

12. Ottobre

La molteplicità della “medicina di genere”

Sono perennemente inclinato sulla parte complicata delle cose.

Secondo un recente studio, una sonda genetica, ampiamente utilizzata per guidare i trattamenti personalizzati contro il cancro potrebbe non funzionare per i pazienti con origini *africane e asiatiche*. La scoperta potrebbe significare che le persone con questo background stanno ricevendo una *terapia costosa* che non le aiuterà e potrebbe persino peggiorare la loro prognosi.

Il *sequenziamento del DNA* tumorale fa ora parte della cura di routine del cancro. L'identificazione di mutazioni specifiche può aiutare i medici a restringere il campo del trattamento migliore. Gli studi clinici hanno dimostrato che i tumori con molte mutazioni, ciò che è noto come un carico **mutazionale tumorale elevato (TMB)**, rispondono bene ai farmaci noti come *inibitori del checkpoint immunitario*, che rilasciano un freno alle cellule immunitarie e consentono loro di attaccare i tumori.

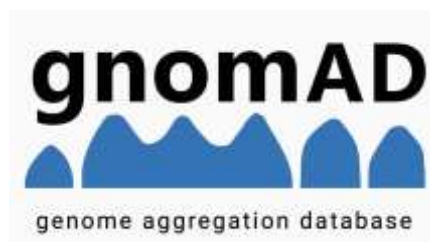
Alexander Gusev



genetista statistico del *Dana-Farber Cancer Institute* che ha condotto lo studio approvato dal FDA. Ha rilevato che un **TMB** elevato potrebbe predire se i pazienti risponderebbero bene ad un tipo di inibitore del *check point* immunitario noto come **pembrolizumab** uno dei pochi biomarcatori del cancro del pancreas approvati dalla FDA.

Ma cosa determina se un paziente ha veramente un **TMB alto**?

I medici in genere confrontano il materiale genetico di un tumore con i genomi di riferimento trovati in enormi database che compilano il DNA di migliaia di persone. Ma questi database non sono diversi, dice Gusev. Ad esempio, **gnomAD**, è composto da **56.885** sequenze europee, ma solo **8128** africane.



Il [Genome Aggregation Database \(gnomAD\)](#) è una risorsa sviluppata da una coalizione internazionale di ricercatori, con l'obiettivo di aggregare e armonizzare i dati di sequenziamento dell'esoma e del genoma da

un'ampia varietà di progetti di sequenziamento su larga scala e rendere disponibili i dati di sintesi per il più ampio comunità scientifica.

Per scoprire se questa disparità è importante, **Gusev** e i suoi colleghi hanno confrontato le sequenze tumorali di oltre **3600 campioni** di cancro con le sequenze di un pannello di riferimento e con il DNA del paziente prelevato da cellule sane. Rispetto a un pannello di riferimento, i ricercatori hanno scoperto che i tumori delle persone con origini europee hanno mostrato un **TMB** superiore del 50% rispetto a quello che avevano effettivamente.

Per i pazienti che non avevano origini europee, il **TMB stimato** era il doppio del TMB effettivo il team **Azir Nassar** del *Department of Hematology/Oncology, Yale* ha la scorsa settimana riportato su *Cancer Cell*.



L'inibitore del *checkpoint immunitario (ICI)* **pembrolizumab** è approvato dalla FDA statunitense per il trattamento di tumori solidi con elevato carico mutazionale tumorale (**TMB-alto; ≥ 10 varianti/Mb**). Tuttavia, la misura in cui l'alto **TMB** si generalizza come biomarcatore accurato in diverse popolazioni di pazienti è in gran parte sconosciuto.

Utilizzando due coorti cliniche, è stata studiata l'interazione tra ascendenza genetica, **TMB** e sequenziamento accoppiato solo tumore rispetto a tumore-normale nei tumori solidi. Le stime di **TMB** da pannelli di solo tumore hanno sostanzialmente sovraclassificato gli individui nel gruppo clinicamente importante con **TMB** alto a causa della contaminazione della linea germinale e questo pregiudizio era particolarmente pronunciato nei pazienti con origini asiatiche/africane.

Tra i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule trattati con ICI, quelli classificati erroneamente come **TMB-high** dai pannelli di solo tumore non si associavano a risultati migliori. L'alto TMB era significativamente associato a risultati migliori solo negli antenati europei e meritava la convalida nelle popolazioni di ascendenza non europea. La **calibrazione del TMB** solo per il tumore degli antenati e gli studi di biomarcatori diversi per ascendenza sono fondamentali per garantire che le disparità esistenti non siano esacerbate nella medicina di precisione.

Nassar AH et al. Ancestry-driven recalibration of tumor mutational burden and disparate clinical outcomes in response to immune checkpoint inhibitors. Cancer Cell. 2022 Sep 6;S1535-6108(22)00386-5.

La disparità era maggiore nei pazienti con origini africane e asiatiche. Se i risultati dovessero reggere in clinica, potrebbe significare che i medici stanno prescrivendo a questi pazienti un farmaco costoso, ogni dose di **pembrolizumab** costa più di \$ 10.000, che potrebbe non aiutarli, affermano gli autori.

Un algoritmo comune utilizzato per confrontare la malattia e i genomi di riferimento ha anche portato a più falsi positivi tra le persone di discendenza non europea. Solo il **21%** dei pazienti di origine europea presentava false classificazioni errate di **TMB alto**, rispetto al **37%** e al **44%** dei pazienti di origine asiatica o africana, rispettivamente, secondo il team.

Per vedere le conseguenze nel mondo reale dell'inflazione **TMB**, i ricercatori hanno applicato un algoritmo corretto a un gruppo più piccolo di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule che avevano ricevuto l'immunoterapia. Solo i pazienti con origini europee e un vero TMB alto sono sopravvissuti più a lungo. L'immunoterapia non ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti con origini africane o asiatiche e un vero **TMB alto**. In alcuni tipi di cancro, i pazienti di origine asiatica sottoposti a terapia con inibitori del controllo immunitario avevano meno probabilità di migliorare o sopravvivere.

Il **test TMB** ideale in questi pazienti, afferma **Gusev**, dovrebbe essere eseguito confrontando il DNA tumorale del paziente con il proprio DNA normale, non con un pannello di riferimento.

Sia i medici che i pazienti devono essere consapevoli di questi problemi, afferma Gusev. *"Gli individui non europei ricevono già in genere cure scadenti...questo sta solo esacerbando quei problemi"*.

La ricerca ha dimostrato, ad esempio, che il razzismo e la discriminazione sistemici significano che i neri hanno il più alto tasso di mortalità per cancro e che lo screening del cancro è inferiore tra i pazienti non bianchi.

Meno del **4%** dei pazienti arruolati in tali studi sugli inibitori del *check point* sono **neri** secondo una revisione del 2019

Bassel Nazha



del *Department of Hematology and Medical Oncology di Atlanta*. Le popolazioni minoritarie statunitensi sono sottorappresentate negli studi clinici sul cancro. Questa recensione valuta l'impatto della disparità nella partecipazione agli studi clinici da parte dei pazienti di minoranza nell'attuale era dell'immunoterapia del cancro. L'iscrizione a studi clinici che hanno portato all'approvazione normativa statunitense degli inibitori del **checkpoint immunitario** ha mostrato una scarsa rappresentazione dei gruppi etnici minoritari. In particolare, abbiamo scoperto che i pazienti neri costituiscono meno del **4%** di tutti i pazienti arruolati in più studi che hanno supportato l'approvazione degli inibitori del **checkpoint immunitario** per il trattamento del cancro del polmone.

Una sottorappresentazione simile è stata osservata per gli studi condotti sul carcinoma a cellule renali e altri tipi di tumore. Poiché l'efficacia dell'immunoterapia è osservata solo in un sottogruppo di pazienti, l'uso di *biomarcatori predittivi* per identificare i responder insieme a nuove strategie per espandere il beneficio a un sottoinsieme più ampio di pazienti sono attualmente aree di indagine attiva. La rappresentazione inadeguata di pazienti di minoranza negli studi clinici sull'immunoterapia potrebbe perpetuare la disparità di risultato perché la biologia unica dell'ospite e dei tumori di questa sottopopolazione non viene considerata poiché vengono sviluppati nuovi algoritmi di trattamento per guidare l'uso ottimale dell'immunoterapia per l'uso nel mondo reale

Nazha B et al. Enrollment of Racial Minorities in Clinical Trials: Old Problem Assumes New Urgency in the Age of Immunotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan;39:3-10.

Lo stesso vale per i genomi di riferimento umani che vengono abitualmente utilizzati per la cura del cancro e di altre malattie genetiche. Tutti questi continuano a sottorappresentare l'ascendenza non europea .

Penso che le persone non apprezzino come questi pregiudizi possano effettivamente riversarsi in altri biomarcatori che non avresti nemmeno pensato fossero rilevanti in altre parole, ***entrare nella complessa galassia della medicina di genere***

Si è parlato di ***genere ed inclusione*** in ambito medico-sanitario nel corso del convegno ***'Il Covid19 e il Genere'*** tenutosi il 23 settembre all'ordine dei Medici di Napoli partendo dallo studio della pandemia Covid-19, discussa nelle sue molteplici sfaccettature

La ***medicina di genere (MdG)*** o, meglio, la medicina genere-specifica è definita *dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS)* come lo studio dell'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. Una crescente mole di dati epidemiologici, clinici e sperimentali indica l'esistenza di differenze rilevanti nell'insorgenza, nella progressione e nelle manifestazioni cliniche delle malattie comuni a uomini e donne, nella risposta e negli eventi avversi associati ai trattamenti terapeutici, nonché negli stili di vita e nella risposta ai nutrienti. Anche l'accesso alle cure presenta rilevanti disuguaglianze legate al genere.

È noto che le donne si ammalano di più, consumano più farmaci e sono più soggette a reazioni avverse, oltre che essere socialmente "svantaggiate" rispetto agli uomini. Inoltre, nei Paesi occidentali, nonostante le donne vivano più a lungo degli uomini, l'aspettativa di "vita sana" è equivalente tra i due sessi. È stato anche ampiamente dimostrato che a livello cellulare numerosi determinanti (genetici, epigenetici, ormonali e ambientali) sono alla base delle differenze tra cellule maschili e femminili e di conseguenza, a livello mondiale, sono state date indicazioni per affrontare in modo corretto tutte le fasi dalla ricerca sperimentale.

Infatti, per molto tempo negli studi clinici i soggetti arruolati sono stati prevalentemente di sesso maschile, negli studi preclinici *in vitro* (su linee cellulari o cellule isolate) non è stato riportato il sesso di origine dell'organismo da cui derivano le cellule e per quelli *in vivo* (su animali da esperimento) sono stati usati animali di sesso maschile. Un approccio di genere nella pratica clinica consente quindi di promuovere l'appropriatezza e la personalizzazione delle cure generando un circolo virtuoso con conseguenti risparmi per il Servizio sanitario nazionale.

Il convegno di organizzato da **Silvana Capasso** esperta e saggia pediatra ha evidenziato come la MdG non rappresenta una branca a sé stante dell'area medica ma una dimensione interdisciplinare che, come tale, deve pervadere tutte le branche del sapere medico al fine di studiare l'influenza del sesso e del genere sulla fisiologia, la fisiopatologia e la patologia umana, vale a dire su come si sviluppano le patologie, quali sono i sintomi, come si fa prevenzione, diagnosi e terapia negli uomini e nelle donne.

Secondo una visione globale del concetto di salute, l'erogazione di cure appropriate presuppone la "centralità del paziente" e la "personalizzazione delle terapie" considerando, nella valutazione delle patologie e nella loro gestione, oltre al sesso biologico anche parametri quali identità di genere, età, etnia, livello culturale, confessione religiosa, orientamento sessuale, condizioni sociali ed economiche.

In particolare **Silvana Capasso** evidenzia come: la pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto molteplici effetti sulla popolazione in tutte le parti del mondo. Per esempio ha fatto retrocedere un indicatore di sviluppo globale: '**L'Indice per lo sviluppo umano**' pubblicato dalle Nazioni Unite, che valuta l'aspettativa di vita, l'impegno scolastico e di formazione e il salario medio delle varie nazioni.

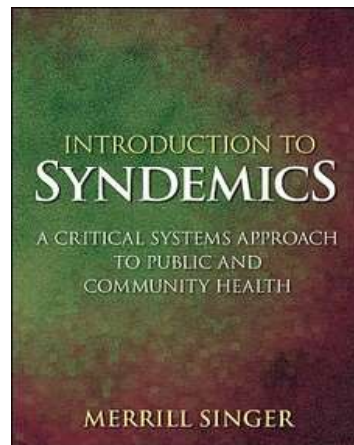
Secondo gli esperti dell'Onu il **90%** dei Paesi sta peggio rispetto agli anni precedenti. A preoccupare è in particolare il calo dell'aspettativa di vita, tornata nel complesso ai livelli del 2016, invertendo una tendenza positiva trentennale.

Al di là del duro impatto sulla mortalità generale la situazione pandemica ha rappresentato una emergenza medica, una sfida scientifica, ed anche *un evento ad alto impatto sul mondo del lavoro e sul tessuto sociale*, creando una Sindemia. Il termine *sindemia*, ideato dall'antropologo **Merrill Singer**



indica, secondo il vocabolario Treccani '*L'insieme di problemi di salute, ambientali, sociali ed economici prodotti dall'interazione tra due o più patologie epidemiche, che comporta pesanti ripercussioni sulle condizioni di vita della popolazione colpita*'. Il concentrarsi di queste malattie su uno sfondo di disparità sociali ed economiche inasprisce gli effetti negativi di ogni singola malattia. Cosa c'entra questo con la medicina di genere, o meglio genere-specifica?

Secondo la *World Health Organization (WHO)* il termine **'gender'** fa riferimento a comportamenti, ruoli sociali, compiti ed attributi che una data società considera appropriati per uomini e donne. La medicina di genere mira soprattutto a maggiore 'appropriatezza' in ricerca, diagnostica, terapia e prevenzione, ma vi aggiunge una aspirazione all' **"equità"** che tenga conto sempre delle **'differenze'**, non solo biologiche, cioè legate al dimorfismo sessuale che contraddistingue gli umani, ma anche di tipo sociale, culturale, relazionale ed economico che condizionano il contesto in cui si vive. La sua sottesa aspirazione **all'equità**, permette d'altra parte di evidenziare, ed eventualmente correggere, le cause socio-economiche che hanno condotto a definire la Pandemia Come una sindemia



La pandemia ha avuto un impatto sociale soprattutto per le donne: su lavoro, su carico familiare e, sappiamo, anche sulla violenza subita. Ha impattato sui giovani, allontanati durante il lockdown dalle interazioni sociali e dallo sport. Ha aggravato la distanza economico-sociale tra i territori della nazione, inasprando conflitti storici. Ha tolto il lavoro anche agli stranieri, impiegati soprattutto nei servizi e quasi sempre in maniera precaria, come del resto molte donne.

La risposta del governo a tale crisi è stato il **PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza)** in cui assieme alla transizione ecologica e digitale, *l'inclusione sociale* rappresenta uno dei tre assi strategici.

Si è parlato di genere ed inclusione in ambito medico-sanitario nel corso del convegno all'ordine dei Medici di Napoli partendo dallo studio della pandemia Covid-19, discussa nelle sue molteplici sfaccettature. Affrontare queste problematiche non è solo fondamentale per garantire gli stessi diritti e opportunità a tutti, ma diventa indispensabile anche alla luce del **Piano Strategico Europeo 2020-2025**. Per esempio è una questione di sopravvivenza per gli istituti di ricerca italiani, che a partire dal 2022 saranno tenuti a garantire le buone pratiche indicate nel Piano per la parità di genere per accedere ai finanziamenti europei in Ricerca ed Innovazione.

Diversity&Inclusion sono diventate fiore all'occhiello di molte aziende per migliorare la propria immagine, ma anche per arricchire la cultura aziendale. Come valutare la capacità delle organizzazioni di essere inclusive? Sul piano internazionale l'International Standard Organization (ISO) ha pubblicato a maggio 2021 la prima norma ISO 30415:2021 dedicata a "Human Resource Management Diversity and Inclusion" in grado di offrire degli strumenti concreti a tutti i tipi di organizzazioni, sia pubbliche che private, per raggiungere gli obiettivi di **Diversity&Inclusion**. In Italia tra le azioni concrete introdotte dalla Legge 162/2021, troviamo la redazione del **rapporto biennale** sulla situazione del personale e la **certificazione della parità di genere in azienda**. Le

organizzazioni in possesso della certificazione potranno accedere agli sgravi contributivi fino all'1%.

Da una analisi della Agenda del Convegno è possibile risalire ai diversi temi affrontati e discussi con la regia di **Maria Gabriella De Silvio** e **Maria Ludovica Genna**. Rubo il commento al club Dogo (hip-Hop italiani): **Tanta Roba !**

Gli interventi

Paolo Chiodini : *la distribuzione dei casi Covid19 sul territorio della città di Napoli e in Campania,*

Naria Luisa Iavarone: *gli adolescenti in lockdown alle prese con insegnamento a distanza e pervasività dei devices*

Elvira Reale : *la violenza familiare aggravata dalla stretta convivenza*

Anna Ruggieri: *le basi biologiche della diversa risposta al virus nei due sessi*

Alfredo Guarino: *le differenze di genere e dei problemi organizzativi di reparto*

Maria d'avino: *il diverso impatto della malattia sul sistema cardiovascolare nei due sessi*

Claudio Santangelo: *emergenza urgenza in ginecologia ed ostetricia in epoca COVID-19, con la differente organizzazione del reparto per rispondere all'esigenza di ridurre i contatti, mentre*

Michele Schiavulli: *il sistema coagulativo nell'infezione da Covid-19, con un flash sull'utilizzo del plasma iperimmune da soggetti guariti in un paziente con grave comorbidità.*

Riccardo Nevola: *Le difficoltà affrontate dai pazienti cronici durante la pandemia*

Rossella Santoro: *le azioni messe in campo dagli odontoiatri per contenere la diffusione del virus negli ambulatori odontoiatrici*

Un anno fa... Baedeker/Replay del 12 ottobre

No-Vax: e se provassimo a pagarli?

Il COVID-19 e l'emergere di nuove varianti continuano a rappresentare una grave minaccia per la salute pubblica. Un'efficace diffusione della vaccinazione è essenziale per mitigare tale rischio. Tuttavia, nonostante la diffusa consapevolezza dell'efficacia e la disponibilità dei vaccini COVID19, molti paesi ad alto reddito lottano per portare i tassi di vaccinazione oltre il 70%. Oltre a una efficace strategia di contenimento della malattia ci sono iniziative politiche finalizzate ad aumentare ulteriormente i tassi di vaccinazione tra gli esitanti e tra le persone che intendono vaccinarsi ma non lo fanno. A questi indecisi cronici bisognerebbe ricordare che, la migliore scelta che possono fare è quella giusta, la seconda migliore è quella sbagliata, la peggiore di tutte è quella di non decidere. Il "no vax dogmatico!" pretende di persuaderti laddove quello scettico cerca, più onestamente, di contagiarti.

Durante le campagne vaccinali le organizzazioni di tutto il mondo hanno iniziato a utilizzare incentivi per incoraggiare la vaccinazione, che vanno dai pagamenti di \$ 5 a Vancouver e alle lotterie in Ohio, ai pagamenti di € 150 in Grecia. Altri stanno ora valutando la possibilità di proporre pagamenti per le vaccinazioni. In particolare, il presidente degli Stati Uniti Biden ha recentemente esortato i governi statali, territoriali e locali "a fornire pagamenti di \$ 100 per ogni americano appena vaccinato, come ulteriore incentivo per aumentare i tassi di vaccinazione, proteggere le comunità e salvare vite umane" Uno studio randomizzato controllato (RCT) Svedese ha studiato l'impatto degli incentivi monetari garantiti sulla vaccinazione COVID-19.

Lo studio si svolse da maggio a luglio 2021 ha coinvolto 8.286 partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni, reclutati da un panel online ampiamente rappresentativo creato da Norstat, una grande società di sondaggi. Sono stati proposti ad un campione generale della popolazione svedese, 200 SEK (circa \$ 24) a condizione di essere vaccinati. I risultati riferiscono che gli incentivi monetari hanno aumentato i tassi di vaccinazione di 4,2 punti percentuali. Questi risultati sono importanti anche perché è controverso se gli incentivi monetari per incoraggiare un comportamento più sano in generale e per la vaccinazione COVID-19 portino specificamente al risultato desiderato. Mentre è stato dimostrato in lavori precedenti che gli

incentivi monetari incoraggiano a volte comportamenti più sani, gli stessi incentivi possono spesso risultare inefficaci o controproducenti .

Sulla base di questi dati molti sostengono che pagare le persone per le vaccinazioni COVID-19 può segnalare che la vaccinazione è indesiderabile o addirittura pericolosa, o che potrebbe escludere la motivazione delle persone a vaccinare per proteggere gli altri, determinando una diminuzione della diffusione della vaccinazione. Al contrario, i risultati evidenziano che incentivi monetari modesti possono aumentare i tassi di vaccinazione. Tuttavia, è importante notare che questi risultati non implicano che dovremmo necessariamente pagare le persone. Inoltre lo studio non affronta un aspetto cruciale : se il pagamento per convincere indecisi a vaccinarsi sia una procedura eticamente ammissibile. Un pregio dello studio svedese è che ha raccolto informazioni dettagliate sulle caratteristiche individuali dei partecipanti. Sono state evidenziate differenze di base nell'accettazione della vaccinazione tra i gruppi sociodemografici: le persone con uno status socio-economico più elevato (diploma universitario, reddito più elevato, impiegato) hanno mostrato tassi di vaccinazione più elevati. Sorprendentemente, e nonostante i diversi tassi di vaccinazione di base, è stato evidenziato che gli incentivi monetari hanno aumentato i tassi di vaccinazione in modo simile in tutti i sottogruppi.

Questo risultato indica che gli incentivi monetari hanno il potenziale per aumentare i tassi di vaccinazione indipendentemente dal background delle persone. In conclusione sembra che incentivi monetari, anche modesti, possono aumentare i tassi di vaccinazione contro il COVID-19. In particolare i pagamenti di 200 SEK (\approx \$ 24) hanno aumentato i tassi di vaccinazione COVID-19 di 4 punti percentuali. Una domanda tutt'altro che banale è se pagare le persone per farsi vaccinare sia conveniente per i governi. Oltre ai benefici diretti, salvare vite umane, l'aumento dei tassi di vaccinazione porta a indubbi benefici indiretti come una maggiore immunità della popolazione, minori tassi di ospedalizzazione e costi medici e crescita economica. L' intervento è probabilmente conveniente.

Tuttavia una considerazione chiave è che il pagamento della vaccinazione comporta costi molto inferiori per la società rispetto alla somma di tutti i pagamenti; poiché il denaro viene trasferito dal governo ai cittadini, il denaro pagato non va perso. Durante le campagne vaccinali aziende e governi di tutto il mondo continuano a proporre incentivi che vanno da meno di 1 dollaro a Filadelfia e 25 euro in Serbia, a 100 dollari a New York. Il lavoro non ci dice se incentivi più piccoli o più grandi sarebbero più efficaci e non valuta l'efficacia di altri modi per incentivare le persone, come l'aumento dei premi dell'assicurazione sanitaria per i non vaccinati.

Peter Sellers amaramente rifletteva che la gente nuoterebbe nella merda, se

(Per continuare vai all'originale)