

L'esperienza dell'Istituto clinico Humanitas nelle tecniche operatorie di resezione dei tumori

Ecografia, "guida" anti-cancro

Una sonda consente l'intervento mirato in profondità dell'organo

Utilizzare l'ecografia intraoperatoria come una sorta di navigatore satellitare per intervenire sul fegato e rimuovere selettivamente oltre 30 metastasi, salvaguardando al massimo l'organo e al contempo garantendo la radicalità oncologica dell'intervento. È possibile grazie a tecniche chirurgiche innovative messe a punto presso l'Istituto clinico Humanitas e pubblicate su alcune delle più autorevoli riviste scientifiche, come *Annals of Surgery*, *Annals of Surgical Oncology*, *Surgery* e *Journal of the American College of Surgeons*.

Con le metodiche convenzionali pazienti con malattie di questo grado di complessità non possono trovare una risposta chirurgica al loro problema, perché le metastasi coinvolgono ogni parte del fegato. La fattibilità del trattamento chirurgico su forme avanzate di metastasi epatiche da neoplasia dell'intestino viene dimostrata da uno studio - pubblicato sulla storica rivista americana *Surgery* - che stabilisce principi di tecnica e di radicalità oncologica assolutamente innovativi.

In questo studio vengono date indicazioni tecniche su come realizzare

resezioni in forme metastatiche multiple bilobar grazie all'utilizzo estensivo dell'ecografia intraoperatoria, offrendo ai pazienti la possibilità di avere un trattamento radicale in un tempo chirurgico unico. Di solito in questi casi o non si opera o si effettua un intervento in due tempi, e i dati indicano che il 75-80% dei pazienti riesce a completare il ciclo dei due interventi. La nostra pubblicazione è basata su 26 pazienti, con una media di 10 lesioni ciascuno (da 4 fino a 49), tutti

Operabili anche le metastasi epatiche

operati in un tempo unico, senza mortalità intraoperatoria né necessità di reintervento per complicanze.

Resta invece aperta la possibilità di reintervenire per questi pazienti laddove compaiano nuove metastasi nel fegato, cosa peraltro probabile in queste forme di malattia multifocale.

Visto lo stadio avanzato della malattia, alla chirurgia resettiva - l'unica terapia realmente radicale - deve integrarsi la moderna chemioterapia, in grado di contribuire in modo non trascurabile a migliorare la prognosi di questi malati. I pazienti così trattati, se chemio responsivi, possono arrivare a una sopravvivenza fino al 60% a cin-

que anni, con possibilità di guarigione.

Per il futuro, lo sforzo ulteriore che deve essere fatto è vedere quali fattori biologici determinano la guarigione di questi pazienti. L'insieme delle innovazioni tecniche e chirurgiche sviluppate negli anni ci permette di affrontare con il bisturi situazioni prima impensabili. Ora la sfida passa alla ricerca di base e all'oncologia per selezionare i pazienti che meglio se ne possono giovare.

Il ruolo sempre più cruciale dell'ecografia intraoperatoria nella chirurgia del fegato viene evidenziato da un altro studio, pubblicato su *Annals of Surgery*, in cui viene proposta una tecnica ecoguidata che, per la prima volta, permette di rendere evidenti con precisione nel corso degli interventi tutti i segmenti del fegato, ossia gli otto "spicchi" in cui l'organo si divide. Infatti, i vasi sanguigni che portano sangue al fegato si ramificano costituendo lo "scheletro" dell'organo; le ramificazioni più periferiche e il tessuto epatico che le circonda costituiscono i segmenti.

In superficie, però, non c'è alcun modo di distinguere i confini dei vari segmenti.

Grazie all'ecografo abbiamo trovato una nuova strada, rapida e sicura, per visualizzare i segmenti epatici che

a oggi erano definibili solamente a occhio con grande approssimazione, oppure attraverso una difficoltosa tecnica di puntura venosa intraoperatoria, mai di fatto diffusa pur essendo stata proposta quasi 30 anni fa.

Utilizzando una sonda ecografica dotata di una superficie convessa comprimiamo il vaso sanguigno in modo che tutto ciò che rimane a valle, temporaneamente non più irrorato dal sangue, perda colore. La compressione viene rilasciata una volta definita e segnata con precisione, sulla superficie del fegato, l'area corrispondente al segmento da rimuovere.

L'identificazione e la conseguente selettiva rimozione dei segmenti - e ancor più dei sottosegmenti se si sposta più perifericamente il livello di compressione - permette di eseguire resezioni epatiche nel pieno rispetto dell'anatomia dell'organo: questo ha risvolti positivi in termini sia di sicurezza del trattamento sia di radicalità oncologica. Riusciamo infatti a effettuare resezioni anatomiche estremamente precise e radicali ma con il minor sacrificio d'organo possibile. Perciò l'utilizzo di questa metodica ecografica intraoperatoria è fondamentale, ad esem-

pio, nel trattamento chirurgico dell'epatocarcinoma: la diffusione tipica - venosa - all'interno del fegato di questa malattia impone infatti una resezione anatomica dell'organo, e la sua quasi matematica associazione con la cirrosi obbliga a essere molto conservativi. Ciò fino a oggi ha limitato l'uso diffuso della chirurgia; questa tecnica invece consente di perseguire sia il rispetto dell'anatomia del fegato, inteso come criterio oncologico di radicalità, sia la necessaria conservatività.

Un altro fondamentale vantaggio della nuova tecnica ecografica è la sua reversibilità: il vaso viene compresso solo per il tempo necessario per definire l'area e marcare i bordi (solitamente meno di un minuto), e una volta rilasciato ritorna tutto come prima. Ciò mette al riparo da danni legati all'errata selezione del vaso afferente al nodulo da rimuovere.

La reversibilità mette al riparo da errori

Guido Torzilli
Capo Sezione Chirurgia epatica
Chirurgia III
Istituto clinico Humanitas
Università degli Studi di Milano

© RIPRODUZIONE RISERVATA

PRIMI RISULTATI POSITIVI DALLA SPERIMENTAZIONE

Speranze di una «polipillola» a misura di cuore

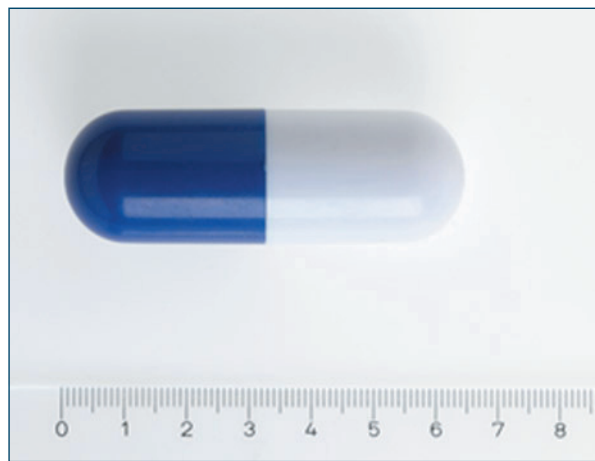
Una delle presentazioni che ha suscitato più interesse nell'ambito del Congresso dell'American college of cardiology che si è tenuto a Orlando (Stati Uniti) è stata quella che ha riferito i dati ottenuti in uno studio condotto in India sugli effetti della cosiddetta polipillola, una singola compressa contenente cinque farmaci, protettivi nei confronti delle malattie cardiovascolari, e cioè tre farmaci antipertensivi (diuretico, Ace inibitore e β -bloccante), una statina e aspirina a basso dosaggio. La presentazione è stata seguita dalla pubblicazione dei dati sulla rivista *Lancet* che ha a sua volta avuto ampia diffusione nei media e presso l'opinione pubblica.

Il messaggio che ne è derivato è stato quello di un mezzo farmacologico semplice e a basso costo messo a disposizione di tutti i cittadini per prevenire in larga misura (oltre l'80%) infarti, ictus e altre malattie del sistema cardiovascolare. Il messaggio è però lontano dal significato dello studio, il cui disegno sperimentale aveva obiettivi e potenzialità che non autorizzano una conclusione del genere.

Lo studio si è infatti realizzato su 2.053 individui sani di mezza età, che sono stati trattati per un tempo molto limitato (tre mesi), condizioni del tutto insufficienti a stabilire se i farmaci somministrati erano in grado di ridurre la mortalità e la morbilità cardiovas-

colare, obiettivo impossibile anche per l'assenza di un gruppo di controllo con cui paragonare i dati. Lo studio è stato in realtà impostato e condotto esclusivamente per verificare se, a fronte del vantaggio della semplificazione dello schema terapeutico (da 5 a 1 pillola giornaliera), l'associazione di diversi farmaci in un'unica compressa non potesse presentare inconvenienti quali una riduzione dell'efficacia dei farmaci somministrati singolarmente o in combinazioni più semplici, oppure un aumento degli effetti collaterali e quindi un ridotto margine di sicurezza. Da questo punto di vista i risultati sono stati favorevoli perché la polipillola non ha mostrato una minore efficacia nei confronti della pressione arteriosa, della colesterolemia e del

tromboxano urinario (preso a indice dell'effetto dell'aspirina) rispetto a quanto osservato con gli stessi farmaci somministrati separatamente. Inoltre non vi è stato con la polipillola un sostanziale incremento di fenomeni indesiderati rispetto alla somministrazione separata delle sue componenti. Ciò ha autorizzato la conclusione, scientificamente corretta, che la polipillola potrebbe rappresentare una semplificazione terapeutica vantaggiosa per la prevenzione cardiovascolare che ha il suo tallone d'Achille nella scarsa ade-



sione cronica alle cure, anche a causa del numero di compresse giornaliere che il paziente è a volte costretto ad assumere.

Ciò però non fornisce alcun tipo di evidenza sulla protezione cardiovascolare associata alla assunzione della polipillola, la riduzione dell'80% del rischio che è stata al riguardo citata derivando da una precedente pubblicazione (*Bmj* 2003; 326: 1419) nella quale tale numero era a sua volta desunto dalla somma degli effetti protettivi osservati in numerosi trial controllati di intervento terapeutico con le singole componenti della polipillola. Una percentuale quindi puramente ipotetica, e purtroppo anche del tutto chimerica, perché è assai improbabile che gli effetti protettivi della correzione di singoli fattori di rischio si sommino in modo così preciso, visto che il loro effetto

finale è in gran parte comune, e cioè la prevenzione dell'aterosclerosi che è la causa (principale) di gran parte delle complicanze cardiovascolari. Se così non fosse basterebbe aggiungere alla polipillola un sesto farmaco attivo contro un ulteriore fattore di rischio per raggiungere il 100% e oltre di protezione e cioè l'immortalità (almeno dal punto di vista cardiovascolare).

Infine, il vantaggio potenzialmente importante della semplificazione posologica non deve fare dimenticare tre potenziali svantaggi di tale approccio. In primo luogo, cinque farmaci a dosi fisse in una singola compressa riducono fortemente la flessibilità di strategie terapeutiche che spesso richiedono, per ottenere un risultato pratico, un aumento delle dosi di un farmaco ma non di un altro. Per esempio di incrementa-

re la dose di uno o più farmaci antipertensivi per ottenere un buon controllo della pressione senza aumentare contemporaneamente la dose iniziale di statina, o dell'aspirina il cui effetto antiaggregante si esplica già a dosi ridotte. Il rischio della polipillola in casi del genere potrebbe essere di eccedere terapeutamente in pazienti nei quali il controllo di un fattore di rischio è difficile o al contrario, per evitare i rischi connessi a un eccesso di dose, di controllare l'insieme dei fattori di rischio in modo inadeguato in soggetti che richiedono un intervento più intensivo. In secondo luogo, in presenza della polipillola, l'attribuzione di eventuali effetti collaterali a un determinato farmaco può risultare difficoltosa, con la conseguenza di doverli sospendere in blocco (con ovvii pericoli per il paziente) anziché interrompere in modo mirato e selettivo il farmaco responsabile.

Allo studio anche dosi variabili

Infine, anche per come i risultati sono stati percepiti, la polipillola potrebbe stimolare una concezione errata di quello che deve essere un corretto approccio alla prevenzione cardiovascolare, che si fonda sull'evidenza che la prevenzione si raggiunge correggendo i fattori di rischio che sono presenti, non sulla modifica indiscriminata di tutte le variabili cardiovascolari e metaboliche con-

nesse al rischio anche quando esse presentano valori normali.

In altre parole, un individuo che abbia una colesterolemia elevata ma una pressione di 120/80 mmHg avrà bisogno di una terapia ipocolesterolemizzante ma certo non di 3 farmaci antipertensivi il cui effetto ipotensivo potrà non solo non offrire vantaggi ma addirittura procurare danno. Così come un individuo con colesterolo normale ma con una pressione elevata avrà bisogno di uno o più farmaci antipertensivi, ma certo non di una ulteriore riduzione della colesterolemia. E infine un intervento antiaggregante in un paziente a basso rischio potrà offrire scarsi vantaggi per la prevenzione cardiovascolare, aumentando invece il rischio di sanguinamento in molti casi, ma certo non sempre, di limitata importanza clinica.

Non è dunque scientificamente giustificato considerare la polipillola come il futuro della prevenzione cardiovascolare a uso generalizzato nella popolazione, l'unica strategia generalizzata accettabile essendo invece la riduzione dei fattori di rischio basati su modificazioni dello stile di vita e abitudini alimentari, se e quando necessario con l'ausilio mirato e selettivo dei farmaci.

Alberico Catapano
Giuseppe Mancina
per la consulta cardiovascolare

© RIPRODUZIONE RISERVATA