi

# Lo *Study Coordinator* nella sperimentazione clinica

L'esperienza organizzativa del Centro di Ricerca e Innovazione per le Malattie Mieloproliferative Croniche (CRIMM)

di Chiara Paoli



CHIARA PAOLI

Laurea in Biotecnologie Mediche, dottorato di Ricerca in Oncologia Clinica e Sperimentale. Dal 2013 a oggi, Assegnista di ricerca presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze. Copre il ruolo di Study Coordinator e Quality Control nell'Unità di studi clinici del CRIMM, AOU Careggi. Autore del software gestionale a supporto della sperimentazione clinica, "eKeepUp"

L'articolo descrive brevemente il ruolo centrale dello *Study Coordinator* nel funzionamento di un'unità di studi clinici, muovendo dall'esperienza del CRIMM dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi e come la gestione informatizzata dei diversi aspetti procedurali e regolatori rappresenti la sfida del prossimo futuro alla luce delle indicazioni del nuovo regolamento europeo.

**Parole chiave:**  
*Study Coordinator*,  
sperimentazione clinica,  
norme di buona pratica clinica,  
informatizzazione, regolamento europeo

Il Centro di Ricerca e Innovazione per le Malattie Mieloproliferative, denominato CRIMM, è stato istituito con provvedimento del Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi nel marzo

2015, con la finalità di trasferire alla pratica assistenziale e organizzativa i risultati della ricerca traslazionale più innovativa in questo settore e di rappresentare un riferimento per le strutture del servizio sanitario e per gli *stakeholders* più in generale. Le neoplasie mieloproliferative croniche (MPN) sono un gruppo di malattie neoplastiche della cellula staminale emopoietica che include, tra le altre, entità relativamente comuni quali la policitemia vera, la trombocitemia essenziale e la mielofibrosi, e altre più rare tra le quali la mastocitosi sistemica. Il Centro nasceva sulla base dell'attività assistenziale e di ricerca di un gruppo di lavoro, attivo da oltre 15 anni, coordinato dal prof. Alessandro M. Vannucchi del Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica dell'Università degli Studi di Firenze. Il CRIMM segue attualmente oltre 1.500 soggetti con neoplasie mieloproliferative croniche ed è impegnato nello sviluppo e nell'implementazione di studi clinici controllati di fase I-IV, siano essi sponsorizzati o indipendenti. Il Centro ha anche lo scopo di valorizzare la capacità di promuovere innovazione tecnologico-organizzativa e sperimentazione gestionale nel settore della sperimentazione clinica.

## L'organizzazione del CRIMM per la gestione delle Sperimentazioni Cliniche

La conduzione delle sperimentazioni cliniche richiede personale altamente qualificato, comprendente figure specialistiche diverse, che si attenga

rigorosamente alle *Good Laboratory Practice* (GLP) e *Good Clinical Practice* (GCP) e operi secondo Procedure Operative Standard (SOP) costantemente aggiornate. All'interno del CRIMM è stata identificata da diversi anni un'Unità di Studi Clinici (CTU, *Clinical Trial Unit*), che ha ottenuto l'accreditamento ISO 9001:2015 per la *Sperimentazione clinico-farmacologica relativa a pazienti con neoplasie mieloproliferative croniche*. Nella gestione della Unità di Studi Clinici riveste una particolare importanza la figura dello *Study Coordinator*, che ha il compito di facilitare le varie attività connesse alla sperimentazione clinica, garantendo il corretto svolgimento e il controllo delle procedure sin dalle fasi iniziali dell'attivazione di uno studio clinico. Questo percorso funzionale è schematizzato nella Tabella I.

Allo *Study Coordinator* sono demandati la stesura e l'aggiornamento delle Procedure Operative Standard e la responsabilità del mantenimento del livello di qualità funzionale richiesto dall'accreditamento ISO. Le Procedure Operative Standard, che vengono redatte secondo la normativa vigente e in ottemperanza alle *Good Clinical Practice/ Good Laboratory Practice*, hanno la finalità di dettagliare, per ciascuna delle attività previste

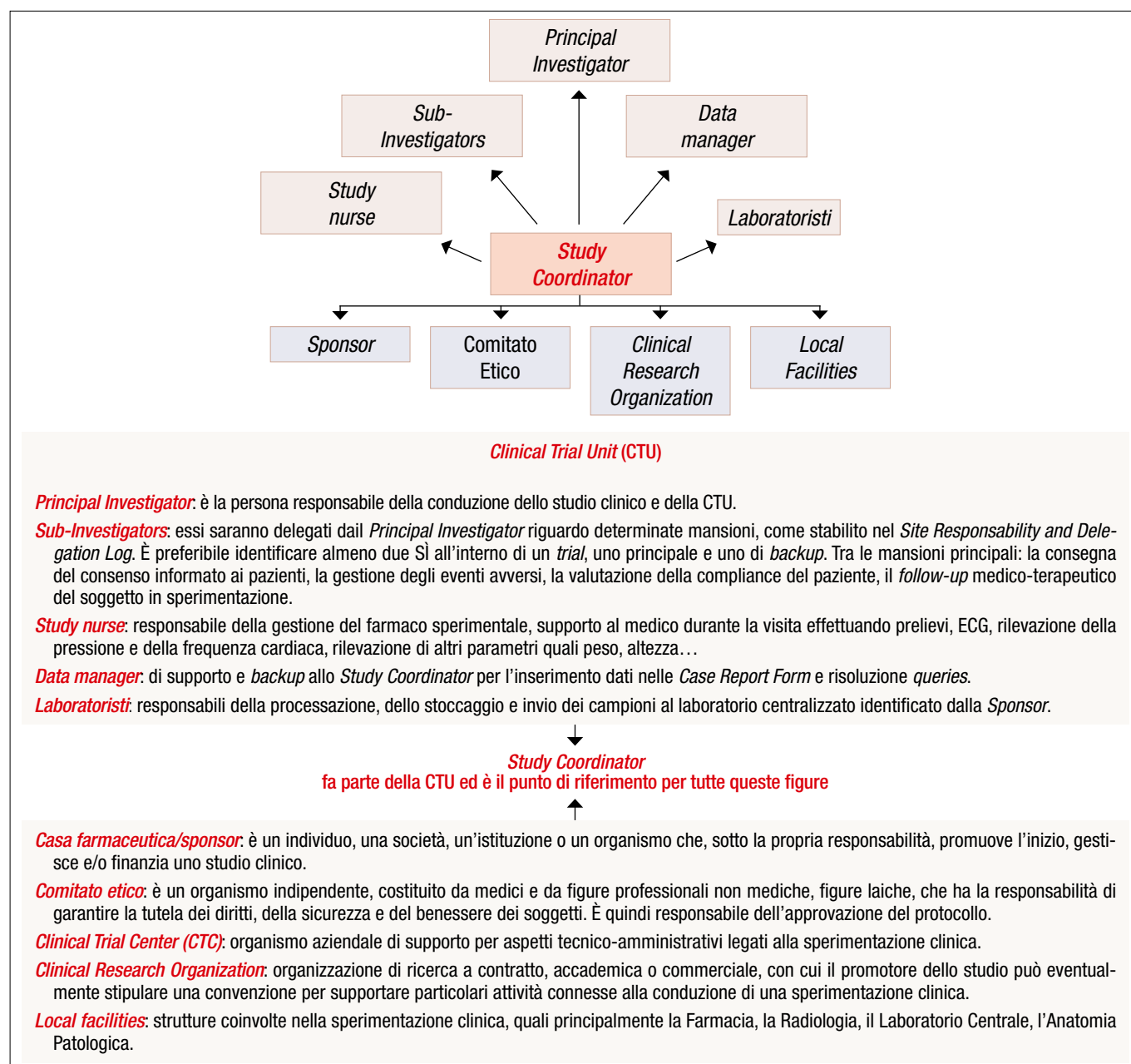
dai protocolli clinici, l'organico e l'organizzazione, i compiti, le modalità operative e le responsabilità di ogni singolo professionista dell'Unità di

Studi Clinici. Lo *Study Coordinator* rappresenta quindi il punto di riferimento sia per l'*équipe* del CRIMM, costituita da 3 ematologi, un *data*

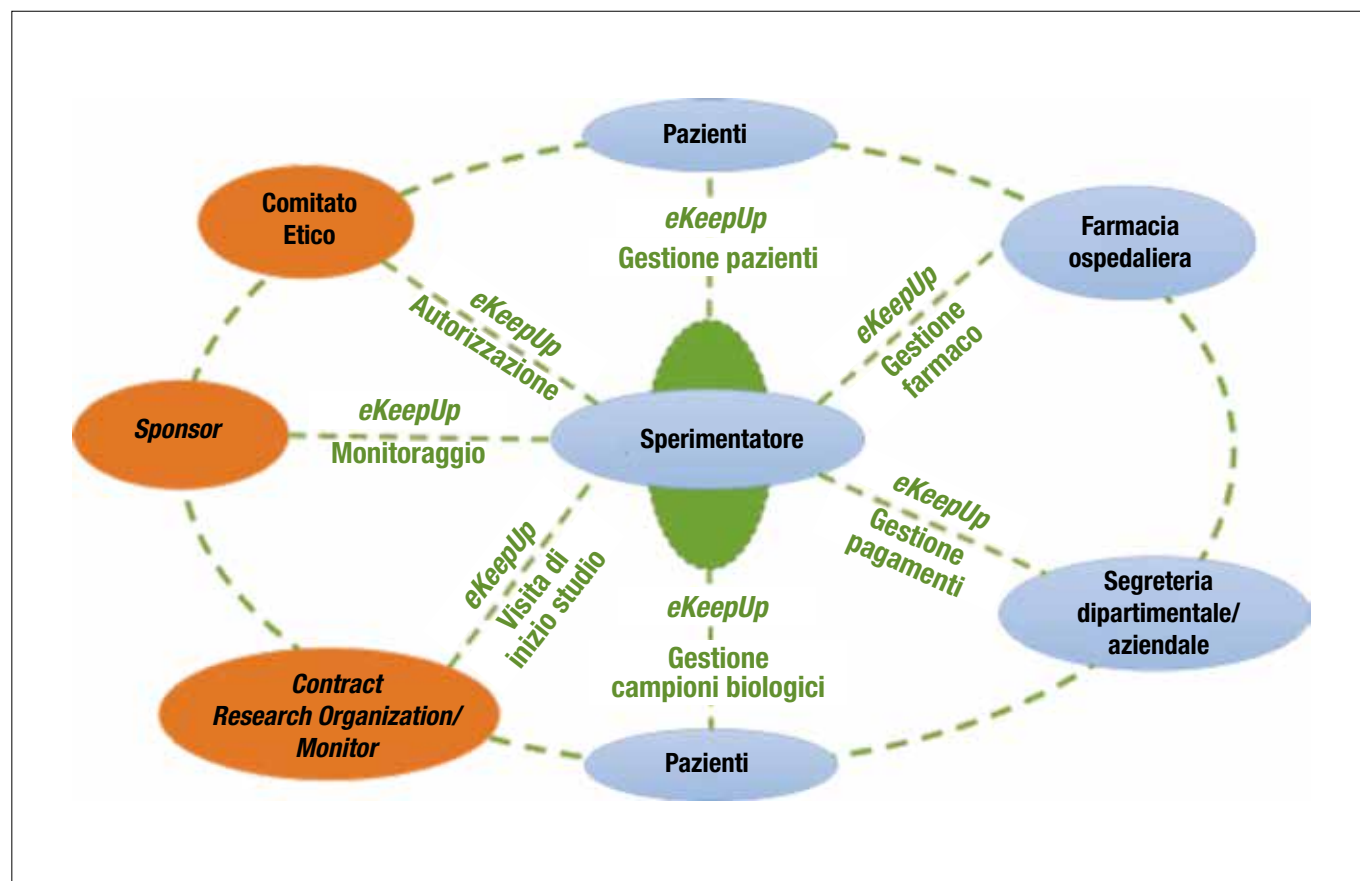
*manager*, due infermieri di ricerca e quattro biologi/biotecnologi per la parte di laboratorio, sia per le strutture regolatorie e amministrative della

<b>Prima dell'attivazione dello studio clinico</b>	Valuta insieme al <i>Principal Investigator</i> la fattibilità dello studio, verificando l'eventuale competizione con altri studi già aperti e l'adeguatezza delle risorse. Se il centro viene selezionato, lo <i>Study Coordinator</i> prepara la domanda per l'autorizzazione della sperimentazione al Comitato Etico locale. Se lo studio viene approvato, lo <i>Study Coordinator</i> organizza e conduce insieme al <i>Monitor</i> (o CRA, <i>Clinical Research Associate</i> ) la visita di inizio studio, raccogliendo la documentazione necessaria per lo svolgimento dello stesso
<b>Durante lo studio clinico</b>	Collabora alle visite di monitoraggio ed eventuale audit/ispezioni, organizza aggiornamenti periodici sugli studi clinici in corso, aggiorna il Comitato Etico sullo stato di avanzamento degli studi
<b>Per la chiusura dello studio clinico</b>	Comunica la chiusura dello studio al Comitato Etico, archivia la documentazione dello studio, riconsegna il farmaco non utilizzato

**Tabella I** – Elenca le principali attività gestite dallo *Study Coordinator* in relazione alle fasi di attivazione, effettuazione e chiusura di uno studio clinico controllato.



**Figura 1** – L'organizzazione della *Clinical Trial Unit* per la gestione delle Sperimentazioni Cliniche del CRIMM.



**Figura 2** – Rappresentazione schematica dei flussi di interazione gestiti da *eKeepUp* tra la Unità di Studi Clinici del CRIMM (CTU) e i diversi *stakeholders* interni ed esterni.

AOU Careggi (Direzione Generale e Direzione Sanitaria, Comitato Etico di Area Vasta, *Clinical Trial Center*), gli *stakeholders* (promotore dello studio, Organizzazioni di Ricerca Clinica a contratto - CRO) nonché altre unità e specialisti che concorrono alla sperimentazione clinica a vario titolo (laboratorio centrale, servizi di immagine, farmacia, cardiologia ecc.) (Figura 1).

### ***eKeepUp*, un innovativo software gestionale a supporto della Sperimentazione Clinica**

È ancora incerta la data in cui il nuovo Regolamento europeo sulla sperimentazione clinica dei medicinali, che prevede un unico portale elettronico per la gestione degli studi clinici per tutti gli Stati europei, diventerà operativo. Per facilitare questo prossimo passaggio dalla documentazione cartacea ai *file* elettronici, l'Unità di Studi Clinici del CRIMM si è dotata recentemente di un originale sistema gestionale in-

formatizzato, denominato *eKeepUp*, che è stato interamente ideato e sviluppato sulla base dell'esperienza acquisita dallo *Study Coordinator*.

*eKeepUp* è un applicativo *web* che permette la gestione delle diverse fasi di una sperimentazione clinica attraverso un'interfaccia grafica multi-user e multi-funzione.

*eKeepUp* trova applicazione nelle Unità di Studi Clinici sin dalle prime fasi di attivazione di uno studio, facilitandone i passaggi di approvazione negli organismi regolatori e amministrativi, supportando puntualmente l'attività clinica connessa allo studio e permettendo un controllo in tempo reale delle attività amministrative e del personale coinvolto. *eKeepUp* è dotato di *alert* e *mail* di sistema automatici a supporto delle funzioni dello *Study Coordinator*, che è l'amministratore di sistema. Tra le varie funzioni, il sistema consente il monitoraggio in tempo reale della giacenza e della scadenza del farmaco

sperimentale, dei *kit* per il laboratorio, il controllo della strumentazione biomedica in uso nella sperimentazione clinica, gestisce il calendario delle visite cliniche, rende disponibile la modulistica aggiornata, oltre ad alcune funzioni più prettamente amministrative quali il monitoraggio della scadenza dei pagamenti o l'invio/ricezione del materiale per la sperimentazione. Inoltre, attraverso sistemi di accesso protetti, consente al promotore dello studio/Organizzazioni di Ricerca Clinica di verificare in qualsiasi momento, tramite monitoraggio da remoto, la corretta gestione delle attività svolte presso il Centro sperimentale. A tal riguardo, il sistema è stato valutato e approvato dai referenti di *Quality Assurance* di diversi promotori *profit*. La Figura 2 descrive le interazioni tra *eKeepUp* e le diverse funzioni coinvolte nella sperimentazione clinica.

chiara.paoli@unifi.it

# I numeri del cancro in Italia e in Toscana nel 2019

di Emanuele Crocetti



**EMANUELE CROCETTI**  
Medico consulente epidemiologo.  
Past president Airtum. Ha lavorato per molti anni nell'ambito dell'Epidemiologia Oncologica in Cspo/Ispo e, più recentemente, presso il Joint Research Centre della Commissione Europea

Sono appena usciti i nuovi dati, relativi al 2019, dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM - [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)) che, dal 2011, assieme all'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) pubblica annualmente uno spaccato sull'epidemiologia e la clinica dei tumori in Italia (*I numeri del cancro in Italia*, disponibili nei siti delle due associazioni). In questo contributo vengono sintetizzati, per i principali indicatori epidemiologici e per alcuni dei principali tumori, i dati AIRTUM più recenti sia per il nostro Paese che per la Regione Toscana.

**Parole chiave:**  
tumori, epidemiologia, incidenza, prevalenza, sopravvivenza

## Tumori di nuova diagnosi (incidenza)

Nel 2019 si stima che siano diagnosticati in Italia 371.000 nuovi casi (196.00 fra gli uomini e 175.000 fra

le donne). Per la Toscana saranno 24.900 (12.900 e 12.000).

In Italia, nel sesso maschile le neoplasie più frequentemente diagnosticate (esclusi gli epitelomi cutanei) sono quella della prostata (37.000), del polmone (29.500), del colon-retto (27.000), della vescica (24.000) e dello stomaco (8.400). Tra le donne il tumore della mammella, con 53.000 casi, rappresenta il 30% delle neoplasie femminili, seguito dai tumori del colon-retto (22.000), del polmone (13.000), della tiroide (9.000) e del corpo dell'utero (8.700).

Anche per la Toscana in primo piano la prostata (2.900 casi), il colon-retto (2.000) e il polmone e la vescica (1.800) per gli uomini, la mammella (3.500), il colon-retto (1.600) e il polmone (850) per le donne.

## Trend incidenza

In Italia l'incidenza per il totale dei tumori è in calo sia per gli uomini che per le donne, in Toscana il trend negativo è evidente per gli uomini mentre l'andamento è ancora stabile per le donne.

## Decessi oncologici

In base ai dati ISTAT, in Italia nel 2016 si sono verificati 179.502 decessi per tumore, di cui 33.838 per il polmone, 19.575 per il colon-retto e 12.760 per la mammella. In Toscana i decessi per tumore sono stati 12.179 (6.762 uomini e 5.417 donne), dei quali 2.405 per il polmone, 1.233 per il colon-retto e 732 per la mammella.

## Sopravvivenza

La sopravvivenza netta (ovvero la sopravvivenza non imputabile ad altre cause diverse dal cancro) a 5 anni dalla diagnosi è, per il complesso dei tumori, in Italia del 54% per

gli uomini e del 63% per le donne, Tabella I. In Toscana i valori sono leggermente superiori, 56% e 65%. Le differenze fra i sessi sono legate alla diversa presenza e prevalenza di forme tumorali a differente prognosi. Valori di sopravvivenza particolarmente elevati, sono stati raggiunti, in Italia e in Toscana, per il tumore della tiroide (96%), del testicolo (93%) e della prostata (92%), ma anche per la mammella, il melanoma (88%) e il linfoma di Hodgkin (87%). Al contrario, la sopravvivenza è in media ancora modesta per alcune sedi tumorali, come pancreas (10%), fegato (18%) e polmone (16%).

## Prevalenza

In Italia, nel 2019, sono circa 3.460.000 le persone che vivono con una pregressa diagnosi di tumore, pari a un cittadino/a ogni 17.

I dati AIRTUM stimano in 190.562 (al 2015) il numero di uomini e donne toscane che hanno avuto una precedente diagnosi di tumore. Il tumore più rilevante in termini di prevalenza è, anche a livello nazionale, quello della mammella con 41.567 casi prevalenti, seguito da pazienti con esperienza di tumore del colon-retto (31.644), del polmone (24.080) e della vescica (12.951). Sulla base delle stime nazionali il numero di cittadini con pregressa diagnosi di tumore aumenta di circa il 3% all'anno.

Si è rinnovata anche per il 2019 la pubblicazione di questo aggiornamento epidemiologico sull'Oncolo-

Tumore	Sesso	Casi incidenti		Decessi		Casi prevalenti		Sopravvivenza	
		Italia	Toscana	Italia	Toscana	Italia	Toscana	Italia	Toscana
Totale	U e D	371.000	179.502	179.502	12.179	34.60025	190.562	54; 63	56; 65
Stomaco	U e D	14.300	9.281	9.281	763	81.384		32	32
Mammella	D	53.000	12.616	12.616	732	815.002	41.567	87	88
Colon-retto	U e D	49.000	19.575	19.575	1233	481.719	31.644	65	68
Prostata	U	37.000	7.540	7.540	504	471.108	24.080	92	92
Polmone	U e D	42.500	33.838	33.838	2.405	106.915		16	16
Melanoma	U e D	12.300	2.028	2.028	146	160.544		87	88
Cervice	D	2.700	509	509	35	57.000		68	61
Vescica	U e D	29.700	6.230	6.230	470	277.212	12.951	79	

**Tabella I** – Dati AIRTUM sul numero di tumori in Toscana: stima casi incidenti (nel 2019) e prevalenti (2019 Italia e 2015 Toscana), decessi oncologici (Istat 2016) e sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per il totale dei tumori e per alcune delle forme principali (casi incidenti 2005-2009).

gia Nazionale che quantifica il peso della Patologia Neoplastica nel nostro Paese e in ambito regionale. I diversi indicatori proposti permet-

tono una quantificazione e una valutazione dei bisogni in termini di diagnosi e terapia (incidenza), *follow-up* (prevalenza), gravità (mortalità) e una

misura complessiva di efficacia del Sistema Sanitario (sopravvivenza).

emanuelecrocetti@yahoo.com



# È possibile misurare l'aderenza alla Dieta Mediterranea?

di Francesco Sofi, Monica Dinu



FRANCESCO SOFI  
Dipartimento di Medicina Sperimentale  
e Clinica, Università degli Studi di Firenze;  
SOD Nutrizione Clinica, AOU Careggi

MONICA DINU  
Dipartimento di Medicina Sperimentale  
e Clinica, Università degli Studi di Firenze;  
SOD Nutrizione Clinica, AOU Careggi

Stili di vita e abitudini alimentari cambiano nel tempo, modificando in negativo la qualità di vita della popolazione. La valutazione dell'aderenza alla Dieta Mediterranea attraverso un breve questionario basato sulla letteratura scientifica potrebbe rappresentare un'opzione nella strategia per il miglioramento e la prevenzione delle patologie correlate all'alimentazione.

## Parole chiave:

Dieta Mediterranea, prevenzione, aderenza, questionario

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, il peso delle malattie croniche non trasmissibili sta aumentando rapidamente in tutto il mondo con conseguenze gravose sulla popolazione e sul sistema sanitario. Queste patologie sono la causa più importante di mortalità e malattia e la loro gestione comporta un costo notevole che si estende a tutta la società. Secondo le ultime statistiche, esse

sono responsabili di 41 milioni di morti sui 57 globali, con valori elevati anche per i soggetti di età compresa tra 30 e 69 anni, a dimostrazione del fatto che non sono solo appannaggio degli strati più vecchi della popolazione.

L'importanza dell'alimentazione nella prevenzione e nella gestione delle malattie e delle morti premature causate da malattie croniche non trasmissibili è scientificamente supportata da dati epidemiologici.

Una corretta alimentazione, infatti, può avere un impatto positivo sulla crescita e sullo sviluppo sano durante l'infanzia e l'adolescenza e sulla mitigazione dei problemi di salute in età adulta.

Alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, i modelli alimentari che determinano maggiori benefici per la salute sono quelli che prevedono un elevato consumo di frutta, verdura, cereali integrali, legumi, frutta secca, pesce e latticini a ridotto contenuto di grassi, e un limitato consumo di carne e derivati, prodotti raffinati e alimenti zuccherati.

Tra i vari modelli dietetici che presentano queste caratteristiche, la Dieta Mediterranea è sicuramente uno dei più studiati e apprezzati. Valutata scientificamente negli anni '60 dal professore statunitense Ancel Keys, fisiologo e nutrizionista di fama mondiale, essa è caratterizzata da un elevato consumo di alimenti di origine vegetale, olio di oliva come principale fonte di grassi, un moderato consumo di pesce, latticini, uova e vino (solo durante i pasti) e un basso consumo di carne.

Inserita dall'UNESCO nella lista dei patrimoni orali e immateriali dell'u-

manità nel 2010, la Dieta Mediterranea non ha solo valenza nutrizionale, ma anche culturale e sociale e si presenta come modello di dieta sostenibile per la salute e l'ambiente.

Un punto cruciale nello studio della Dieta Mediterranea negli ultimi anni è stato l'introduzione di indici o punteggi di aderenza che hanno permesso di misurare e quantificare il complesso concetto di aderenza a questo modello alimentare, mettendolo in relazione con indicatori di salute. Questo approccio, che valuta il *pattern* alimentare nel suo complesso piuttosto che concentrarsi sull'analisi delle singole componenti della dieta, riconosce che i cibi vengono consumati in combinazione e che gli effetti sulla salute sono la conseguenza di una sinergia tra nutrienti piuttosto che di una semplice somma dei componenti individuali.

Il primo indice di aderenza alla Dieta Mediterranea è stato creato dalla professoressa Trichopoulou e colleghi e si basa sul consumo quotidiano e/o settimanale di alcuni alimenti definiti a priori tipici della Dieta Mediterranea.

Successivamente sono stati creati altri indici di aderenza, specifici per diverse regioni geografiche, basati su linee guida o che considerano tra i vari componenti non solo gruppi alimentari, ma anche nutrienti. La loro validità e la loro utilità sono

state dimostrate esaminando la relazione che hanno con l'adeguatezza nutrizionale della dieta e con diversi *outcomes* di salute. In particolare, è emerso che a ogni 2 punti di incremento di aderenza a questo profilo alimentare si associa una riduzione significativa dell'8% del rischio di mortalità, del 10% della mortalità e/o incidenza di malattie cardiovascolari, del 4% della mortalità e/o incidenza di malattie neoplastiche e del 13% dell'incidenza di malattie neurodegenerative come morbo di Alzheimer e sindrome di Parkinson. Sebbene ottimali in contesti epidemiologici, il limite principale degli *score* di aderenza sopra citati è quello di essere difficilmente applicabili

a livello individuale. Essi, inoltre, dipendono dai dati ottenuti in una popolazione campione e non forniscono l'esatta quantificazione delle componenti alimentari. Per questo motivo, nel 2014, a corollario della meta-analisi su Dieta Mediterranea e stato di salute, abbiamo proposto un nuovo punteggio di aderenza alla Dieta Mediterranea, applicabile a livello individuale anche in contesto ambulatoriale e basato sui dati presenti in letteratura scientifica. Si tratta del questionario MEDI-LITE, nome nato dalla fusione dei termini *Mediterranean* e *Literature* (Mediterranea e letteratura scientifica), validato nel 2017 tramite uno studio clinico pubblicato sulla rivista

*International Journal of Food Science and Nutrition*.

Il punto di forza del questionario MEDI-LITE sta nel fatto che sia la scelta dei gruppi alimentari sia le porzioni di riferimento provengono dalla più aggiornata e comprensiva revisione sistematica della letteratura in questo campo.

Il questionario è composto da domande semplici e veloci e permette all'utente di determinare il consumo, in termini di quantità giornaliere e/o settimanali, di 9 gruppi alimentari: frutta, verdura, cereali, legumi, pesce, carne e prodotti a base di carne, latticini, alcol e olio d'oliva (Tabella I).

Per i prodotti tipici della Dieta Me-

Quale è il consumo dei seguenti gruppi alimentari?				
<b>Frutta</b> 1 porzione: 150 g (ad es.: 1 mela, pera, arancia; 3 prugne, mandarini)	<b>&lt; 1 porzione/die</b> 0	<b>1-2 porzioni/die</b> 1	<b>&gt; 2 porzioni/die</b> 2	
<b>Verdura</b> 1 porzione: 100 g (ad es.: 1 piatto di insalata; 2 pomodori; ½ vaschetta di verdura cotta)	<b>&lt; 1 porzione/die</b> 0	<b>1-2,5 porzioni/die</b> 1	<b>&gt; 2,5 porzioni/die</b> 2	
<b>Legumi</b> 1 porzione: 70 g (ad es.: ½ scatoletta di fagioli o ceci o lenticchie o piselli)	<b>&lt; 1 porzione/sett</b> 0	<b>1-2 porzioni/sett</b> 1	<b>&gt; 2 porzioni/sett</b> 2	
<b>Cereali</b> (pane, pasta, biscotti ecc.) 1 porzione: 130 g (ad es.: 1 porzione di pasta: 80 g; 4 biscotti frollini: 50 g)	<b>&lt; 1 porzione/die</b> 0	<b>1-1,5 porzioni/die</b> 1	<b>&gt; 1,5 porzioni/die</b> 2	
<b>Pesce</b> (eccetto molluschi e crostacei) 1 porzione: 100 g	<b>&lt; 1 porzione/sett</b> 0	<b>1-2,5 porzioni/sett</b> 1	<b>&gt; 2,5 porzioni/sett</b> 2	
<b>Carne e salumi</b> 1 porzione: 80 g (ad es.: 1 porzione carne: 100 g; 1 porzione salumi: 50 g, per esempio ½ vaschetta di prosciutto)	<b>&lt; 1 porzione/die</b> 2	<b>1-1,5 porzioni/die</b> 1	<b>&gt; 1,5 porzioni/die</b> 0	
<b>Latte e latticini</b> 1 porzione: 180 g (ad es.: 1 tazza di latte: 150 g; 1 yogurt: 125 g)	<b>&lt; 1 porzione/die</b> 2	<b>1-1,5 porzioni/die</b> 1	<b>&gt; 1,5 porzioni/die</b> 0	
<b>Alcol</b> 1 U.A. = 1 bicchiere di vino; 1 lattina di birra	<b>&lt; 1 U.A./die</b> 1	<b>1-2 U.A./die</b> 2	<b>&gt; 2 U.A./die</b> 0	
<b>Olio di oliva</b>	<b>Occasionalmente</b> 0	<b>Frequentemente</b> 1	<b>Regolarmente</b> 2	<b>Totale: ...</b>

Tabella I – Questionario di aderenza alla Dieta Mediterranea (da Sofi et al., Public Health Nutr 2014, mod.).



diterranea vengono assegnati 2 punti alla categoria di consumo più alta, 1 punto alla categoria intermedia e 0 punti alla categoria più bassa. Viceversa, per i prodotti alimentari non tipici della Dieta Mediterranea vengono assegnati 2 punti alla categoria di consumo più bassa, 1 punto alla categoria intermedia e 0 punti alla categoria più alta. Il punteggio finale varia da 0 a 18 punti e indica una bassa o un'alta aderenza alla Dieta Mediterranea.

Per implementare la diffusione dei principi della Dieta Mediterranea nella popolazione generale e facilitare la presa di coscienza, a livello

individuale, del grado di aderenza a questo modello alimentare, nel 2018 al questionario è stato applicato il *copyright* dell'Università degli Studi di Firenze ed è stata creata una piattaforma *web* ([www.medi-lite.com](http://www.medi-lite.com)) dove è possibile compilare il questionario in modo interattivo. Una volta completato il questionario, che è completamente gratuito, il *software* elabora la somma dei punteggi assegnati a ogni domanda e fornisce indicazioni personalizzate su come migliorare la propria alimentazione e incrementare l'aderenza alla Dieta Mediterranea.

In un Paese che si sta allontanando

sempre di più dai principi alla base della Dieta Mediterranea, attirare l'attenzione delle persone verso questo modello alimentare è di vitale importanza. Come suggerito da recenti ricerche, l'implementazione di strumenti semplici da utilizzare e possibilmente integrati con le nuove tecnologie, come potrebbe essere il questionario **ME-DI-LITE**, rappresenta un'opzione importante nella strategia per il miglioramento e la prevenzione delle patologie correlate all'alimentazione e allo stile di vita.

[mdinu@unifi.it](mailto:mdinu@unifi.it)



Piramide Alimentare Toscana

## Pubblichiamo il ricordo del prof. Graev e le parole pronunciate dalla figlia alla cerimonia funebre

### In ricordo di Mario Graev

Il prof. Mario Graev era nato a Firenze il 18 novembre 1925.

Sua madre lo abbandonò all'età di due giorni e lo affidò per l'allattamento mercenario a una poverissima donna di campagna, lo abbandonò materialmente ma non economicamente.

Nel 1929 lo abbandonò definitivamente. Di lei e del padre non si è saputo più niente. Visse in questa povera famiglia nelle ristrettezze materiali e spirituali. La gente del vicinato diceva che lui era il figlio di nessuno.

All'età di 13 anni fu accolto nell'orfanotrofio Madonnina del Grappa fondato da Don Giulio Facibeni che gli fu veramente padre e maestro.

Si laureò in Medicina e Chirurgia.

Intraprese la carriera universitaria e dopo 4 anni era già libero docente di Anatomia e Istologia Patologica e dopo altri due anni libero docente di Medicina Legale e delle Assicurazioni.

Vinse il concorso di professore ordinario di Medicina Legale chiesto dalla Facoltà di Giurisprudenza di Macerata. Insegnò Medicina Legale, oltre che nella Facoltà di Giurisprudenza di Macerata, anche nella Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Ferrara, e finalmente fu chiamato dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia di Firenze.

Insegnò Medicina Legale nella cattedra prestigiosa dove avevano insegnato i grandi maestri della Medicina Legale italiana: il Filippi, il Borri e il Leoncini. È stato autore di circa 150 pubblicazioni.



*Che dire?*

*Tu avresti cominciato così*

*Ripenso alla tua storia di bambino, tu che sei nato più nudo di ogni altro bambino.*

*Storia di sofferenza, con la voglia di uscire da quella nudità profonda con tenacia e caparbietà.*

*Dall'iniziale desiderio di diventare un maestro sei diventato quello che sei diventato.*

*Certo per molto tempo non ci siamo capiti*

*Mi è però bastato uscire dal ruolo di figlia ed entrare in quello nascosto di madre che tutto si è acquietato, l'abbandono sanato, la serenità dispiegata.*

*Sciolta la paura di amare così evidente in te.*

*Tanto evidente la tua paura nell'evitare qualsiasi contatto fisico, un abbraccio, un bacio.*

*Con Niccolò dovevamo farti gli agguati per darti un bacino. Nel tuo gesto caratteristico, il braccio teso e roteante, ci scacciavi, ma in fondo sorridevi, anche se non ci eravamo lavati le mani!*

*Mi hai insegnato il silenzio e la solitudine, la loro semplicità.*

*Sono qui a ringraziarti del tuo innato modo di essere nobile.*

*il tuo misterioso modo di non fare pesare la tua scienza.*

*Del tuo profondo amore per gli altri.*

*Della tua generosità verso il prossimo, il tuo saperlo ascoltare.*

*Quel tuo grande senso di fratellanza che unisce tutti i figli del Padre.*

*Mi hai insegnato l'amore per le piante, il tuo attaccamento per l'orto, che è sempre stato per te il grande senso della vita, conquistato con sudore e fatica, la soddisfazione di poterne cogliere i frutti.*

*Negli ultimi anni la continua e intensa gioia nell'osservare il giardino, la gioia di vedere l'upupa o la cincia che venivano a trovarci, il dispiacere nello scoprire che non c'erano più le farfalle, o mettere noci allo scoiattolo per farlo tornare.*

*Coltivare ciò che nasce spontaneo.*

*Osservare i tuoi pensieri che seguivano ipnotici il continuo itinerare del robottino tagliaerba.*

*Sono stati questi ultimi anni di solitudine, la tua, la mia, e in qualche modo ci siamo fatti compagnia.*

*Ti devo non solo la vita, ma tutto, nel senso più ampio.*

*Rispettando la vita, ma soprattutto la morte devi essere lasciato libero di andare.*

*Voglio salutarti con qualcosa che ho scritto tanto tempo fa e che a suo tempo ti ho condiviso, grande fu il tuo complimento: "ora ho capito perché non vuoti mai il posacenere!"*

*Brindo a te, naturalmente con un Tamarindo Carlo Erba, e come tu dicevi "Viva l'Italia!"*

*corri*

*annusa l'aria*

*ritrova i tuoi occhi di bambino*

*annusa l'aria*

*corri*

*pensa*

*una mattina*

*di sole e di quiete*

*guarda*

*tra rami secchi*

*e foglie marce*

*un vecchio dolore*

*sempre nuovo*

*mai dimenticato*

*annusa l'aria*

*corri*

*verso la vita*

*o un vuoto*

*corri*

*annusa l'aria*

*fermati*

*con gli occhi socchiusi*

*e le mani ferme*

*in un respiro*

*l'acqua scorre in un filo*

*(aprile 2006)*

Ricordare il professor Mario Graev, mancato il 14 ottobre u.s., è un privilegio che deriva dall'averlo conosciuto professionalmente e umanamente da quando, nel 1982, giunse all'Istituto di Medicina Legale di Firenze, onorandomi della sua stima e amicizia: come non rammentare, negli ultimi anni quando non era più in Istituto, le sue cene di compleanno, organizzate dall'amata figlia Titti e dal nipote Niccolò, attorniato, a capotavola, dall'affetto degli amici e degli allievi a lui più cari.

Chi era il professor Mario Graev? Per descriverlo basterebbero le parole del poeta Vincenzo Cardarelli, a lui molto caro, che teneva incorniciate sulla scrivania della sua stanza in Istituto "La vita io l'ho castigata vivendola".

Non ha conosciuto i genitori ed ha avuto una prima infanzia segnata dalla povertà essendo stato mandato a balia in una povera famiglia contadina alle Spianate, piccola frazione del comune di Altopascio, infanzia dominata da ristrettezze materiali e spirituali ma mai rinnegata, anche quando era diventato professore universitario, tant'è che sempre ci tornava anche per trascorrervi alcuni giorni delle vacanze estive; a ulteriore riprova di quanto quegli anni giovanili lo avessero segnato, Mario Graev si recava, al termine di una giornata costellata da plurimi impegni accademici, in sala settoria, in Tribunale, in studio, "nell'amato orto" da lui percepito fonte di fatica, di sudore ma anche di soddisfazione nel poterne cogliere i frutti.

Illuminante e forgiante l'incontro a 13 anni con Don Giulio Facibeni che gli fu veramente padre e maestro all'Opera della Madonnina del Grappa, cui è stato indissolubilmente legato per tutta la vita.

Si laureò in Medicina e Chirurgia il 18 luglio 1953 e intraprese la carriera universitaria, conseguendo, dopo 4 anni, la libera docenza in Anatomia e Istologia Patologica e, dopo altri 2 anni, in Medicina Legale e delle Assicurazioni.

Il percorso accademico, nell'alveo della cosiddetta Scuola Fiorentina di Medicina Legale che ha avuto origine dal Borri, lo portò in più sedi universitarie, inizialmente seguendo il professor Renzo Gilli negli atenei di Sassari, Siena e Torino, per poi approdare a Macerata con il professor Clemente Puccini ove prese il ruolo di incaricato stabilizzato nel 1969, ricoperto fino al 1 novembre 1975 quando diventò Professore Straordinario. Sotto la Sua direzione l'Istituto di Medicina Legale di Macerata ebbe notevole impulso organizzativo, anche attraverso la costituzione della Scuola di Specializzazione in Medicina Legale e delle Assicurazioni, attiva dal 1980 al 1984.

Nel 1982 il professor Mario Graev è stato chiamato a ricoprire la seconda cattedra di Medicina Legale presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Firenze ove è rimasto fino al fine ruolo avvenuto nel 2000.

La carriera di professore universitario è testimoniata non solo dalla produzione di oltre 150 pubblicazioni a stampa e dalla partecipazione a congressi nazionali e internazionali di Medicina Legale, ma in specie dal ricordo delle sue coinvolgenti lezioni di Medicina Legale al corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, sempre affollate e seguite, ove spaziava dalla norme penalistiche alla tanatologia, alla lesività, al suicidio, al referto e a quant'altro utile al corredo culturale del futuro giovane medico, appassionando e attirando l'attenzione dell'uditorio, a seconda dell'argomento, con fare ora compassionevole, ora arguto.

Il professor Mario Graev, tra l'altro insignito, nel 1987, dell'onorificenza di Commendatore al Merito della Repubblica Italiana, con la sua generosità verso il prossimo e il suo saperlo ascoltare è stato sempre disponibile a chi, non solo studenti e colleghi, si è rivolto a lui per un consiglio o un aiuto, professionale, deontologico, umano.

Infine come non ricordare che il professor Mario Graev con i lineamenti fini, la figura slanciata ed elegante, lo sguardo penetrante aveva un innato modo di essere, come si sarebbe detto un tempo, un vero signore, i cui trascorsi rimarranno affettuosamente nella memoria di chi lo ha conosciuto.

*Aurelio Bonelli*

## Hodah un saggio gentile

L'ebraico *hodah* significa non solo riconoscere un debito e ringraziare, ma anche essere veritieri e onorare. Avverto il peso leggero di un simile dovere nei riguardi di Mario Graev.

Egli non è più tra noi, ma la memoria di lui rimane in quanti lo hanno conosciuto e inevitabilmente amato.

Non lo ebbi come docente di Medicina Legale. Lo era stato Vittorio Chiodi, diverso per carattere e scelte di campo, ma anche lui straordinariamente perspicace nel leggere l'animo degli studenti che sottoponeva a esame e lieto quando vi rinveniva un'onestà umana prima che intellettuale.

Mario Graev aveva un eloquio e uno stile grave e sorridente insieme.

Era quieto, gentile, luminoso quanto ciascuno, presumibilmente, io di certo, aspira a essere, spesso non riuscendovi.

Ti guardava affettuosamente, ti ascoltava senza distrazione e coglieva il cuore del tuo pensiero con immediatezza fraterna. Dopodiché si metteva al servizio delle teorie che condivideva, con generosità semplice.

Forse fu buona scuola per lui l'aver trascorso gli anni della seconda infanzia e dell'adolescenza sotto gli occhi di Don Facibeni, il benefattore fiorentino che ha allevato migliaia di minori *sans aveu*, senza padrone, privi di adulti di riferimento affidabili, facendone degli uomini. D'altra parte, quando ci si forma per somiglianza con il proprio nome, chiamarsi Facibeni deve essere un indubbio vantaggio. Meno, se si sceglie di muoversi in antitesi rispetto a tale significante.

Mario Graev era un bambino abbandonato e non ne faceva mistero. Quel suo essere solo, quel suo essere costretto a portare il fardello amaro di un abbandono *ante litteram*, quella bastarditudine che ne minacciava l'esistenza sono stati la sua forza, anche grazie al salutare *coming out* che lo portò a non mascherare le proprie origini, anzi a ricercarle.

A venticinque anni, mentre svolgeva la sua opera nella Clinica Ostetrica dell'Università degli Studi di Firenze, dove sapeva di essere stato messo al mondo, volle scoprire, per il tramite di una facile ricerca di archivio e dell'aiuto di una caposala, chi fossero i suoi genitori.

Fu così che si scoprì figlio di un nobile russo e di una giovane donna, anch'ella russa, di nome Eva, che lo mise al mondo, lo diede a balia e poi sparì. Pare che i due avessero casa ad Alessandria d'Egitto.

Un romanzo familiare autentico e non la fantasia di ogni essere umano, quando a un certo punto del suo sviluppo prova a immaginare di avere genitori diversi da quelli naturali. Allevato in una dimora contadina, dove la miseria generava disperazione, il piccolo Mario sarebbe finito a lavorare nei campi, se una signora non avesse colto la sua perspicacia e non lo avesse aiutato a intraprendere un diverso cammino esistenziale, il percorso che lo avrebbe portato tra le braccia di Don Facibeni.

sArdisco pensare che quella signora fosse stata catturata per un verso dalla corrispondenza tra l'acume del bambino e i suoi lineamenti fini, la figura flessuosa e slanciata, la carnagione chiara, lo sguardo trasparente, per l'altro dalla discordanza tra questi aspetti e la condizione di povertà astiosa in cui si trovava immerso, come un parvenu. Una Fata Turchina, quella signora, che corrobora l'invito a credere nella bontà degli sconosciuti.

Quando fondai la rivista *Il reo e il folle*, con la pretesa di gettare una luce nel buio dell'ignoranza che dominava il tema della malattia mentale reclusa, il Professor Graev fu tra i pochissimi accademici italiani a schierarsi al mio fianco.

Si era alla metà degli anni '90 e lui non era uno psichiatra, ma comprese appieno l'importanza dell'azione intrapresa perché non fosse volgarmente negato un problema che la Legge 180 aveva collocato fuori delle competenze della Salute Mentale e dunque anche della psichiatria, lasciando alla Giustizia il compito di gestire la cura, oltre alla pena, di persone che soffrono e fanno soffrire.

Nel 2012 presentai una relazione al convegno voluto dall'Ordine dei Medici di Firenze in difesa della professione medica, surclassata dalla prepotenza politica, il cui testo diventò un articolo di Toscana Medica, dal titolo *Il sogno del dottore*, rintracciabile integralmente nella lettera che spedii al Direttore di Quotidiano Sanità e che fu pubblicata su questo giornale il 6 gennaio 2018.

Ebbene il Professor Graev, che da anni non vedevo, dopo avere letto il mio intervento su Toscana Medica, non esitò a chiamarmi per pronunciare poche parole semplici e avvertite, parole scaturite con immediatezza dalla mente del cuore: "Dottoressa cara, volevo dirle solo questo: se lei ha scritto quello che ha scritto, mi creda, potrà scrivere qualsiasi cosa!". Era commosso il Professore nel parlarmi e capivo che non avrebbe rinunciato in alcun modo a esprimere il suo parere.

Lo faceva anche per me, ma soprattutto lo faceva in quanto avvertiva che le mie parole erano utili ai più.

Per essermi stato vicino in maniera gratuita e sorprendente in quella circostanza, per avermi persuaso a insistere e a non mollare, per avere creduto nel bene comune, non posso che *hodah* il Professor Mario Graev, e cioè riconoscere il mio debito con lui, ringraziarlo, dire la verità e onorarne la memoria e con la sua quella di tutti gli uomini capaci di trasformare il proprio veleno interiore in un rimedio per sé e in un mezzo di guarigione per l'altro, come ebbe a dire Constantin Brancusi.

Gemma Brandi

## 3° CORSO INTERNAZIONALE IN ETIOPIA 8/16 FEBBRAIO 2020

Medici in Africa organizza nel 2020 il **corso internazionale a Makallè presso l'Ayder Hospital**. Nel 2018 e nel 2019 i corsi internazionali a Makallè hanno riscosso un grande successo tra i medici italiani partecipanti. Infatti il corso è rivolto a medici e infermieri italiani desiderosi di vivere un'esperienza di formazione in un Paese africano. Il corso, della durata di una settimana, sarà strutturato con lezioni a cura di docenti di Medici in Africa e lezioni a cura di docenti etiopi dell'importante clinica universitaria etiopica Ayder Hospital: le lezioni verteranno su patologie tipicamente africane; inoltre si potrà conoscere la realtà della Sanità etiopica sia frequentando le corsie dell'ospedale Ayder sia visitando i centri di salute della zona.



**PER INFORMAZIONI E ISCRIZIONI AL CORSO,  
CHE SI CHIUDERANNO IL 10/12/2019,  
CONTATTARE:**

**MEDICI IN AFRICA ONLUS Segreteria Organizzativa**

**DA LUNEDÌ A VENERDÌ 09.45-13.45**

tel. 010 849 5427  
oppure cell. 349 8124324

*mediciinafrica@unige.it - segreteria@mediciinafrica.it*



## ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

E-mail e PEC: [protocollo@omceofi.it](mailto:protocollo@omceofi.it) • [segreteria.fi@pec.omceo.it](mailto:segreteria.fi@pec.omceo.it)  
Toscana Medica: [a.barresi@omceofi.it](mailto:a.barresi@omceofi.it)

### Orario di apertura al pubblico

Mattina: dal lunedì al venerdì dalle ore 8,30 alle ore 11,00 – Pomeriggio: lunedì e mercoledì dalle ore 15,30 alle ore 17,30

### Rilascio certificati di iscrizione

Uffici: in orario di apertura al pubblico – Internet: sul sito dell'Ordine – Tel. 055 496 522

### Tassa annuale di iscrizione

Bollettino postale, delega bancaria SEPA Core Direct Debit (ex RID)

*Maggiori informazioni sul sito dell'Ordine*

### Cambio di indirizzo

Comunicare tempestivamente ogni variazione della residenza anagrafica o del domicilio, specificando chiaramente presso quale indirizzo si desidera ricevere la corrispondenza. *Modulistica sul sito dell'Ordine.*

**Commissione Odontoiatri:** Il lunedì pomeriggio su appuntamento

**Consulenze e informazioni:** Consultazione Albi professionali sito Internet dell'Ordine

AMMI:- e-mail: [ammifirenze2013@gmail.com](mailto:ammifirenze2013@gmail.com) – sito: [www.ammifirenze.altervista.org](http://www.ammifirenze.altervista.org)

FEDERSPEV: 1° mercoledì del mese dalle ore 10 alle ore 11,30

**Newsletter:** inviata per e-mail agli utenti registrati sul sito Internet dell'Ordine

**Info:** Via Giulio Cesare Vanini 15 - 50129 Firenze - Tel. 055 496 522 - Fax 055 481 045

**Siti:** [www.ordine-medici-firenze.it](http://www.ordine-medici-firenze.it) - [www.toscanamedica.org](http://www.toscanamedica.org)

## GIORNATA MONDIALE PER LA LOTTA CONTRO IL CANCRO, 4 FEBBRAIO 2020: L'IMPEGNO MULTIDISCIPLINARE DELLA SPIGC TOSCANA



L'assunzione di un corretto stile di vita e la riduzione dell'esposizione ai numerosi fattori di rischio alimentari, ambientali, chimici e fisici sono elementi fondamentali nella prevenzione primaria dei tumori per la popolazione generale. Seppure spesso sottovalutati, i cambiamenti dello stile di vita hanno un impatto fortissimo sulla riduzione dell'incidenza dei tumori. Gli accorgimenti raccomandati da molte Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali sono i seguenti: evitare il tabacco, essere fisicamente attivi, mantenere un peso sano, seguire una dieta ricca di frutta, verdura e cereali integrali e povera di grassi saturi, carne rossa e carne trasformata, limitare l'alcool, proteggersi dalle infezioni a trasmissione sessuale, vaccinare ragazze e ragazzi contro l'HPV, evitare il sole in eccesso, effettuare uno screening regolare per carcinoma mammario, cervicale e del colon-retto. È quindi richiesto il massimo impegno da parte di società scientifiche, comunità Medica, Istituzioni e mass-media al fine di sensibilizzare la popolazione generale incentivando comportamenti virtuosi in termini salutistici.

Lo screening oncologico è un intervento sanitario di prevenzione secondaria, ovvero finalizzato alla diagnosi precoce del tumore o delle alterazioni che possono precederne l'insorgenza.

In Toscana i programmi di screening sono definiti con l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), il centro di riferimento regionale per la prevenzione oncologica del servizio sanitario regionale.

I programmi attualmente attivi sono i seguenti tre:

Screening per i tumori della cervice uterina: è rivolto alle donne di età 25 - 64 anni. I test utilizzati per la prevenzione del tumore della cervice uterina sono: pap test per le donne di età tra i 25 e i 33 anni, che deve essere ripetuto ogni 3 anni; test HPV per le donne di età tra i 34 e i 64, che deve essere ripetuto ogni 5 anni. In caso di alterazione di uno dei test la donna uscirà dal protocollo Regionale di screening e verrà inviata agli esami di secondo livello per completare l'iter diagnostico-terapeutico relativo all'alterazione rilevata dal test di screening;

Screening per i tumori della mammella: è rivolto alle donne di età 45 - 74 anni. Il test impiegato per lo screening del tumore della mammella è la mammografia, ovvero una radiografia delle mammelle. L'esame mammografico generalmente non è doloroso, può provocare un leggero fastidio dovuto alla compressione esercitata a livello mammario, necessaria per la buona qualità dell'esame. La mammografia non comporta rischi per la salute, poiché le dosi di radiazioni emesse sono molto basse. La Regione Toscana ha recentemente allargato la fascia di età accogliendo le donne dai 45 ai 74 anni. Alle donne di età inferiore ai 50 anni viene offerta la mammografia annuale, a quelle di età superiore il controllo è garantito ogni 2 anni. Donne con storia personale di carcinoma mammario, una mutazione genetica confermata o sospetta (ad es. BRCA1 o BRCA2, PTEN, TP53) o una storia di precedente radioterapia al torace tra i 10 e i 30 anni sono considerate popolazione ad alto rischio per cui è indicato personalizzare il percorso diagnostico, intensificandolo;

Screening per i tumori del colon retto: è rivolto a uomini e donne di età 50 - 70 anni. Il test di screening consiste nella ricerca del sangue occulto nelle feci, ovvero nella ricerca della presenza di sangue nelle feci non visibile ad occhio nudo. Si esegue raccogliendo a domicilio un campione di feci in un apposito flacone, che viene poi inviato in laboratorio per l'analisi. In caso di esito di normalità l'esame dovrà essere ripetuto ogni due anni. Se l'esame risultasse positivo per la presenza di sangue nelle feci, sarà necessario effettuare la colonscopia, per chiarire le cause del sanguinamento.

Il cancro del colon-retto è anche correlato a fattori di rischio familiari predisponenti e patologie genetiche (Sindrome di Lynch, Poliposi familiare e poliposi associata alla mutazione del gene MUTH-1).

Analogamente al cancro del colon-retto e al carcinoma mammario molti altri tumori presentano una forte associazione con fattori genetici ed eredo-familiari.

Pertanto, accanto ai classici programmi di screening riconosciuti ed applicati è necessario attuare uno sforzo in termini di diagnosi precoce nei confronti della popolazione a maggior rischio, attuando una forma di "medicina preventiva personalizzata".

Ad esempio, i noduli polmonari solitari sono riscontrati nel 2% di tutte le radiografie e fino al 15% di tutte le TC del torace. Di questi, solo una piccola percentuale è effettivamente tumorale. Un approfondimento rivolto ai soggetti con fattori di rischio permette una diagnosi precoce e quindi una maggiore possibilità di successo del trattamento.

Nell'ambito della prevenzione primaria e secondaria dei tumori, della loro diagnosi precoce e della personalizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici per la popolazione portatrice di fattori di rischio, la SPIGC si pone come società attenta alla diffusione dei concetti esposti al fine di coinvolgere non solo gli specialisti di altre branche medico/chirurgiche ospedaliere e territoriali, ma anche la popolazione generale.

Edoardo Pasqui, Federica Perelli, Davide Esposito, Giosuè Falcetta, Vittorio Aprile, Alessio Minuzzo, Andrea Giannini  
Consiglio Direttivo Regione Toscana della Società Polispecialistica Italian dei Giovani Chirurghi (SPIGC)  
SPIGC.toscana@gmail.com





**PROF. MANFREDO  
FANFANI**  
RICERCHE CLINICHE

Piazza della Indipendenza 18/b - 50129 Firenze  
Telefono 055 49701 - Fax 055 4970284  
[info@istitutofanfani.it](mailto:info@istitutofanfani.it) - [www.istitutofanfani.it](http://www.istitutofanfani.it)