

# il caduceo

Vol.14, n° 4 - 2012



## Il Caduceo

Rivista di aggiornamento  
scientifico e cultura medica

REGISTRAZIONE  
AL TRIBUNALE DI ROMA  
AUT. N° 196/99 DEL 27/04/1999

DIRETTORE RESPONSABILE  
**F. Barbatì**

DIRETTORE SCIENTIFICO  
CO-EDITOR  
**B. Trinti**

COMITATO SCIENTIFICO  
**F. Palazzo, A.F. Radicioni,  
S. Sciacchitano, A. Torre,  
S. Trinti**

COORDINAMENTO EDITORIALE  
**S. Trinti**

SEGRETARIA DI REDAZIONE  
**A. Cecchi**

EDITORE  
**RM '81 S.p.a.**  
Via Eschilo, 191 - Roma

STAMPA  
**Arti Grafiche Tris S.r.l.**  
Via delle Case Rosse, 23  
00131 Roma

FINITO DI STAMPARE NEL MESE  
DI DICEMBRE 2012  
TIRATURA: 10.000 COPIE

Foto di Copertina  
**Passion del Sud** by Brigitte Baron

Rivista medica periodica a distribuzione gratuita,  
edita a cura dell'Unione Sanitaria Internazionale in  
collaborazione con Cancer Therapy & Prevention  
Research Association - Onlus.

Le pubblicazioni o ristampe degli articoli della  
rivista devono essere autorizzate per iscritto  
dall'editore.

Il contenuto degli articoli e degli inserti pubblicitari  
di Il Caduceo sono redatte sotto la responsabilità  
degli autori e degli inserzionisti.

 Associato USPI  
Unione Stampa Periodica Italiana

Redazione:  
Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma  
Tel. 06.32.868.331  
Fax 06.77.25.04.82  
ilcaduceo@hotmail.com  
[www.usi.it](http://www.usi.it)

  
Unione Sanitaria Internazionale

## SOMMARIO

1. Sommario
2. Istruzioni agli Autori
3. La terapia fotodinamica con luce LED.  
Una nuova tecnica per il trattamento delle  
malattie cutanee  
*Paolo Mezzana, Chiara Canci*
5. Riflessioni medico-legali sulle lesioni da  
elettrobisturi a margine di un caso di personale  
osservazione  
*Virginia Prezioso, Roberta Molle,  
Aniello Maiese, Giorgio Bolino*
10. Ranolazina: potenziali benefici nell'angina  
cronica e in altre malattie cardiovascolari  
*Marina Polacco, Francesco Pelliccia,  
Cesare Greco, Carlo Gaudio*
13. Tecniche di patologia molecolare oncologica:  
detection dello stato mutazionale del gene  
K-RAS per la selezione della terapia  
più indicata nei pazienti affetti da carcinoma  
del colon-retto  
*Elena Roz, Carmelo Lupò*
21. Effetto prognostico della somministrazione di  
statine ad alte dosi nei pazienti con sindrome  
coronarica acuta STEMI  
*Elisa Rauseo, Vincenzo Paravati, Carlo Gaudio*
25. Patologia otorinolaringoiatrica ed abuso  
di sostanze: la cocaina  
*Ermanno Francesco Antonio Bellizzi,  
Cataldo Marsico, Antonella Corbisiero*
30. I nuovi sistemi non invasivi per misurare  
la fibrosi epatica  
*Barbara Coco*
34. Biopsia Prostatica: ultimo step nella diagnosi  
del Carcinoma Prostatico  
*Francesco De Paula*
35. La prevenzione oncologica: una sfida ancora  
aperta  
*Alessandro Lembo, Davide Conte,  
Annalisa Oliva, Claudia Di Bartolomeo*
36. Un assalto al cielo...per amore, solo per amore  
*Michele Trecca*

# ISTRUZIONI AGLI AUTORI

*Il Caduceo pubblica articoli originali, rapporti di gruppi di lavoro, presentazioni di casistica, note tecniche, lettere all'Editore, che abbiano come argomento le scienze mediche e biologiche ovvero opinioni pertinenti il campo biomedico.*

*Gli articoli vanno inviati alla redazione. Si accettano solo articoli non pubblicati, in tutto o in parte, in altri giornali. I testi debbono essere presentati in triplice copia dattiloscritti, con spaziatura doppia ed ampi margini laterali. Al testo scritto va accluso un CD registrato con programmi di Word processor IBM compatibili (Word 2003-2007). Ogni articolo deve essere preceduto da una prima pagina su cui vanno indicati: titolo del lavoro; nome e cognome degli Autori; denominazione dei reparti di appartenenza; titolo corrente; nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista.*

*Previo accordo con la redazione si accettano anche articoli, con le caratteristiche su citate, inviati come allegati e-mail.*

## Gli articoli originali debbono essere di regola impostati seguendo uno schema costituito da:

- 1) SOMMARIO
- 2) INTRODUZIONE
- 3) MATERIALI E METODI
- 4) RISULTATI
- 5) DISCUSSIONE
- 6) EVENTUALI RINGRAZIAMENTI
- 7) BIBLIOGRAFIA

1. SOMMARIO. Non deve superare le 250 parole. Deve da solo poter esprimere il significato del lavoro: comprende una frase introduttiva, la presentazione della entità della casistica, i risultati fondamentali e un commento conclusivo. In calce al sommario debbono essere indicate le Parole chiave: da un minimo di tre a un massimo di sei.

2. INTRODUZIONE. Deve comprendere una breve ricapitolazione dell'argomento con richiami bibliografici essenziali, illustrando il punto da cui si è partiti per iniziare lo studio in oggetto. Deve chiarire in modo particolare lo "scopo dello studio".

3. MATERIALI E METODI. Deve comprendere una completa ma breve descrizione della casistica in esame e dei metodi usati per valutarla. Casistiche ampie e/o complesse possono giovare di presentazioni mediante una o più tabelle.

4. RISULTATI. Devono essere espressi in modo chiaro e conciso, senza interpretazioni e commenti, anche per essi possono essere utili una o più tabelle. L'iconografia a completamento della descrizione dei risultati deve essere chiara ed essenziale.

5. DISCUSSIONE. Deve interpretare e commentare i risultati, facendo riferimento alla letteratura esistente, specificando e spiegando eventuali discordanze con la stessa. Nei lavori di tipo clinico, sarà utile paragonare i risultati ottenuti con quanto dimo-

strabile con altre metodiche e presentare l'eventuale impatto dei risultati nella pratica quotidiana.

6. RINGRAZIAMENTI. Eventuali ringraziamenti e riconoscimenti debbono essere riportati su una pagina separata.

7. BIBLIOGRAFIA. Deve essere essenziale, ma completa ed aggiornata. Deve comprendere i soli Autori nominati nel lavoro, elencati in ordine di citazione. I titoli delle riviste vanno abbreviati attenendosi a quanto riportato nell'esempio:

Bosch F.X, Munoz N. *The causal relation between HPV and cervical cancer.* J Clin Pathol 2002;55:244-65.

L'accuratezza della bibliografia è sotto la responsabilità degli Autori.

## Figure, immagini o foto

- formato TIFF, JPG, EPS o PDF
- risoluzione delle immagini/foto da 300dpi in su
- ordinate in modo progressivo e usando numeri arabi.

## Tabelle

Devono essere ordinate in modo progressivo, usando numeri romani, con numerazione separata rispetto a quella delle illustrazioni, anch'esse vanno inviate in formato elettronico.

## Didascalie

A corredo delle figure e delle tabelle, devono essere dattiloscritte, a parte, su uno o più fogli formato Word.

I lavori di Presentazione di Casistica devono essere più concisi e accompagnati da un breve sommario. È necessario peraltro mettere ben in evidenza lo scopo del lavoro e descrivere in modo accurato, ma non prolisso, il caso clinico. Si consiglia di non superare le dieci voci bibliografiche.

Ai manoscritti deve essere acclusa la seguente dichiarazione, firmata da tutti gli Autori: "Il (i) sotto-scritto (i) trasferisce (scono) il copyright concernente il presente articolo a: il Caduceo - Sede redazione - Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma.

Egli (Essi) dichiara (no) che l'articolo, non è stato pubblicato in tutto o in parte e che non è presente nell'attesa di accettazione presso altre riviste".

**N.B. Si invitano gli Autori, prima di inviare il manoscritto, ad una attenta rilettura dello stesso, sia per quanto riguarda la parte linguistica formale che quella dei contenuti, poiché la redazione, non riproponendo sempre la revisione delle bozze agli Autori, declina ogni responsabilità sulle modifiche interpretative apportate nella stesura definitiva del lavoro.**

# La terapia fotodinamica con luce LED. Una nuova tecnica per il trattamento delle malattie cutanee



*Paolo Mezzana<sup>1</sup>, Chiara Canci<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Specialista in Chirurgia Plastica, <sup>2</sup>Specialista in Dermatologia  
Ambulatorio di Dermatologia Oncologica -  
Casa di Cura Marco Polo - Roma

*La terapia fotodinamica (PDT) cutanea è una metodica non invasiva che utilizza una sostanza fotosensibilizzante per via topica e una sorgente luminosa, allo scopo di indurre la distruzione selettiva di cellule tumorali o comunque alterate.*

Da sempre, è conosciuta l'efficacia in campo dermatologico dell'interazione tra luce e farmaco, soprattutto nella cura di affezioni come la Vitiligine e la Psoriasi. Approvata dalla FDA nel 1999, per il trattamento delle Cheratosi Attiniche, del Morbo di Bowen e del Basalioma Superficiale, il suo utilizzo in Dermatologia si sta, negli ultimi anni, estendendo anche ad altre patologie cutanee. La tecnica si basa su una reazione fotodinamica, processo chimico mediato dalla luce, con assorbimento della luce da parte di una sostanza fotosensibilizzante e successiva formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che, interagendo con le cellule cutanee alterate, ne determinano la morte per apoptosi o necrosi, mediante meccanismi fotofisici, fotochimici e fotobiologici. Le sostanze utilizzate come fotosensibilizzanti sono prodotti intermedi della sintesi della Protoporfirina IX, come il methyl-amino-levulinato e l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA), molecole di piccole dimensioni, non tossiche per l'uomo. La luce rappresenta l'energia necessaria per attivare il farmaco e possono essere utilizzate a questo scopo numerose fonti luminose, purché l'emissione sia stabile ed il campo di irraggiamento omogeneo.

La metodica è molto semplice: la sostanza fotosensibilizzante in crema viene applicata per un tempo variabile da 1 fino a 3 ore sull'area di cute da trattare. Il tempo di applicazione varia in relazione al tipo di lesione, alla profondità ed allo spessore della lesione stessa. Il fotosensibilizzante si concentra selettivamente nei tumori di origine epiteliale e a livello di numerose lesioni cutanee. La successiva esposizione ad una sorgente luminosa, dotata di lunghezza d'onda idonea, attiva la sostanza e genera quei fenomeni che portano alla distruzione delle cellule. La reazione è limitata al tessuto danneggiato, permettendo un trattamento altamente selettivo.

La PDT tradizionale sfrutta diverse lunghezze d'onda nello spettro del visibile, a seconda del bersaglio e si avvale principalmente di fonti Laser. La durata di esposizione alla sorgente luminosa varia a seconda delle lesioni; durante il trattamento i pazienti affetti da carcinomi cutanei e cheratosi attiniche possono avvertire dolore, bruciore o prurito nelle aree irradia-

te. Dopo il trattamento compaiono eritema, edema e talvolta croste che regrediscono nel giro di pochi giorni. Prima che il paziente sia dimesso, vengono consigliate creme idratanti ed una fotoprotezione per qualche giorno. Il trattamento è ripetibile sino al conseguimento del risultato ottimale. Nel campo della Fototerapia si sta recentemente diffondendo l'utilizzo di fonti luminose LED. Tali sorgenti luminose (*Light Emitting Diode*) emettono basse dosi di energia, in modalità intermittente o continua. Analogamente ai Laser, sono in grado di emettere un raggio luminoso monocromatico ma non presentano la caratteristica mono-direzionalità. La potenza espressa da questi sistemi è nell'ordine dei mWatt, mentre i Laser possono avere potenze variabili dai mWatt ai megaWatt.

In ambito dermatologico i Led vengono utilizzati principalmente per la fototerapia, in assenza di fotosensibilizzante. Il meccanismo d'azione dei sistemi Led non è ancora del tutto noto. Nell'interazione tra radiazioni luminose a bassa intensità e strutture cellulari, il sistema dei Citocromi, posto a livello della membrana mitocondriale, rappresenterebbe il sistema recettoriale più importante nella traduzione dello stimolo luminoso. È stata dimostrata un'azione sui fibroblasti e su altre linee cellulari. La sintesi di collagene da parte dei fibroblasti e la proliferazione degli stessi è stata dimostrata con diversi strumenti Led a differenti lunghezze d'onda. In questi anni diversi studi clinici hanno portato risultati incoraggianti sui disturbi della cicatrizzazione, sull'infiammazione e sui danni da foto-invecchiamento. Uno studio dimostra l'effetto preventivo dell'irradiazione Led sulla dermatite indotta da radiazioni ionizzanti in pazienti affetti da carcinoma mammario. Infine, lavori clinici recenti pongono l'attenzione sull'utilizzo dei sistemi Led nel trattamento dell'acne soprattutto in fase infiammatoria.

Gli strumenti Led si presentano generalmente come costituiti da pannelli sui quali sono disposti numerosi singoli elementi. Il paziente è posizionato a una distanza di alcuni centimetri (5-10) dal pannello irradiante. Vengono utilizzate diverse lunghezze d'onda, la luce più utilizzata è nella lunghezza del rosso che presenta un'ottima penetranza attraverso gli strati

dell'epidermide e del derma. La maggior parte dei sistemi Led prevede l'emissione in continuo, ma recenti studi dimostrano l'efficacia anche di strumenti a emissione pulsata, in particolare nel giallo, nel rosso e nell'infrarosso con tempi di applicazione più rapidi.

*Il nuovo strumento Led EPIC-PLUS con tecnologia "young again", da noi utilizzato, presenta, a differenza delle altre metodiche, una serie di luci LED poste all'interno di una maschera che deve essere applicata ad una distanza media dalla cute di circa 5-10 mm.* Questa innovativa tecnica nasce dall'esigenza di rendere quanto più uniforme il campo di irradiazione riducendo il tempo di esposizione alla luce. Utilizziamo tale apparecchiatura anche per la terapia fotodinamica nel trattamento delle cheratosi attiniche. È stato già detto che, durante la seduta di PDT, il paziente può avvertire una sensazione di calore e bruciore, che in questo caso diventa più sopportabile. Tale metodica trova indicazione per il trattamento di molteplici quadri che vanno dalle cheratosi attiniche multiple al fotoaging e, per la sua sicurezza ed efficacia, può essere applicata a tutti i pazienti. Grazie alle diverse concentrazioni di ALA (dal 5 al 20%) il suo utilizzo è modulabile per le diverse patologie e sono sufficienti 10-15 minuti di irraggiamento per ottenere i primi risultati. Presso il nostro Ambulatorio utilizziamo 5-ALA al 5% , 10% e 20% in crema con bendaggio occlusivo per una durata media di circa un'ora. Successivamente irradiamo con luce LED a 634 nm per 10-15 minuti con tecnica pulsata. L'apparecchiatura Led, da noi utilizzata per la terapia delle lesioni precancerose e di altri quadri dermatologici tra cui il fotoringiovanimento, è l'unica a prevedere un irraggiamento a circa 10 mm dalla cute. Tale caratteristica la rende particolarmente efficace, poiché consente di non disperdere energia e di lavorare a potenze relativamente basse, dunque di migliorare la percezione di sensazione dolorosa da parte del paziente. I pazienti vengono rivisti in settima giornata, vengono poi eseguiti controlli a uno e tre mesi. Interessante è notare come, accanto alla terapia fotodinamica, l'irraggiamento LED a queste distanze minime sia in grado di stimolare la cute producendo effetti visibili anche sulla restante superficie cutanea che, ai successivi controlli, si presenta più luminosa e tesa con una sensazione di benessere riferita dal paziente stesso. Riteniamo che ciò possa avere un ruolo positivo sul cosiddetto campo di cancerizzazione (la cute circostante alla lesione può diventare sede di alterazioni genetiche e di iniziale e graduale sostituzione delle cellule normali con cellule anomale), dunque sulla formazione di successive lesioni precancerose. Tali risultati sono particolarmente incoraggianti perché la PDT può affiancare altre cure antiaging, ma soprattutto perché potrebbe rappresentare un valido strumento nella terapia delle lesioni precancerose e nella prevenzione dell'insorgenza di queste ultime. In ultimo, accanto ai vantaggi ben noti della PDT, quali l'assenza di invasività e tossicità sistemica, la selettività e la trascurabilità degli effetti collaterali, ricordiamo che la nuova tecnologia con maschera a 634 nm risulta al momento l'unica PDT brevettata in cui la distanza tra la cute e i Led non supera i 10 mm. Ciò ottimizza l'assorbimento da parte

delle cellule alterate, riducendo i tempi di esposizione e favorendo la compliance del paziente.

## Bibliografia

1. Monti M., Motta S. *Manuale di terapia fotodinamica in dermatologia*. Lampi di stampa 2005, Milano.
2. Comacchi C., Bini F., Cappugi P. *La terapia fotodinamica*. Il David 2009, Firenze.
3. Cappugi P., Corsi A., Bini F. *terapia fotodinamica cutanea e ulcere degli arti inferiori*. ISPLAD- 2° Congr. Int. Dermatol. Plast. Milano, 6-8 marzo 2008
4. Geronemus R et al. *Non-ablative Led photomodulation - Light activated Fibroblast stimulation clinical trial*. *Laser Surg Med* 2003; 25: 22-28.
5. Trelles M et al. *Combined visible light and infrared light emitting diode (Led) therapy enhances wound healing after laser ablative resurfacing of photodamaged skin*. *Med Laser Applic* 2006; 21: 165-175.
6. Mc Daniel DH et al. *Non-ablative non-thermal Led photomodulation - a multicenter clinical photoaging trial*. *Laser Surg Med* 2003; 15: 22-28.
7. Mc Daniel DH et al. *Light tissue interactions II: photothermolysis versus photomodulation laboratory findings*. *Laser Surg Med* 2002; 14(suppl) S1 25.
8. Karu TI et al. *Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase* *Photochem. Photobiol Sci* 2004; 3: 211-216.
9. Karu T et al. *A novel mitochondrial signalling pathway activated by visible - to near infrared radiation*. *Photochem Photobiol* 2004, 80(2): 366-372.
10. Karu TI. *Exact action spectra for cellular response relevant to phototherapy*. *Photomedicine and Laser surgery* 2005; 23(49): 355-361.
11. Eells JT et al. *Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by nearinfrared light*. *Therapy Mitochondrion* 2004; 4: 559-64.
12. Woung Riley MTT et al. *Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins*. *J Biol Chem* 2005; 280(6): 4761-71.
13. Takezaki I et al. *Ultrastructural observations of human skin following irradiation with visible red light emitting diodes (LEDs)*. *Laser Ther* 2005; 14(4): 153-160.
14. Whelan HT et al. *Effect of Nasa light-emitting diode (Led) irradiation on wound healing*. *J Clin Laser Med Surg* 2001; 19: 305-314.
15. Whelan et al. *Effect of Nasa light emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing*. *J Clin Laser Med Surg* 2003; 21(2): 67-74.
16. Takezaki S. *Light emitting diode phototherapy at 630 +/- 3 increase local levels of skin-homing T-cells in human subjects*. *J Nippon Med Sc* 2006; 73: 75-81.
17. Whelan HT et al. *Nasa light emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients*. *J Clin Laser Med Surg* 2002; 20(6): 319-24.
18. Deland MM et al. *Treatment of radiation-induced dermatitis with light emitting diode (Led) photomodulation*. *Laser Surg Med* 2007; 39(2): 164-168.
19. Trelles M et al. *Red light emitting diode (Led) therapy-assisted healing improves results Er:Yag laser ablation of plantar verrucae*. *Laser Therapy* 2006; 14(4): 179-183.
20. Weiss RA et al. *A novel non thermal non ablative full panel Led photomodulation device for reversal of photoaging: digital microscopic and clinical results in various skin type*. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(6): 605-610.
21. Russell B et al. *A study to determine the efficacy of combination Led light therapy (830 nm and 633 nm) in facial skin rejuvenation*. *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7(3-4): 196-200.
22. Goldberg DG et al. *Combined 633 nm and 830 nm Led in treatment of photoaging skin*. *J Drugs Dermat* 2006; 5(8): 748-753. 38. Tremblay JF et al. *Light emitting diode 415 nm in the treatment of inflammatory acne*. *J Cosmet Laser Ther* 2006; 8(1): 31-33.

# Riflessioni medico-legali sulle lesioni da elettrobisturi a margine di un caso di personale osservazione

*Virginia Prezioso, Roberta Molle, Aniello Maiese, Giorgio Bolino*

Università di Roma "Sapienza" – Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore, Viale Regina Elena, 336 – 00161 Roma.

## Riassunto

Il lavoro che segue tratta alcuni aspetti di interesse medico-legale in tema di responsabilità professionale medica relativamente ad un caso di ustione iatrogena da elettrobisturi di personale osservazione. Si è quindi proceduto all'esame della letteratura sull'argomento, analizzando i meccanismi alla base di questo tipo di lesioni iatrogene, le caratteristiche di funzionamento dell'elettrobisturi e gli eventi avversi associati all'uso di tale dispositivo medico. In ultimo, vengono affrontati i risvolti in tema di responsabilità professionale, sia in ambito penale che civile, anche con riferimento all'individuazione delle singole operatività possibilmente coinvolte, ovvero alla responsabilità da "contatto sociale".

**Parole chiave:** lesioni da elettrobisturi, responsabilità professionale medica.

**Key Words:** electro-surgical injury, medical professional liability.

## Introduzione

L'elettrobisturi è un dispositivo elettromedicale<sup>[1]</sup> impiegato per effettuare il taglio e la coagulazione dei tessuti biologici in maniera rapida e semplice mediante corrente alternata ad alta frequenza, che consente così di superare il principale problema connesso all'utilizzo dei bisturi tradizionali, ovvero la fuoriuscita copiosa di sangue a seguito della recisione dei vasi. Viene quindi comunemente usato in diversi tipi di interventi, soprattutto di chirurgia mininvasiva, dove il suo utilizzo è ormai consolidato dato che permette all'operatore di avere un campo operatorio molto più pulito e visibile, limitando di molto le eventuali emorragie locali. L'elettrobisturi è un oscillatore elettronico formato da due elettrodi: uno di piccole dimensioni (elettrodo attivo), opportunamente sagomato detto "manipolo", tenuto nelle mani del chirurgo, ed uno di elevata superficie (elettrodo neutro o piastra indifferente) posizionato sul paziente. L'elettrodo neutro, sia esso monouso o pluriuso, deve avere una superficie di applicazione di grandezza compatibile con la regione anatomica selezionata<sup>[2]</sup>; in questo caso le regioni più adatte a tal fine risultano essere le porzioni prossimali degli arti superiori ed inferiori, evitando sporgenze ossee, cicatrici o parti anatomiche dove sia presente un qualsiasi impianto ortopedico. Inoltre bisogna assicurarsi che la cute ove si decide di applicare l'elettrodo neutro sia tricotomizzata, disinfettata, asciutta, piana, non molto distante dal campo operatorio, preferibilmente su masse muscolari, dato che queste risultano più conduttive rispetto ai tessuti osseo e grasso; inoltre, va posta particolare attenzione al percorso della corrente all'interno del corpo, che dovrà essere il più breve possibile e con direzione sempre obliqua e mai

trasversale. In elettrochirurgia esistono due tipi di tecniche operative, quella monopolare e quella bipolare. Nella prima, il flusso di corrente elettrica prodotto da un generatore di corrente, collegato ad un cavo di alimentazione elettrica principale, viene convertito ad alta frequenza da un generatore; da questo, per mezzo di un cavo, la corrente raggiunge l'elettrodo metallico attivo da cui transita attraverso i tessuti del paziente e giunge all'elettrodo neutro (Fig. 1), applicato sul corpo del paziente (solitamente sul braccio o sulla coscia), rappresentando in tal modo il circuito di ritorno per la corrente stessa<sup>[3]</sup>, senza dispersioni che potrebbero determinare lesioni di natura termica sull'organismo<sup>[4]</sup>. In base a molteplici caratteristiche dell'elettrodo attivo, quali le modeste dimensioni che comportano un'elevata densità di corrente, e quindi un

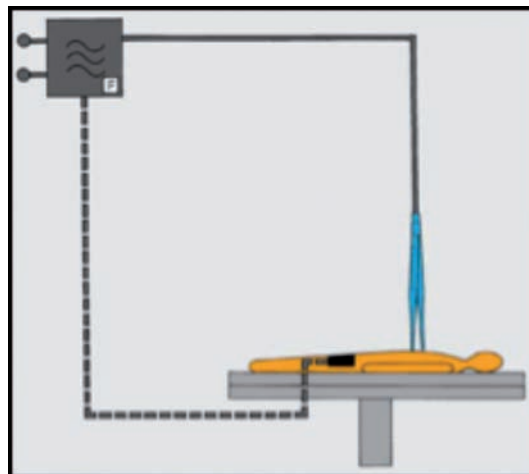


Fig. 1 - Tecnica monopolare.

notevole incremento della temperatura in tempi molto brevi, la forma dello stesso, la velocità con cui viene mosso, l'intensità della corrente che si utilizza e la sua forma d'onda si può ottenere un effetto di taglio o di coagulo, oppure di taglio e coagulo insieme. Pertanto, se l'elettrodo neutro non viene applicato per tutta la sua superficie sulla cute del paziente, esiste il rischio di provocare ustioni, perché si verrebbe a creare un incremento della densità di corrente proprio lì dove l'elettrodo neutro è applicato parzialmente<sup>[5]</sup>. Nella tecnica bipolare, invece, la porzione di tessuto interessata dal passaggio di corrente è piccolissima in quanto, utilizzando delle pinze bipolari, specifiche per questa tecnica, avviene che i due elettrodi, attivo e neutro, risultano posizionati rispettivamente sulle due estremità distali della pinza, per cui il passaggio di corrente avverrà da un'estremità all'altra della pinza stessa, sfruttando come ponte elettrico quella stessa piccola porzione di tessuto che è sottoposta al trattamento. Di conseguenza la traiettoria della corrente è molto corta e semplice<sup>[6]</sup>; per tali ragioni la tecnica bipolare è estremamente più sicura, sia perché la direzione della corrente ad alta frequenza è sempre determinata e prevedibile, impedendo così il verificarsi di una dispersione di corrente in distretti anatomici lontani da quello di applicazione, sia perché le potenze utilizzate sono molto più basse rispetto a quelle utilizzate con la tecnica monopolare (Fig. 2). Tale tecnica risulta maggiormente utilizzata negli interventi di microchirurgia o in quelli dove esiste una estrema vicinanza anatomica fra strutture di natura nervosa e vascolare, come per esempio in neurochirurgia.

L'elettrobisturi, inoltre, è un dispositivo intrinsecamente pericoloso poiché è progettato per distruggere i tessuti. Esiste quindi un numero elevato di rischi associato al suo utilizzo, sia per il paziente sia per lo staff chirurgico, la maggior parte dei quali si hanno con l'utilizzo della tecnica monopolare. Uno dei principali problemi è dato proprio dalle ustioni imputabili alla densità della corrente ad alta frequenza<sup>[7]</sup>; esse possono verificarsi per svariati motivi quali: il contatto

accidentale dell'elettrodo attivo con i tessuti o con un altro strumento metallico posto nel campo operatorio, con conseguente trasferimento di energia elettrica "direct coupling"; fenomeni di dispersione della corrente durante il suo utilizzo, per un difetto di isolamento dell'elettrodo attivo "insulation failure", per l'errato posizionamento dell'elettrodo neutro, in questo caso le lesioni risultano distanti dal sito di intervento, o ancora per la corrente elettrica che producendo oscillazioni ioniche nei tessuti, nonostante l'uso corretto dell'elettrodo attivo, può determinare produzione di calore e quindi ustioni in modo direttamente proporzionale al suo contatto con gli stessi tessuti "capacitive coupling"<sup>[8]</sup>. Tali rischi, comunque, possono essere minimizzati sia applicando con attenzione e nel punto appropriato l'elettrodo di ritorno, sia isolando il paziente da ogni contatto casuale con superfici conduttrici che potrebbero costituire un ritorno a bassa impedenza per la corrente a radiofrequenza.

L'effetto termico della corrente sul tessuto può portare a differenti trasformazioni sulle cellule che lo compongono a seconda della temperatura raggiunta. Se questa è inferiore ai 100 °C, si produce l'evaporazione dell'acqua contenuta nelle cellule e così si ottiene il blocco della fuoriuscita del sangue; se invece è superiore ai 100 °C, si ottiene la distruzione della cellula e quindi il taglio del tessuto; se infine la temperatura è molto superiore ai 100 °C, si ottiene la carbonizzazione del tessuto e tale forma di coagulazione, detta cauterizzazione, spesso viene utilizzata in dermatologia per distruggere parti di tessuto come terapia in determinate patologie<sup>[9]</sup>.

Oggi sono disponibili elettrobisturi che lavorano con frequenze superiori ai 4 MHz o radio bisturi; il loro principio di funzionamento è identico a quello degli elettrobisturi tradizionali, con la particolarità che le frequenze molto alte concentrano l'energia in un punto molto piccolo e pertanto l'effetto di separazione dei tessuti, detto anche taglio, è molto più netto e preciso ed è sufficiente una potenza o energia molto più bassa. Questo tipo di corrente impiegata consente pertanto un effetto di taglio molto preciso, del tutto simile a quello prodotto dalla luce laser.

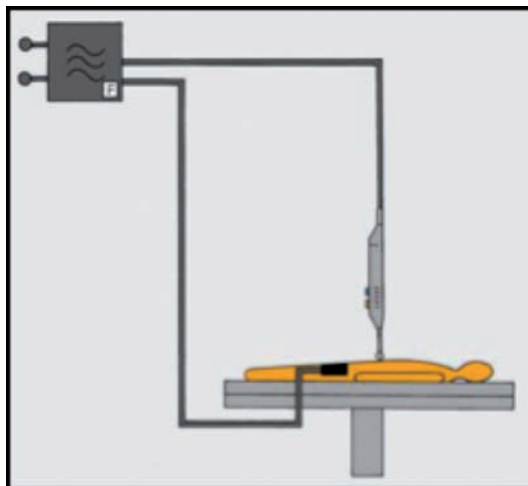


Fig. 2 - Tecnica bipolare.

### Caso clinico

Il caso giunto alla nostra osservazione riguarda un uomo di 58 anni affetto da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, per la quale si sottoponeva ad un intervento chirurgico di miectomia, in elezione, presso un'azienda ospedaliera della regione Lazio. Al termine dell'intervento il soggetto avvertiva intenso dolore in sede sacrale; nella scheda infermieristica si leggeva "ustione gluteo sx... presenza di zona arrossata con due flittene in sede sacrale...". Nei giorni successivi all'intervento chirurgico era descritta la seguente obiettività: "presenza di decubito sacrale (ustioni III grado) medicato..."; nonché "ustioni II grado gluteo" (Fig. 3). Tale lesione era da ricondurre al non corretto impiego/funzionamento delle attrezzature utilizzate durante l'intervento chirurgico, in particolare dell'elettrobisturi.

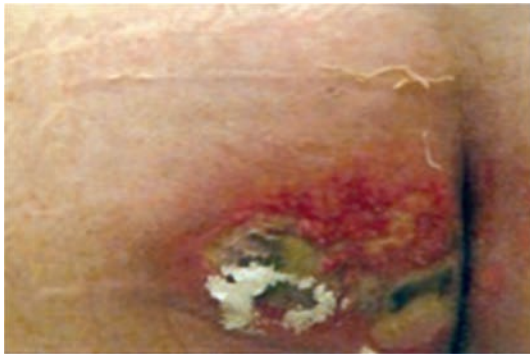


Fig. 3 - Ustione da elettrobisturi in sede glutea.

Dopo sei mesi, la zona cutanea interessata dalla ustione all'esame obiettivo appariva come un'area cicatriziale ipercromica a forma di rombo, con diagonale maggiore disposta orizzontalmente per cm 10 e diagonale minore di cm 8 longitudinale, collocata in sede sacro coccigea, estesa in basso fino ad interessare il solco intergluteo, in piccola parte anche la natica destra ed in maggiore misura la sinistra (1/5 e 4/5 rispettivamente). In particolare, la porzione sinistra di tale area, a livello del lato inferiore, mostrava la presenza di una cicatrice di cm 8 che si approfondiva nel solco intergluteo, con una larghezza massima di cm 1.5 nel suo terzo esterno, ad andamento pressoché trasverso, irregolare nella sua morfologia, leggermente cordoniforme e di colorito rossiccio, con cute sovrastante distrofica (Fig. 4).

La palpazione dell'area evocava un intenso dolore, ma non erano riferite parestesie. Il soggetto lamentava, in posizione seduta, dolore in sede glutea sinistra, comportante la necessità di scaricare il peso corporeo sulla natica controlaterale.



Fig. 4 - Esito cicatriziale della ustione da elettrobisturi.

## Discussione

Dall'esame della letteratura consultata non risulta straordinario il riscontro di eventi avversi connessi all'utilizzo dell'elettrobisturi rappresentati, nella maggioranza dei casi, da lesioni da ustione dovute al contatto accidentale dell'elettrodo attivo con i tessuti, ov-

vero a fenomeni di dispersione della corrente durante il suo utilizzo<sup>[10,11,12]</sup>. La considerevole incidenza di tali eventi avversi è da ricondurre anche alle caratteristiche intrinseche delle moderne tecniche di chirurgia mininvasiva contraddistinte, peraltro, da un campo operatorio il cui controllo visivo risulta meno agevole rispetto alla chirurgia tradizionale<sup>[13]</sup>.

Il verificarsi delle lesioni cutanee da ustione può implicare in via presuntiva la responsabilità degli operatori sanitari (chirurgo, infermiere di sala operatoria), ma non sempre è riferibile a specifiche condotte colpose, potendosi attribuire invece a difettoso e non sempre verificabile, in sede operatoria, funzionamento della strumentazione utilizzata<sup>[14]</sup>. Per differenziare con certezza tali momenti (colpa professionale degli operatori sanitari e/o difettoso funzionamento della strumentazione di sala operatoria) bisognerebbe effettuare verifiche tecniche specifiche, di precipua natura ingegneristica, durante o subito dopo l'atto operatorio. È pertanto necessario sottolineare come non sia sempre semplice individuare – così come richiesto dalla prassi processual penalistica – la responsabilità soggettiva dei singoli, ed in particolare se la responsabilità dell'evento avverso, produttivo di danno al paziente, sia da attribuire all'attività del chirurgo, a quella dell'infermiere di sala operatoria, ad entrambe ovvero a nessuna di esse. Questa difficoltà è amplificata dal fatto che la suddivisione delle mansioni non è né normata, né codificata da protocolli o da linee guida di universale validità, ma piuttosto affidata ad usanze e consuetudini, o a disposizioni locali, solo di rado codificate per iscritto, o comunque dotate di sostanza documentale<sup>[15]</sup>.

In ambito civilistico, fattispecie consimili evocano a buon diritto la responsabilità contrattuale da "contatto sociale", così come ribadito *ex ultimo* dalla Suprema Corte<sup>[16]</sup>: "... anche quando manchi un rapporto di subordinazione o di collaborazione tra clinica e chirurgo, sussiste comunque un collegamento giuridicamente rilevante tra il contratto medico/paziente e il contratto paziente/Casa di cura, costituendo il secondo (la cui conclusione implica anzitutto l'individuazione della Casa di cura), parte fondamentale del primo, posto che ciascun medico opera esclusivamente presso determinate cliniche, mentre, a sua volta, ciascuna clinica accetta esclusivamente i pazienti curati da determinati medici; il medico, quale debitore della prestazione chirurgica e/o terapeutica promessa, è responsabile, ex art. 1228 cod. civ., dell'operato dei terzi della cui attività si avvale; in particolare il chirurgo operatore ha un dovere specifico di controllo del buon funzionamento delle apparecchiature necessarie all'esecuzione dell'intervento...".

Questi due principi di diritto vengono posti dalla Cassazione a fondamento del giudicato su di un caso in cui, per correzione di deviazione del setto nasale, proprio a causa del malfunzionamento del bisturi elettrico, il cui elettrodo era stato applicato sull'arto inferiore destro del paziente, si era verificata locale estesa ustione di terzo grado. Ed invero, sottolineano gli Ermellini a proposito del buon funzionamento dell'apparecchiatura di sala operatoria: "il chirurgo operatore ha un dovere di controllo specifico del buon funzionamento della stessa, al fine di scongiurare possibili e non

*del tutto imprevedibili eventi che possano intervenire nel corso dell'operazione*<sup>[17]</sup>.

Certamente al fine di evitare lo sviluppo di lesioni da ustione da elettrobisturi è necessario, *in primis*, un'attività formativa di costante aggiornamento del personale addetto al suo utilizzo, senza la quale il suo impiego dovrebbe essere precluso. È necessario, inoltre, che tutto il personale sanitario si attenga scrupolosamente alle procedure previste per il corretto utilizzo della strumentazione in funzione delle attività chirurgiche, da svolgere secondo le norme generali di sicurezza e prevenzione degli eventi avversi<sup>[18]</sup>.

Sul valore legale da attribuire alle linee guida, l'orientamento corrente in tema di attività professionale medica è di *"ritenersi colposa per imperizia quella condotta mediante la quale non vengono osservate leleges artis finalizzate alla prevenzione del danno alla persona...; il giudice dovrà tenere conto che la prevedibilità e la prevenibilità vanno determinate in concreto... considerando le specializzazioni ed il livello di conoscenze raggiunto in queste"*<sup>[19]</sup>.

Nel caso in esame, le ustioni riportate dal paziente sono da ricondurre alla dispersione di corrente verificatasi in seguito all'incongruo posizionamento dell'elettrodo neutro; esse, dunque, configurano una responsabilità colposa del personale infermieristico di sala operatoria vigendo l'obbligo, per tali operatori, della corretta esecuzione di mansioni espletabili in autonomia, sia pure su precise e specifiche disposizioni del chirurgo. Appare evidente, pertanto, come non possa nutrirsi dubbio circa i principi di autonoma responsabilità dei professionisti dell'area infermieristica nello svolgimento dei compiti propri dei loro profili professionali. Lo stesso vale per gli incarichi loro estemporaneamente, o continuativamente, assegnati dal dirigente medico della struttura, in coerenza con tali profili e fatta salva la possibilità, per l'infermiere, di sottrarsi, a mente dell'art. 3 del proprio codice deontologico, che prevede: *"l'infermiere riconosce i limiti delle proprie conoscenze e competenze e declina ogni responsabilità quando ritenga di non poter agire con sicurezza"*. Pur tuttavia, non è da escludere il non corretto funzionamento della strumentazione, per fenomeni di dispersione della corrente, con conseguente esclusione di una forma diretta di condotta colposa personale, da estendere allora, in sede non penalistica, alla struttura sanitaria. Si deve altresì evidenziare che al chirurgo compete sempre il dovere di sorveglianza del personale che con lui collabora, e che la mancata percezione di procedure incongrue da parte del personale infermieristico o di difetti dello strumento comporta il concorso all'evento lesivo, venendo meno il principio dell'affidamento<sup>[20]</sup>.

Ogni medico, infatti, è tenuto a stimare l'operato svolto dai suoi colleghi d'équipe, anche alla luce di differente disciplina, ad appurarne la conformità alle regole dell'arte ed eventualmente a porre riparo ad errori evidenti e rilevabili, con il supporto delle conoscenze di cui deve essere dotato il professionista medio: *"... in tema di colpa professionale, nel caso di équipe chirurgiche, ogni sanitario, oltre che al rispetto dei canoni di diligenza e di prudenza connessi alle specifiche mansioni svolte, è tenuto ad osservare gli obblighi ad ognuno*

*derivanti dalla convergenza di tutte le attività verso il fine comune ed unico. Ne consegue che ogni sanitario non può esimersi dal conoscere e valutare l'attività precedente o contestuale svolta da altro collega, sia pure specialista in altra disciplina e dal controllarne la correttezza, se del caso ponendo rimedio o facendo in modo che si ponga opportunamente rimedio ad errori altrui che siano evidenti e non settoriali e come tali rilevabili ed emendabili con l'ausilio delle comuni conoscenze scientifiche del professionista medio"*<sup>[21]</sup>.

Si ribadisce pertanto, evidentemente, che per ogni sanitario che operi in équipe, anche con diverso ruolo, vige il dovere di reciproco "controllo" anche se tale obbligo risulta attenuato dalla dicitura "errori evidenti e non settoriali". La responsabilità, dunque, sarà comune qualora si sia verificato un comportamento dannoso per il paziente capace di essere svelato dai restanti membri con le conoscenze di base di un normale professionista. Ma anche in tale frangente è possibile ammettere un difetto di funzionamento non passibile di contestuale verifica da parte dell'operatore; laddove infatti le ustioni fossero conseguenza di anomalie delle attrezzature non rilevabili dal chirurgo, ma evidenziabili solo nell'ambito di quella attività di verifica tecnica predisposta dalle Aziende, sembra ovvio che il personale sanitario non possa essere chiamato in causa.

Nel caso di specie, pertanto, non può essere escluso un mal funzionamento dello strumentario, ipotesi non confermabile sulla base degli atti disponibili in quanto non è dato sapere se l'elettrobisturi utilizzato per l'intervento di miectomia sia stato sottoposto a valutazione tecnica di conformità e poi a regolari verifiche della stessa.

Dunque risulta alquanto difficile individuare nella specie una certa responsabilità soggettiva sia del chirurgo, sia degli operatori sanitari infermieristici, rispondendo il caso ai più noti canoni civilistici di condotta colposa presunta per *res ipsa loquitur*. Dall'ustione riportata è derivata, quale postumo permanente, così come da esame obiettivo, un'area cicatriziale a livello gluteo lievemente iperestetica. Questa costituisce un assai lieve indebolimento sia della funzione estetica sia della locale sensibilità cutanea che, tuttavia, non assumono quell'apprezzabile entità e quella rilevanza disfunzionale da assurgere a postumo di rilevanza penale.

In ambito civile, tutto quanto in precedenza espresso indica chiaramente la sussistenza di diversi profili di responsabilità quanto meno della struttura sanitaria. Ne è derivato un danno alla persona, meritevole di adeguato risarcimento, in rapporto di causa ad effetto con le non condivisibili condotte in precedenza discusse, cui può essere attribuita la seguente valutazione medico-legale:

- danno biologico temporaneo commisurabile in giorni venti di invalidità temporanea assoluta ed in giorni venti di invalidità temporanea parziale;
- danno biologico permanente commisurabile nel 4-5% del totale, essendo riferibile alla I classe di danno alla funzione estetica, così come individuata dalle principali guide per la valutazione medico-legale del danno alla persona<sup>[22-23]</sup>.



## Bibliografia

1. Per dispositivo medico, secondo quanto stabilito dall'art. 1 D. Lgs 46/07, successivamente integrato dai D. M. 22 settembre 2005 e D. M. 20 febbraio 2007, deve intendersi: "...qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante, ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi...".
2. Applegate S. *An introduction to Electrosurgery Units*, *Biomed Instrum Technol* 1989; 23 (5): 407-408.
3. *Manuale di elettrochirurgia* - KLS Martin Group - Gebruder Martin GmbH & Co. KG, maggio 2005.
4. Tucker R.D., Schimtt O.H., Silvis S.E. *Demodulated Low Frequency Currents from Electrosurgical Procedures*, *Surg. Gynecol.* 1984; 159(1): 39-43.
5. Spruce L., Braswell M.L.: *Implementing AORN recommended practices for electrosurgery*, *AORN J.* 2012; 95(3):373-84.
6. Su H., Han C.M., Wang C.J., Lee C.L., Soong Y.K. *Comparison of the efficacy of the pulsed bipolar system and conventional electrosurgery in laparoscopic myomectomy – a retrospective matched control study*, *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011; 50(1): 25-8.
7. Wu M.P., Ou C.S., Chen S.L., Yen E.Y., Rowbotham R. *Complications and Recommended Practices for Electrosurgery in Laparoscopy*, *Am. J. Surg.*, 2000; 179(1): 67-73.
8. Smith T.L., Smith J. *Electrosurgery in Otolaryngology-head and Neck Surgery: Principles, Advances and Complications*, *The Laryngoscopy*, 2001, 111(5): 769-780.
9. Munro M.G. *Energy Sources for Operative laparoscopy*, in: Gomel V. and Taylor P.J. eds., *Diagnostic and Operative Gynecologic Laparoscopy*, Mosby-Year Book, St Louis 1995, 26-56.
10. Wu M.P., Ou C.S., Chen S.L., Yen E.Y., Rowbotham R. *Complications and Recommended Practices for Electrosurgery in Laryngoscopy*, *Am. J. Surg.* 2000; 179(1): 67-73.
11. Isager P., Lind T. *Accidental Third-degree Burn Caused by Bipolar Electrocoagulation*, *Injury* 1995; 26(5): 357.
12. Tuncel U., Ozgenel G.Y. *Thermal Injury to Electrosurgery*, *Ulus Travma Acil. Cerrahi. Deg.* 2005; 11(1): 76-77.
13. Espada M., Munoz R., Noble B.N., Magrina J. F. *Insulation failure in robotic and laparoscopic instrumentation: a prospective evaluation*, *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(2): 121e1-5.
14. Gualiniera P., Perri F., Sapienza D., Scurri S. *Lesioni iatrogene da elettrobisturi: aspetti medico-legali e contributo casistico*. *Riv. it. Med. Leg.* 2007; 6: 1391-1404.
15. Iadecola G. *I criteri della colpa nell'attività medica di équipe*. *Giur mer* 1997; IV: 226.
16. Corte di Cassazione, sez. III civile - sentenza 26 giugno 2012, n.10616.
17. Analogamente, Cass. Civ., 14 giugno 2007, n. 13953.
18. Revercomb C.H., Stewart C.E., Bux R.C. *Artifact from an electrosurgical ground pad*, *Am J Forensic Med Pathol* 1997; 18(3): 293-4.
19. Cass. Pen., Sez. IV, Sentenze n. 1831 del 22.11.1985 e n. 2139 del 06.03.1997.
20. Iadecola G. *Medici, lavorare in équipe non esclude la responsabilità. E sul nesso causale si conferma la tesi delle sezioni unite*. *Riv. it. Med. Leg.* 2003; 6: 1186.
21. Cass. Civ., Sentenze n. 24036 del 02.03.2004 e n. 22579 del 06.04.2005.
22. Bargagna M., Canale M., Consigliere F., Palmieri L., Umani Ronchi G. *Guida orientativa per la valutazione del danno biologico permanente*. Giuffrè Ed., Milano, 2001.
23. Palmieri L., Umani Ronchi G., Bolino G., Fedeli P. *La valutazione medico-legale del danno biologico in responsabilità civile*. Giuffrè Ed., Milano, 2006.

### Nuove accuse a cellulari e cordless, rischi cervello aumentati fino a 5 volte

Telefoni cellulari e cordless tornano sul banco degli imputati. Un nuovo lavoro degli scienziati svedesi guidati da Lennart Hardell, del Dipartimento di oncologia dell'ospedale universitario di Örebro, ha calcolato che usare per più di 10 anni telefonini o apparecchi senza fili, appoggiati sempre allo stesso orecchio, moltiplica da 3 a 5,5 volte il rischio di ammalarsi di glioma, una forma di cancro al cervello. Secondo la ricerca, pubblicata su 'Pathophysiology', il pericolo è massimo per gli adolescenti, cresce con l'aumentare delle ore d'impiego ed è maggiore se il telefono viene usato sempre dallo stesso lato. Infine, sempre secondo le conclusioni del team scandinavo, la probabilità di sviluppare tumori cerebrali associati a cellulari e cordless è indipendente dal rischio ereditario e dall'esposizione a raggi X. L'ultimo lavoro pubblicato da Hardell e colleghi, che già in passato hanno messo sotto accusa i cellulari per possibili danni alla salute, raggruppa i risultati ottenuti in 3 studi tutti dell'équipe svedese. Questi i risultati: usare telefoni cellulari per più di 10 anni, dallo stesso lato della testa, aumenta il rischio glioma di 2,9 volte. E con lo stesso utilizzo di telefoni cordless, il pericolo di ammalarsi cresce di 3,8 volte. Le probabilità di tumore, spiegano gli studiosi, aumenta in modo statisticamente significativo con l'uso cumulativo di telefoni wireless per 100 ore e per ogni anno in più di utilizzo. Per quanto riguarda il rischio per gliomi di alto grado, l'uso di cellulari allo stesso orecchio per oltre 10 anni produce un aumento di 3,9 volte del pericolo di cancro al cervello e il rischio cresce di 5,5 volte usando il cordless. Un Dna predisponente (cioè avere precedenti di malattia in famiglia) aumenta il rischio glioma di 3,4 volte, mentre l'esposizione ai raggi X lo fa crescere di 1,3 volte. Ma il pericolo legato all'uso di telefonini e cordless – sentenziano gli autori – risulta indipendente dal ruolo dei geni, come pure dall'esposizione ai raggi X. (*Adnkronos Salute*)

# Ranolazina: potenziali benefici nell'angina cronica e in altre malattie cardiovascolari

Marina Polacco, Francesco Pelliccia, Cesare Greco, Carlo Gaudio

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche e Geriatriche.  
Policlinico Umberto I - Università "Sapienza" Roma.

**Angina Pectoris Stabile** - L'angina è la manifestazione clinica di un'ischemia miocardica causata, in genere, da una coronaropatia ostruttiva. La placca aterosclerotica restringe il lume coronarico, riduce l'afflusso di sangue in tutte le condizioni in cui è necessario un aumento del flusso per incrementare l'apporto di ossigeno al miocardio nelle condizioni cliniche in cui la richiesta di ossigeno è aumentata (es: sforzo, stress emozionale, esposizione al freddo, digestione). In queste condizioni, quindi, la presenza di placche aterosclerotiche ostruttive genera un'ischemia miocardica transitoria. L'angina è caratterizzata da dolore toracico, descritto come forte senso di oppressione, costrittivo, retrosternale. L'irradiazione e l'intensità del sintomo variano notevolmente da soggetto a soggetto e non sono spesso correlati alla malattia coronarica sottostante<sup>[1]</sup>. Pazienti diabetici, per la frequente neuropatia associata, e gli anziani, spesso, sono paucisintomatici e riferiscono equivalenti ischemici quali dispnea e/o astenia, a dispetto spesso di una coronaropatia più severa. La terapia medica è consigliata come primo approccio terapeutico in tutti i pazienti, riservando la rivascolarizzazione a quelli con evidenza di ischemia residua ad alto rischio nonostante un trattamento farmacologico ottimale<sup>[1-2]</sup>. In questo complesso e difficile quadro clinico della cardiopatia ischemica cronica, la scoperta e la commercializzazione di un nuovo farmaco antianginoso, come la ranolazina, ha aperto un nuovo scenario terapeutico essendo, questo, un farmaco con meccanismo d'azione diverso rispetto agli altri farmaci antianginosi. Infatti, gli effetti anti-ischemici e anti-anginosi di tale farmaco non dipendono dalle variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa o dalla vasodilatazione; il suo effetto è sostanzialmente legato all'inibizione della patologica persistente apertura dei canali lenti del sodio e quindi del sovraccarico di calcio intracellulare, con riduzione della pressione telediastolica ventricolare e del lavoro cardiaco<sup>[3]</sup>.

**La Ranolazina** - La ranolazina, nome commerciale unico Ranexa, è un derivato piperazinico approvato nel 2006 negli USA come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllata con le terapie antianginose di prima linea (beta-bloccanti, calcioantagonisti o nitroderivati)<sup>[3-5]</sup>. (Fig. 1)

**Meccanismo d'azione e proprietà farmacologiche** - Il sodio intracellulare è regolato da una serie di canali e trasportatori. Il gradiente di sodio trans-sarcolemma è la chiave regolatrice del potenziale d'azione che comprende una componente transitoria "transient" di pic-

co limitata alla fase di depolarizzazione rapida, che corrisponde alla contrazione della cellula miocardica responsabile del ritmo cardiaco ed una componente più piccola tardiva "late", che corrisponde al plateau, essenziale per la propagazione dello stimolo che invece influenza la durata del potenziale d'azione. Ranexa è una nuova formulazione orale a rilascio prolungato contenente ranolazina, un farmaco antianginoso "add on" registrato tramite procedura centralizzata europea. Disponibile negli USA dal 2006, la ranolazina ha un meccanismo d'azione nuovo; è emerso infatti che gli effetti antianginosi del farmaco derivino dall'inibizione della corrente tardiva di ingresso del sodio nelle cellule cardiache. Ciò porterebbe ad una diminuzione delle concentrazioni intracellulari di calcio e ad una riduzione degli squilibri ionici e delle anomalie di ripolarizzazione durante l'ischemia, migliorando la funzione del ventricolo. L'effetto antianginoso viene raggiunto senza variazioni clinicamente significative della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa. Dopo somministrazione orale, le concentrazioni di picco si osservano a distanza di 2-6 ore. Lo steady state si raggiunge in genere entro 3 giorni con la doppia somministrazione giornaliera. La ranolazina viene in larga parte metabolizzata principalmente dal CYP3A4 e in parte dal CYP2D6, ed eliminata con le urine e le feci. Il meccanismo di eliminazione è saturabile, con un aumento dell'esposizione al farmaco proporzionale all'aumentare della dose. L'emivita è di circa 7 ore<sup>[3]</sup>. (Fig. 2)

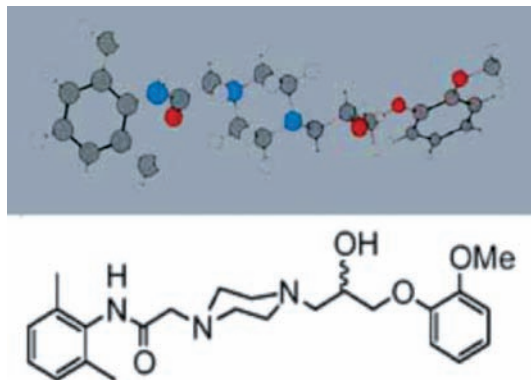


Fig. 1 - Formula e struttura della ranolazina.

## Ranolazina: potenziali benefici nell'angina cronica e in altre malattie cardiovascolari

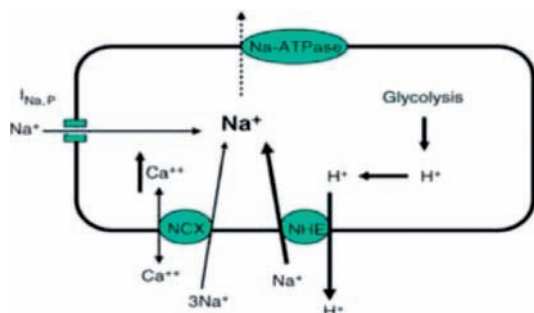


Fig. 2 - Diagramma dei vari scambiatori di membrana.

**Sicurezza e tollerabilità del farmaco** - Gli eventi indesiderati in pazienti che assumono Ranexa<sup>®</sup> sono generalmente di gravità lieve-moderata e spesso si manifestano nelle prime 2 settimane di terapia. Studi ad hoc di sicurezza nella popolazione con angina cronica stabile e alle dosi consigliate in Europa hanno dimostrato una eccellente tollerabilità, che ha incluso un totale di 1.030 pazienti con angina cronica. Gli effetti più frequenti che si verificano dal 2 al 10% dei pazienti (giovani vs anziani) sono la stipsi, disturbi gastrointestinali, nausea. Più rari sono senso di capogiro e tinniti [8].

**Ranolazina nei pazienti anziani** - Gli effetti benefici di ranolazina sulla frequenza degli attacchi anginosi, sul consumo di nitroglicerina e sulla durata dell'esercizio sono stati generalmente simili nei pazienti più anziani e più giovani. Eventi avversi, in particolare modo la stipsi, sono risultati più comuni nei pazienti più anziani trattati con ranolazina. La bassa incidenza di aritmie e sincopi riscontratesi sono aspetti particolarmente rassicuranti considerando il possibile allungamento dell'intervallo QT nei pazienti che assumono ranolazina. Poiché gli anziani sono un sottogruppo più fragile, nei quali è più problematico l'utilizzo della terapia convenzionale a dosi massimali, la disponibilità di ranolazina per questa popolazione è molto interessante per migliorare l'efficacia della terapia medica e migliorare la qualità della vita [6].

**Nei pazienti diabetici** - L'efficacia antianginosa (miglioramento della tolleranza all'esercizio, del consumo di nitroglicerina e nella frequenza degli episodi di angina) e la sicurezza di ranolazina sono risultate simili tra pazienti diabetici e non diabetici nello studio CARISA. I diabetici mostravano una eguale efficacia, con addirittura una più importante riduzione delle crisi di angina. Inoltre ranolazina riduceva i livelli di Hb glicata sino al 5%. Questo fenomeno si è confermato nella popolazione più numerosa dello studio MERLIN. Inoltre, nello studio MERLIN, nel sottogruppo dei diabetici vi era una significatività nel raggiungimento dell'end point primario, per una riduzione del 30% circa della ischemia ricorrente. Quindi ranolazina anche in questo caso è particolarmente interessante, tenuto conto che nei diabetici l'impiego massiccio di betabloccante è spesso problematico. Studi

recenti stanno chiarendo il meccanismo attraverso il quale ranolazina migliora i parametri metabolici del diabete. Il meccanismo sembra sia duplice. Da una parte una maggiore secrezione di insulina e dall'altra un'attività "eutrofica" a carico delle isole pancreatiche che di fronte a stimoli nocivi vanno meno incontro a degenerazione [5-8].

**Nei pazienti con disfunzione diastolica** - L'accumulo patologico di calcio che avviene durante ischemia secondaria all'aumento della corrente tardiva del sodio è la causa principale della disfunzione diastolica di origine ischemica. Che questo sia vero lo si deduce anche dai dati relativi alla disfunzione diastolica nella sindrome del QT lungo di tipo 3. In questi pazienti si sa che il difetto genetico porta ad un aumento della corrente tardiva del sodio. Questi stessi pazienti hanno una importante disfunzione diastolica. L'utilizzo di ranexa porta ad un accorciamento del QT e ad un miglioramento della diastole. Al momento non si hanno dati ad hoc sull'efficacia di ranolazina nella disfunzione diastolica. Un dato clinico interessante emerge dalla analisi dei sottogruppi dello studio MERLIN con elevato BNP (>80pg/ml). In questo sottogruppo si aveva un raggiungimento dell'end point primario di efficacia, per una riduzione della ischemia, ma anche per una riduzione della morte improvvisa. La portata clinica della ranolazina nello scompenso diastolico è in fase di definizione [5-7].

**Nei pazienti con aritmie** - Il blocco della corrente tardiva del sodio si è anche dimostrato utile nella cardioversione della fibrillazione atriale. Si è recentemente visto che una corrente tardiva del sodio alterata è presente nelle cellule delle auricole atriali e tra l'altro l'efficacia di ranexa sulle cellule atriali è maggiore. Questo perché ranolazina ha una particolare affinità per il canale del sodio inattivato e i miociti atriali presentano, molto di più di quelli ventricolari, questa particolare conformazione. Nel miocardio atriale ranolazina agisce anche sulla corrente precoce del sodio. Questa azione è particolarmente valida per ridurre l'eccitabilità e smorzare il propagarsi di fenomeni aritmici [7-9]. Dal punto di vista clinico, nel MERLIN si è dimostrata una riduzione del 30% degli episodi di fibrillazione atriale. Studi più piccoli hanno confermato l'efficacia di ranolazina in pazienti con fibrillazione atriale refrattaria a cardioversione e l'efficacia di ranolazina nella fibrillazione atriale parossistica, alle dosi di 2 grammi, con la strategia 'pill in the pocket'. Attualmente la ranolazina non ha una indicazione per sé nella fibrillazione atriale, ma questa sua caratteristica la rende interessante nei pazienti ischemici con fibrillazione atriale parossistica [7-9].

**Interazioni con altri farmaci** - Negli studi clinici controllati, gli eventi avversi più comuni aventi una incidenza compresa tra l'1% e il 10%, sono stati stitichezza, nausea, vomito, capogiri, cefalea e astenia. La sincope è risultata poco frequente (0,1%-1%), ma potenzialmente grave; nella maggior parte dei casi ha avuto una eziologia vasovagale od ortostatica e non

è stata associata ad aritmie ventricolari. È importante ricordare che gli studi da cui si deducono dati di safety includono anche pazienti che ricevevano dosi più alte rispetto a quelle utilizzate in Europa. Nel monitoraggio post-marketing vi sono segnalazioni di insufficienza renale acuta (comprese quelle in pazienti con preesistente compromissione della funzionalità renale o in trattamento con farmaci interagenti) e un caso di dispnea in corso di esercizio fisico. La ranolazina presenta un profilo farmacocinetico complesso. Viene largamente metabolizzata a numerosi metaboliti, uno dei quali probabilmente attivo, e ha un meccanismo di eliminazione saturabile per cui ad ogni aumento della dose corrisponde un aumento più che proporzionale delle concentrazioni plasmatiche. Secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), nell'intervallo di concentrazione plasmatica corrispondente a 500 -1.000 mg per 2/die, la ranolazina causa un incremento di 2-7 msec del tratto QT. L'RCP raccomanda però cautela nel trattamento di pazienti con un'anamnesi personale o familiare positiva per la sindrome del QT lungo congenita, dei pazienti con prolungamento acquisito dell'intervallo QT e di quelli trattati con farmaci che influiscono sul QT. Non vi sono dati riguardanti l'uso della ranolazina in gravidanza. Avvertenze nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata, con insufficienza epatica lieve, con scompenso cardiaco (classe NYHA III, IV), con peso inferiore ai 60 kg e negli anziani è richiesto un aggiustamento posologico della ranolazina. La somministrazione concomitante di inibitori forti del CYP3A4 (claritromicina, telitromicina, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi) aumenta i livelli plasmatici di ranolazina più del 60%: l'associazione è controindicata. Un accurato aggiustamento posologico e uno stretto monitoraggio degli effetti indesiderati sono invece richiesti nei pazienti che stanno assumendo moderati inibitori del CYP3A4 (come diltiazem ed eritromicina) e della glicoproteina-P (es. verapamile, ciclosporina). La ranolazina va evitata nei pazienti trattati con farmaci induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina, iperico) dal momento che ne riducono drasticamente le concentrazioni plasmatiche. La ranolazina a sua volta è un potente inibitore della glicoproteina-P e un lieve inibitore del CYP3A4 e della CYP2D6 e può aumentare i livelli ematici dei farmaci che fungono da substrati (es. antidepressivi triciclici, antipsicotici, digossina, simvastatina) [3].

**Indicazioni terapeutiche conclusive** - La ranolazina è un nuovo antianginoso indicato nella terapia aggiuntiva dei pazienti che non rispondono o sono intolleranti a farmaci di prima linea (come calcio-anta-

gonisti, beta-bloccanti, nitrati a lunga durata d'azione). In due studi di breve durata il trattamento con la ranolazina ha prodotto un significativo miglioramento della durata dell'esercizio fisico e della frequenza degli attacchi. L'effetto, statisticamente significativo rispetto al placebo, è risultato di buona rilevanza clinica ed è stato ottenuto per lo più con le dosi terapeutiche massime registrate. Il farmaco presenta inoltre un profilo di sicurezza accettabile. Di recente è prescritto anche come farmaco di prima scelta [6-9]. Tuttavia, per un indice terapeutico ristretto e una farmacocinetica complessa, potrebbe esporre ad effetti indesiderati soprattutto i pazienti fragili (per presenza di comorbidità e politerapie). Il suo rapporto beneficio/rischio all'fine è positivo, a nostro giudizio, ed è un indicatore forte per l'ampliamento della popolazione di pazienti eleggibili al trattamento.

## Bibliografia

1. Macchi A, Ranzoni I, Merlini PA et al. *Quale strategia per il trattamento ottimale del paziente con angina cronica stabile nel 2011*. Giornale Italiano di Cardiologia Pratica in pubblicazione.
2. Makielski JC & Valdivia CR. *Ranolazine and late cardiac sodium current a therapeutic target for angina, arrhythmia and more*. Brit J Pharmacol 2006; 148: 4-6.
3. *Ranexa (ranolazine prolonged release tablets) Summary of product characteristics*. CV therapeutics Europe Limited; UK July 2008.
4. Stone PH et al. for the ERICA investigators. *Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipina: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 566.
5. Morrow DA et al. *Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial*. JAMA 2007; 297: 177-83.
6. Wilson SR et al. *Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina: observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI 36 Trial*. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1510-6.
7. Stone PH. *Ranolazine: new paradigm for management of myocardial ischemia, myocardial dysfunction and arrhythmias*. Cardiol clin 2006; 26: 603-14.
8. Koren MJ, Cragen MR, Sweeney M. *Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE)*. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1027-34.
9. Kloner RA, Dow JS, Bhandari A. *The Antianginal Agent Ranolazine is a Potent Antiarrhythmic Agent that Reduces Ventricular Arrhythmias: Through a Mechanism Favoring Inhibition of Late Sodium Channel*. Cardiovasc Ther. 2011 aprile. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00203.

Autore referente:  
Dott.ssa Marina Polacco  
e-mail: polamari@libero.it

Fare facilmente ciò che gli altri trovano difficile è talento; fare ciò che è impossibile al talento è genio.

Henri Amie

# Tecniche di patologia molecolare oncologica: detection dello stato mutazionale del gene K-RAS per la selezione della terapia più indicata nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto

*Elena Roz<sup>1</sup>, Carmelo Lupo<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Direttore Servizio di Anatomia Patologica e Patologia Molecolare Oncologica  
Casa di Cura di Alta Specialità La Maddalena Palermo

<sup>2</sup>Coordinatore Tecnico Anatomia Patologica e Patologia Molecolare Oncologica  
Casa di Cura di Alta Specialità La Maddalena Palermo.

Docente del C.I. di Anatomia Patologica-Patologia Molecolare ed Ultrastrutturale  
Facoltà di Medicina e Chirurgia -CdL TLB-Università degli Studi Palermo



## Introduzione

La diagnostica molecolare in Anatomia Patologica gioca un ruolo fondamentale nella gestione del paziente oncologico. L'impiego di tecniche molecolari, finalizzate alla detection di target specifici, a corredo della diagnosi anatomopatologica, permette la stratificazione dei pazienti in sottogruppi e di conseguenza la scelta della terapia più appropriata per ciascuno. Sappiamo che i test di diagnostica molecolare non possono prescindere da un corretto management del campione istologico e citologico finalizzato all'analisi molecolare. Le procedure interne di ciascun laboratorio identificano e definiscono il "workflow" del percorso tecnico-diagnostico. In quest'ottica è fondamentale individuare ed eliminare le variabili preanalitiche ed analitiche che possono condizionare pesantemente il dato molecolare. Un altro punto imprescindibile per questo tipo di diagnostica, è il concetto di "idoneità" del materiale biologico da analizzare. Trattandosi di tessuti tumorali, sui quali è stata in precedenza formulata una diagnosi istologica, in questa fase risulta essenziale la figura dell'anatomopatologo. Altrettanto importante è la competenza dello staff dedicato a questo tipo di diagnostica, di solito composto da tecnici di laboratorio biomedico, biologi e biotecnologi. Oggi, grazie alle tecniche di diagnostica molecolare è possibile eseguire test predittivi di risposta al farmaco. Tra questi test ci sono le analisi delle mutazioni del gene K-RAS nel carcinoma del colon-retto, del gene BRAF nel melanoma metastatico e del gene EGFR nel carcinoma "non a piccole cellule" del polmone (*NSCLC*). Per lo studio delle mutazioni dei geni sopra descritti è necessario estrarre il DNA genomico dal tessuto tumorale fissato in formalina ed incluso in paraffina o da campioni citologici. Il DNA estratto è poi analizzato attraverso diverse tecniche tra le quali, ad esempio, la PCR Real-Time, TaqMelt™ Real-time PCR, il sequenziamento diretto ed il pirosequenziamento. Di recente, nel carcinoma "non a piccole cellule" del polmone (*NSCLC*), si esegue lo studio del riarrangiamento del gene ALK. La valutazione di ALK si può effettuare mediante l'impiego della tecnica FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) con sonde Break Apart. Un'altra tecnica che permette di valutare lo "status" del gene ALK è la RT-PCR (*Reverse Transcription Quantitative PCR*). In questo caso, si estrae l'RNA dal materiale tumorale e si retrotrascrive per generare il cDNA che si può amplificare. La sequenza del gene bersaglio per ciascuna delle varianti comuni di EML4-ALK, sarà amplificata in modo specifico e misurata dopo ogni ciclo di PCR. Tra le metodiche descritte, emerge l'importanza della qualità e dell'attendibilità del dato molecolare. Queste due caratteristiche sono fondamentali in un contesto di efficienza che tenga conto anche della tempistica con la quale il dato molecolare viene trasmesso al medico oncologo richiedente. A tal proposito risulta molto utile anche la collaborazione tra i Servizi di Anatomia Patologica quando il campione istologico da analizzare è all'esterno del laboratorio che effettuerà l'analisi molecolare. Dell'ottimizzazione di questo tipo di interazione ne beneficiano l'oncologo, che richiede il test anche lavorando in una struttura a distanza, e soprattutto il paziente che può ricevere il referto senza spostarsi. Un'importante realtà che "regolamenta" questa materia, grazie ai documenti sulle "raccomandazioni" per la corretta esecuzione dei test sopra descritti, sono i gruppi di studio della SIAPEC ed i controlli di qualità promossi da SIAPEC ed AIOM. Grazie alle due società scientifiche nazionali esistono dei programmi di qualità nazionali che permettono ai centri partecipanti di potersi validare. Questo è un enorme valore aggiunto sia per la tutela del paziente che per l'attendibilità del dato molecolare inteso come prodotto finale di una sommatoria di fattori. In questo articolo, tra i test molecolari predittivi di risposta al farmaco ci soffermeremo sull'analisi mutazionale del K-RAS che si effettua sui pazienti affetti da carcinoma del colon-retto.

**Analisi molecolare del gene K-RAS nel CRC** - Il carcinoma coloretale (CRC) è la seconda causa di morte per cancro negli Stati Uniti e nell'Unione Europea. Le stime di incidenza fornite dal Reparto Epidemiologia dei Tumori del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità quantificano in circa 48000 ogni anno i nuovi casi di CRC in Italia.

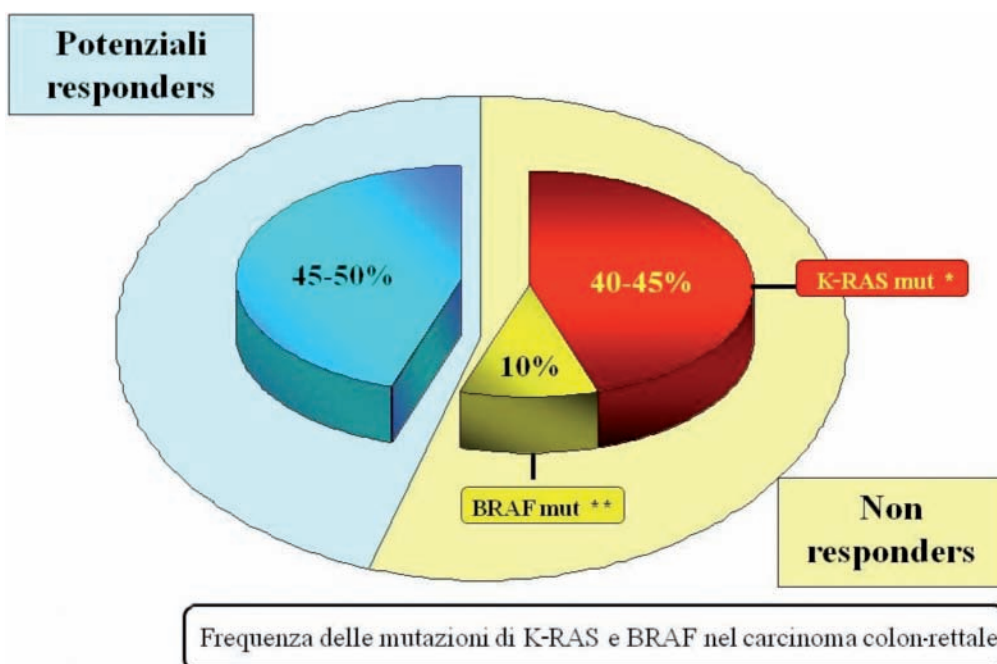
La percentuale di pazienti che presentano alla diagnosi o che nella storia naturale svilupperanno malattia metastatica raggiunge il 60%. Nell'ultima decade, mediante la migliore combinazione dei tre farmaci attualmente in uso per il trattamento del Carcinoma del colon-retto (CRC) metastatico (mCRC), cioè fluoropirimidine, irinotecano ed oxaliplatino, la sopravvivenza globale per i pazienti con malattia in stadio avanzato, è raddoppiata da 10-12 mesi a più di 20 mesi.

Il recettore dell'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) ha un ruolo nell'avvio dei segnali di proliferazione e sopravvivenza cellulare, neoangiogenesi e invasione tumorale, principalmente attraverso due *pathways* intracellulari, Ras/Raf/MEK/ERK o PI3K/PTEN/AKT/ MTOR. Nel mCRC è stata riscontrata l'espressione di EGFR in circa il 70-90% dei casi, e questa sembra essere associata con una peggiore prognosi. Per tale motivo sono stati presi in considerazione vari approcci per inibire l'EGFR, tra cui gli anticorpi monoclonali e le piccole molecole con attività inibitrice della tirosin-chinasi. Allo stato attuale lo sviluppo clinico ha portato all'ampio impiego nel mCRC di Cetuximab, un anticorpo monoclonale della classe IgG1 chimerico umano e murino. Un altro anticorpo monoclonale, il Panitumumab completamente umano, ha recentemente mostrato attività antitumorale nel mCRC.

Numerosi *trials* clinici sul Cetuximab sono stati condotti in pazienti con mCRC. Esso è stato incluso non soltanto in regimi di combinazione con irinotecano e in pazienti chemiorefrattari, ma è stato studiato anche in monoterapia, in combinazione con regimi a base di oxaliplatino e in prima e seconda linea di trattamento. Questi studi sono stati effettuati in pazienti che presentavano l'espressione della proteina EGFR nel tumore primitivo mediante indagine immuno istochimica. Tuttavia nei diversi studi non è stata trovata alcuna associazione tra l'attività del Cetuximab e il livello di espressione immuno-istochimica di EGFR o l'intensità della colorazione. Inoltre, risposte obiettive o stabilizzazioni di malattia in seguito al trattamento con Cetuximab sono state osservate anche in pazienti con assente espressione immunoistochimica di EGFR. Questi dati indicano che la sola espressione di EGFR non è indicata per la selezione dei pazienti che possono beneficiare di un trattamento con Cetuximab.

Da tempo si conosce il ruolo prognostico negativo delle mutazioni di K-RAS nel carcinoma colon-rettale. Recentemente queste sono state associate a resistenza primaria a Cetuximab. Anche le mutazioni puntiformi del gene BRAF sembrano predire la mancanza di risposta al Cetuximab. In diverse casistiche non è stata mai evidenziata la presenza contemporanea di mutazioni in entrambi i geni K-RAS e BRAF, suggerendo così che queste siano mutuamente esclusive.

Pertanto è fondamentale, così come già previsto dalle linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recentemente aggiornate, che gli anticorpi monoclonali anti-EGFR vengano somministrati soltanto a pazienti che non presentino mutazioni nel gene K-RAS.



\* Andreyev HJ et al., Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. Br J Cancer. 2001 Sep 1; 85(5):692-6.

\*\* Di Nicolantonio F et al., Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Dec 10; 26(35):5705-12.

L'analisi mutazionale del gene K-RAS in pazienti affetti da CRC ha un duplice scopo:

- scegliere per ciascuno il più corretto protocollo terapeutico;
- ridurre i costi a carico del SSN dovuti all'utilizzo di terapie inappropriate.

La presenza di mutazioni a livello del gene K-RAS si è mostrata come un fattore predittivo di mancata risposta al Cetuximab. Pertanto tale farmaco potrà essere utilizzato per il trattamento del CRC solo nei pazienti che non presentano alcuna mutazione del gene (K-RAS *wild type*). Il gene BRAF, la cui mutazione è risultata mutuamente esclusiva rispetto alla mutazione di K-RAS, è stato proposto come ulteriore fattore predittivo di risposta a Cetuximab sulla base dell'associazione della mutazione con l'assenza di risposta.

Nelle Anatomie Patologiche attraverso tecniche di diagnostica molecolare si effettua la ricerca di mutazioni in questi geni per escludere i potenziali pazienti *non-responders* a Cetuximab e selezionare per il trattamento solo pazienti K-RAS *wild type*. Dalle casistiche ad oggi disponibili si può stimare una percentuale di pazienti con tali caratteristiche intorno al 50%.

Le mutazioni nel gene K-RAS sono considerate degli eventi precoci del processo di carcinogenesi coloretale e si riscontrano con una percentuale intorno al 40%. La maggior parte di queste mutazioni (82%) sono a carico del codone 12. Le mutazioni a carico dei codoni 13 e 61 avvengono meno frequentemente e si riscontrano rispettivamente nel 17% e nell'1%.

Mutazioni a carico del gene BRAF si riscontrano meno frequentemente; sono presenti infatti nel 10% dei casi di CRC. In particolare, la mutazione maggiormente riscontrata è la sostituzione di una valina in acido glutammico a carico del codone 600 (V600E). Tale mutazione e quelle a carico del gene K-RAS sono mutuamente esclusive e sembrano attivare costitutivamente la cascata RAS/RAF/MAPK, indipendentemente dallo stato di attivazione del recettore dell'EGF.

## Materiali e metodi

*Idoneità all'analisi molecolare* - L'idoneità all'analisi molecolare per l'analisi mutazionale del gene K-RAS è determinata dall'Anatomopatologo che definisce la percentuale di cellule neoplastiche nella sezione tessuto tumorale analizzata. Successivamente lo staff di laboratorio si occuperà del protocollo di analisi in seguito descritto.

## Protocollo per l'analisi mutazionale di K-RAS

*Estrazione di DNA genomico da tessuto paraffinato* - Il DNA genomico verrà estratto da sezioni di tessuto incluso in paraffina di ogni paziente secondo il protocollo standard del QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany).

*Quantificazione degli acidi nucleici estratti e controllo di qualità del DNA estratto* - La qualità del DNA estratto è stata valutata tramite elettroforesi su gel d'agarosio in presenza di bromuro di etidio (0.5µg/ml) e le bande visualizzate mediante illuminazione UV. La concentrazione del DNA estratto è stata valutata tramite lettura al NanoDrop, uno spettrofotometro UV-Visibile capace di lavorare con microvolumi di campione, fino a 1µl e i cui risultati sono poi forniti tramite un software intuitivo e semplice, attraverso cui è possibile gestire completamente le operazioni di analisi del campione. Il NanoDrop sfrutta una nuova tecnologia, basata sulla tensione superficiale che piccoli volumi di liquidi esercitano quando si trovano collocati tra due superfici vicine. In tal modo una goccia di campione posizionata sull'apposita piastra di lettura crea una colonna di liquido a diretto contatto con due fibre ottiche, e può essere analizzata in modo semplice e veloce. È possibile determinare automaticamente la lettura del campione a 260 – 280 – 230 nm di lunghezza d'onda, così da ottenere la concentrazione ed i relativi rapporti per determinare il grado di purezza del campione analizzato. Lo strumento è lineare in un range di concentrazione compreso tra 2 e 3700 ng, senza diluizioni.

*Reazione di polimerizzazione a catena (PCR)* - Per l'amplificazione della regione esonica si è provveduto all'acquisizione delle coppie di primer per PCR:

- K-Ras Forward TTTGTATTAAGGTTACTGGTGAG
- K-Ras Reverse GGTTTCTCTGACCATTTTCATGA

Le coppie di oligonucleotidi sono state quindi utilizzate in reazioni di PCR.

Il protocollo definitivo di amplificazione, per un volume finale di 50µl, è riassunto nella Tab. 1.

La reazione prevede 35 cicli di amplificazione secondo i parametri della Tab. 2.

Tab. 1	
Reagente	Concentrazione finale
5 x Buffer INVITROGEN	1 X
dNTPS (10 mM)	200 µM
primer mix (10 µM each)	0,2 µM
DNA	100-200 ng
MgCl <sub>2</sub>	1.5 mM
Tfi DNA Polymerase (5 U/ µl)	5 unità
H <sub>2</sub> O	to 50 µl

Tab. 2		
DENATURAZIONE	30"	94° C
ANNEALING	30"	60° C
EXTENSION	45"	72° C

I prodotti di amplificazione sono stati valutati per migrazione elettroforetica (aliquote di 5  $\mu$ l) su gel di agarosio all'1% in buffer TAE (Tris-HCl, Na-acetato, EDTA), parallelamente ad un marker di peso molecolare (1 Kb DNA ladder) al fine di ottenere una valutazione quantitativa e qualitativa.

**Purificazione dei prodotti di amplificazione** - Per la purificazione dei campioni ci siamo serviti del kit Agencourt® AMPure® della Beckman Coulter, un sistema di purificazione ad alta efficienza dei prodotti di PCR che utilizza il Solid Phase Reversible Immobilization (SPRI®), tecnologia basata sulle biglie magnetiche e che non richiede passaggi di centrifugazione e/o filtrazione. La tecnica di purificazione è molto semplice e basata essenzialmente su 3 step (Fig. 1).



**Fig. 1** - SPRI® Methodology.

**1- Immobilizzazione degli acidi nucleici:** La soluzione contenente le biglie magnetiche SPRI viene aggiunta direttamente alla reazione contenente il campione. Gli acidi nucleici rimangono così selettivamente immobilizzati sulle biglie, lasciando i contaminanti in soluzione.

**2- Rimozione dei contaminanti:** Un campo magnetico viene usato per allontanare le biglie dalla soluzione, in modo tale che i contaminanti, rimasti in sospensione, possano essere semplicemente rimossi con una micropipetta.

**3- Eluizione degli acidi nucleici:** Gli acidi nucleici purificati vengono allontanati dalle biglie e riportati in soluzione mediante l'utilizzo di un appropriato buffer di eluizione.

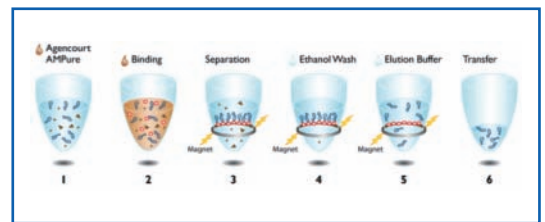
La purificazione è stata eseguita avvalendoci del Biomek® 3000 Laboratory Automation Workstation della Beckman Coulter (Fig. 2), che ci ha permesso di lavorare in tempi ridotti e con notevole semplicità, ma allo stesso tempo con elevata efficienza. Inoltre



**Fig. 2** - Biomek® 3000 Laboratory Automation Workstation, Beckman Coulter.

con il Biomek Software è facile configurare altre applicazioni o inserire nuovi step all'interno di uno stesso protocollo, in base alle esigenze del processo in atto.

Nello specifico, si procede aggiungendo, per un volume di PCR di 50  $\mu$ l, 90  $\mu$ l di Agencourt AMPure alla reazione, mixando 10 volte e lasciando incubare i campioni per 5 minuti a temperatura ambiente, in modo tale che gli acidi nucleici possano legarsi selettivamente alle biglie. La piastra viene dunque posta sulla Agencourt SPRI Plate 96R (piastra magnetica) per 10 minuti, in modo tale che le biglie si possano separare dalla soluzione. La soluzione contenente i contaminanti viene allontanata, ai campioni vengono aggiunti, per un totale di due lavaggi, 200  $\mu$ l di etanolo 70% e la piastra è lasciata ad incubare a temperatura ambiente per 30 secondi. Al termine del secondo lavaggio l'etanolo viene eliminato e i campioni lasciati ad asciugare fino a completa evaporazione. A questo punto i campioni purificati vengono risospesi in 40  $\mu$ l di H<sub>2</sub>O mQ e trasferiti in una nuova piastra (Fig. 3).



**Fig. 3** - Purificazione dei prodotti di amplificazione mediante kit Agencourt® AMPure® della Beckman Coulter.

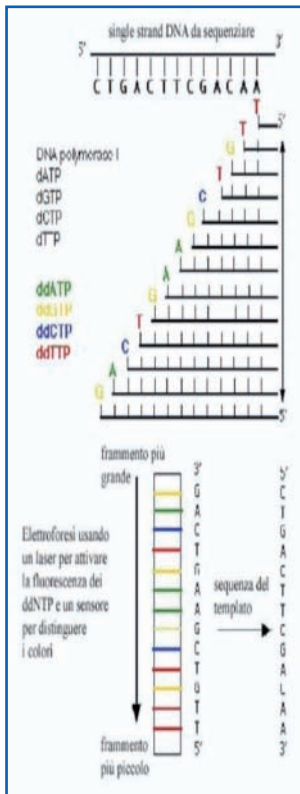
**Sequenziamento dei frammenti amplificati ed analisi delle sequenze** - La procedura di sequenziamento oggi è quasi del tutto automatizzata e può essere distinta in due fasi, una prima di "Cycle sequencing", a cui fa seguito l'acquisizione della sequenza stessa.

Il "Cycle sequencing" consiste in una variante della PCR in cui il DNA viene amplificato con una DNA polimerasi a partire da un unico primer di sequenza in presenza, oltre ai normali precursori nucleotidici, di una miscela di ddNTPs ciascuno marcato con un fluorocromo differente.

Una tecnologia di marcatura comunemente utilizzata è quella dei BigDye, un sistema a trasferimento di energia a singola molecola, costituito da un accettore e da un donatore di fotoni collegati da un linker, che producono un segnale estremamente omogeneo e con bassissimo rumore di fondo.

Nella reazione viene utilizzata una modesta concentrazione di ciascun ddNTP, in modo tale che la polimerasi possa solo occasionalmente inserirli al posto dei canonici dNTP. L'incorporazione del ddNTP, privo del terminale 3'-OH, causa una interruzione nel processo di polimerizzazione della catena. Con il proseguire della reazione, verranno dunque prodotti frammenti di varia lunghezza, tutti marcati al 3'-terminale (Fig. 4).





**Fig. 4** - Schema illustrativo della reazione di Cycle sequencing.

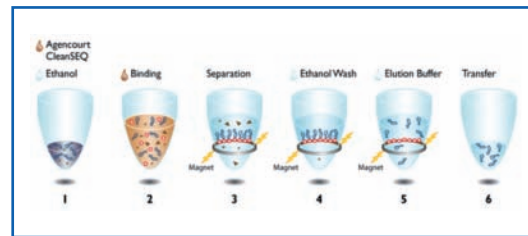
Il protocollo di amplificazione per il sequenziamento, per un volume finale di 20 $\mu$ l, è riassunto nella Tab. 3. La reazione prevede, dopo uno step iniziale di denaturazione di 1 min a 96° C, 25 cicli di amplificazione secondo i seguenti parametri della Tab. 4.

*Purificazione dei prodotti di Cycle sequencing* - A causa del meccanismo di iniezione elettrocinetica impiegato dal sequenziatore automatico, il campione deve essere totalmente privo di sali e di altre molecole contaminanti cariche negativamente, infatti, questi competerebbero con il DNA per l'ingresso nel capillare durante l'iniezione, con una conseguente perdita di segnale. Inoltre, la presenza di proteine, detergenti e templati di DNA non marcati, potrebbe causare l'intasamento del capillare, con una conseguente perdita di risoluzione. Per tali motivi i prodotti di Cycle sequencing sono stati purificati con il kit Agencourt® CleanSEQ® della Beckman Coulter, analogo al kit Agencourt® AMPure®, mediante Biomek® 3000 Laboratory Automation Workstation della Beckman Coulter (Fig. 2).

Tab. 3	
Reagente	Concentrazione finale
Sequencing Buffer 5X	1 X
BigDye Terminator 3.1 Ready Reaction Mix	1,8 $\mu$ l
Primer	3,2 $\mu$ M
Templato (prodotto di PCR)	3-10 ng
H <sub>2</sub> O	To 50 $\mu$ l

Tab. 4		
DENATURAZIONE	10 sec.	96° C
ANNEALING	5 sec.	55° C
EXTENSION	4 min.	60° C

Si procede aggiungendo ai campioni 10  $\mu$ l di Agencourt CleanSEQ e 62  $\mu$ l di etanolo 85% (per un volume di reazione di sequenziamento di 20  $\mu$ l), e mixando 7 volte. La piastra viene dunque posta sulla Agencourt SPRI Plate 96R (piastra magnetica) per 3 minuti, in modo tale che le biglie si possano separare dalla soluzione. La soluzione contenente i contaminanti viene allontanata, ai campioni vengono aggiunti 100  $\mu$ l di etanolo 85% e la piastra è lasciata ad incubare a temperatura ambiente per 30 secondi. L'etanolo viene quindi eliminato e i campioni lasciati ad asciugare a temperatura ambiente fino a completa evaporazione. A questo punto i campioni purificati vengono risospesi in 40 $\mu$ l di H<sub>2</sub>O mQ e trasferiti in piastra di sequenziamento (Fig. 5).



**Fig. 5** - Purificazione dei prodotti di Cycle sequencing mediante kit Agencourt® CleanSEQ® della Beckman Coulter.

*Sequenziamento* - Il sequenziamento automatico si basa sulla separazione dei vari frammenti ottenuti, in base al peso molecolare, mediante una elettroforesi capillare accoppiata ad un sistema di rilevazione di fluorescenza.

Generalmente una piccola quantità di soluzione contenente il campione (tra 1 e 50  $\mu$ l) viene iniettata all'estremità anodica del capillare, che contiene un buffer appropriato. Il caricamento avviene tramite un sistema di iniezione elettrocinetica, che consiste nell'applicazione di una differenza di potenziale all'estremità del capillare stesso, la quale determina la formazione di una forza di richiamo degli anioni presenti in soluzione verso l'ingresso del capillare.

Durante l'elettroforesi i vari frammenti del campione vengono separati in base al peso molecolare e, progredendo lungo il capillare, raggiungono una camera dove il fluorocromo coniugato a ciascun ddNTP 3' terminale viene eccitato da un sistema laser (generalmente un laser ad Argon che emette a 488 nm) ed emette la fluorescenza caratteristica. Questa emissione fluorescente viene focalizzata verso un fotomoltiplicatore, quindi raccolta e analizzata da una camera CCD (Charge Coupled Device) che elabora i diversi segnali con elevata sensibilità. Il segnale così ottenuto viene filtrato ed elaborato da un opportuno software e presentato sotto forma grafica, che mette in relazione la risposta del rivelatore in funzione del tempo di migrazione. L'elettroferogramma (Fig.6) così ottenuto è caratterizzato da una successione di picchi di quattro colori diversi, ciascuno corrispondente ad un nucleotide.



Fig. 6 - Esempio di elettroferogramma.

Per il sequenziamento abbiamo usato il Sequenziatore automatico ABI 3130 Genetic Analyzer della Applied Biosystems (Fig.7), strumento di ultima generazione a 4 capillari che consente, mediante complessi software, l'acquisizione e l'analisi delle sequenze nucleotidiche.



Fig. 7 - ABI 3130, Genetic Analyzer, Applied Biosystems.

Ciascuno dei due esoni è stato sequenziato sia mediante primer forward che reverse, in maniera tale da poter confermare l'eventuale mutazione rilevata, su entrambi gli strand. Sono stati inoltre utilizzati diversi primer, in modo tale da ottenere la sequenza completa dell'intera regione codificante (vedi Appendice). Le sequenze ottenute sono state analizzate mediante Applied Biosystems DNA Sequencing Analysis Software v5.1.

Le sequenze ottenute sono state analizzate con il programma BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), un programma euristico per la ricerca di omologie locali di sequenza basato sulla dimostrazione, data da Karlin & Altschul (1990), che un allineamento locale di sequenze prive di gap può essere valutato con metodi statistici. BLAST è uno strumento di ricerca rapida delle sequenze sui database. Si tratta dell'evoluzione di FASTA, un analogo strumento sviluppato negli anni '80 ma basato su principi differenti. La ricerca di una sequenza in un database prevede una sua comparazione con tutte le sequenze già presenti.

## Conclusioni

Le tecniche di diagnostica molecolare in Anatomia Patologica oggi sono una realtà imprescindibile nella pratica oncologica ed aprono interessanti prospettive ad altri target molecolari che attualmente sono in corso di validazione. L'esigenza è quella di avere sempre più informazioni relative allo stato mutazionale dei geni implicati nelle patologie oncologiche. L'evoluzione delle tecnologie biomediche vede la possibilità di eseguire sequenziamenti paralleli ad alta processività e piattaforme di sequenziamento di nuova generazione (Next-Generation Sequencing). Questo tipo di sviluppo tecnologico ha portato anche una diminuzione dei costi e dei tempi per l'esecuzione dei test. In una seduta, oggi, si possono analizzare contemporaneamente più di mille esoni di oltre cento geni coinvolti in un pathway neoplastico. L'appropriato utilizzo di queste tecnologie richiede specifiche competenze professionali ed una collaborazione sempre maggiore tra le figure interdisciplinari coinvolte in un imprescindibile percorso tecnico-diagnostico di qualità. Concludendo, si può certamente affermare che stiamo assistendo ad un "balzo evolucionistico" della diagnostica molecolare all'interno dei Servizi di Anatomia Patologica. Tutto ciò sarà un valore aggiunto per la diagnosi del paziente, sempre più ricca di informazioni, solo se si terrà presente lo storico bagaglio della cultura anatomopatologica. Senza questa cultura, che contestualizza le informazioni, tutti i dati molecolari ricavati dalle moderne tecnologie non si tradurrebbero in potenziali target terapeutici, bensì in dati di laboratorio del tutto aspecifici.

## Bibliografia

1. Baselga J. *The EGFR as a target for anticancer therapy: focus on cetuximab*. Eur J Cancer, 2001; 37(Suppl 4): S16-S22.
2. Mayer A, Takimoto M, Fritz E, et al. *The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer*. Cancer, 1993; 71: 2454-2460.
3. Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, et al. *Eribitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that express the epidermal growth factor receptor (EGFR)*. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002; 21: 536.
4. Van Laethem JL, Raoul JL, Mitry E, et al. *Cetuximab (C225) in combination with bi-weekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5FU) and folinic acid (FA) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary safety and efficacy results*. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003; 22: 1058.
5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004; 351: 337-345.
6. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer Sr PJ, et al. *Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor*. J Clin Oncol, 2004; 22: 1201-1208.
7. Van Cutsem E. *Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-*

- line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. 2007 ASCO Annual Meeting. Abstract-No. 4000.
8. Bokemeyer C. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. 2007 ASCO Annual Meeting. Abstract-No. 4035.
  9. Ciuleanu TE. A randomized, open-label CECOG phase II study evaluating the efficacy and safety of FOLFOX6 + cetuximab versus FOLFIRI + cetuximab as first-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2008 ASCO Annual Meeting. Abstract-No. 4032.
  10. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 1803-1810.
  11. Esteller M, Gonzalez S, Rises RA, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 299-304.
  12. Bazan V, Migliavacca M, Zanna I, et al. Specific codon 13 K-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 K-ras mutations are associated with mucinous histotype. *Ann Oncol*, 2002; 13: 1438-1446.
  13. Lievre A, Bachelot JB, Le Corre D, et al. K-RAS mutation status is predictive of response of cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*, 2005; 66: 3992-3995.
  14. Di Fiore F, Bianchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of K-RAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer*, 2007; 96: 1166-1169.
  15. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2008; 26(35): 5705-12.
  16. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*, 2002; 418(6901): 934.
  17. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of K-RAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2008; 26(25): 4217-9.
  18. Nagasaka T, Sasamoto H, Notohara K, et al. Colorectal cancer with mutation in BRAF, K-RAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation. *J Clin Oncol*, 2004; 22(22): 4584-94.
  19. Calistri D, Rengucci C, Seymour I, et al. Mutation analysis of p53, K-ras, and BRAF genes in colorectal cancer progression. *J Cell Physiol*, 2005; 204(2): 484-8.
  20. Yuen ST, Davies H, Chan TL, et al. Similarity of the phenotypic patterns associated with BRAF and K-RAS mutations in colorectal neoplasia. *Cancer Res*, 2002; 62(22): 6451-5.
  21. Van Cutsem E, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. 2007 ASCO Annual Meeting. Abstract-No. 4000.
  22. Bokemeyer C, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. 2007 ASCO Annual Meeting. Abstract-No. 4035.
  23. Van Cutsem E, et al. K-RAS status and efficacy in the 1st line treatment of pts with mCRC treated with FOLFIRI with or without Cetuximab: the CRYSTAL experience. 2008 ASCO Annual Meeting. Abstract-No. 2.
  24. Bokemeyer C, et al. K-RAS status and efficacy in the 1st line treatment of pts with mCRC treated with FOLFOX with or without Cetuximab: the OPUS experience. 2008 ASCO Annual Meeting. Abstract-No. 4000.
  25. Andreyev HJ et al., Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer*. 2001 Sep 1; 85(5): 692-6.
  26. Frattini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 15; 10(12 Pt 1): 4015-21.
  27. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res*. 2007 Mar 15; 67(6): 2643-8.
  28. Van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, et al. K-RAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch*. 2008 Nov; 453(5): 417-31.

### Nuove combinazioni di farmaci contro la malaria

La somministrazione combinata di pironaridina e artesunato è risultata efficace per il trattamento della malaria non complicata provocata dal parassita *Plasmodium falciparum* in uno studio di fase 3 condotto su 1271 pazienti dai 3 ai 60 anni in Asia (81,3%) o in Africa (18,7%). I pazienti, con diagnosi confermata al microscopio, sono stati sottoposti a randomizzazione e parte sono stati trattati con una combinazione di 180 mg di pironaridina e 60 mg di artesunato, mentre i rimanenti hanno ricevuto 250 mg di meflochina con 100 mg di artesunato. I dosaggi effettivi per ogni individuo sono stati calcolati sulla base del peso corporeo e somministrati una volta al giorno per tre giorni consecutivi. La combinazione pironaridina-artesunato si è dimostrata non inferiore alla meflochina-artesunato nell'induzione di una risposta clinica e parassitologica al giorno 28. Nell'analisi sulla popolazione intention-to-treat, l'efficacia al giorno 42 è stata molto simile: rispettivamente dell'83,1% e dell'83,9%. In un gruppo di pazienti cambogiani, tempi maggiori di clearance dei parassiti sono stati, secondo gli autori, la probabile conseguenza di una resistenza in vivo all'artemisinina. Riguardo agli effetti avversi: nei pazienti che hanno ricevuto pironaridina e artesunato sono state osservate concentrazioni elevate di alanina aminotransferasi, mentre due dei pazienti trattati con meflochina e artesunato sono andati incontro a convulsioni. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1298-309

## TRATTAMENTO CON ONDE ACUSTICHE IN MEDICINA ESTETICA

L'ultimo ritrovato in Medicina Estetica per eliminare cellulite e grasso localizzato è rappresentato da un nuovo macchinario che genera **Onde Acustiche** (Onde d'Urto).

Questo sistema, associato alla Radiofrequenza simultanea, offrirà un risultato veramente stupendo, in quanto si assisterà ad un rassodamento della pelle con un rimodellamento e tonificazione in seguito alla distruzione delle cellule grasse (adipociti).

Le Onde Acustiche sono utilizzate in medicina da tanto tempo nel campo della calcolosi renale per distruggere i calcoli, a livello osteo-articolare per i processi fibrotici dei tendini, le calcificazioni ossee per i processi infiammatori delle articolazioni e dei tendini, in quanto liberano mediatori chimici anti-infiammatori e anti-dolorifici.

In Estetica le Onde Acustiche hanno l'effetto di ridurre il grasso localizzato a livello dell'addome, braccia, cosce, gambe, mento, dorso e glutei, e di migliorare gli inestetismi della cellulite in tutte le zone dove è presente la pelle a buccia d'arancia, avendo un effetto rimodellante e rassodante.

Sempre le onde Acustiche aumentano l'elasticità della pelle e la circolazione locale sanguigna.

Per ottenere ottimi risultati si possono eseguire da 4 a 8 sedute una volta a settimana, non occorre utilizzare degli aghi, quindi non è invasivo, ha la durata di venti minuti per ogni segmento da trattare ed è privo di effetti collaterali. Il paziente non sente il benché minimo dolore o fastidio e passa il periodo del trattamento in completo ed assoluto rilassamento. Prima di iniziare il trattamento verrà eseguita una scrupolosa visita medica per escludere problemi importanti di salute che potrebbero precludere il trattamento. Il miglioramento clinico è visibile già dalla seconda seduta ed anche alla fine delle ultime sedute continuerà ad agire nel tempo.



### Venus SISTEMA MODULARE

RADIOFREQUENZA

+

CAVITAZIONE

+

ONDA ACUSTICA

+

LUCE PULSATA

*Attenua le rughe, restituisce il tono muscolare, effetto lifting sicuro!*

*Rassoda, scolpisce, dimagrisce, combatte la cellulite!*

*Modella, ridefinisce il contorno, tonifica, riduce i centimetri!*

*Epila senza dolore, elimina le macchie, ringiovanisce la pelle!*

*in Sinergia....*

**Dr. Stefan Dima**

www.medestetica@usi.it  
Tel 06 328681  
Cell 337 738696



www.wavemed.it

info@wavemed.it

06 97652423

# Effetto prognostico della somministrazione di statine ad alte dosi nei pazienti con sindrome coronarica acuta STEMI

*Elisa Rauseo, Vincenzo Paravati, Carlo Gaudio*

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche e Geriatriche. Policlinico Umberto I. Università "Sapienza" Roma.



## Sommario

L'assunzione di statine ad alte dosi, già a partire dalle 24 ore da un evento coronarico acuto, si è dimostrata incidere positivamente sulla prognosi dei soggetti ad alto rischio, soprattutto nel follow-up a lungo termine. Il nostro studio prospettico condotto su un campione di 52 pazienti con STEMI (ST *electrocardiographic segment* Elevation Myocardial Infarction) ha voluto confrontare l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori MACE (MACE - Major Adverse Cardiac Events) e la riduzione del marker pro-infiammatorio (PCR) e del colesterolo LDL in due popolazioni a confronto: statine ad alte dosi vs statine a basse dosi. Si è osservata una riduzione delle LDL e della PCR, maggiore nel gruppo trattato con statine ad alto dosaggio e una incidenza di MACE nel solo gruppo trattato con statine a basso dosaggio. Questo studio ha confermato che la persistenza, dopo uno STEMI, di uno stato infiammatorio a livello della placca aterosclerotica è associata a pazienti con maggiore vulnerabilità. In questo tipo di pazienti la terapia con statine ad alto dosaggio può dare un beneficio maggiore, riducendo oltre che il colesterolo LDL anche lo stato infiammatorio e, conseguentemente, gli eventi clinici cardiovascolari. I livelli di PCR correlano con lo stato pro-infiammatorio, rappresentando un valido marker prognostico utile per identificare le categorie da trattare con terapia più aggressiva.

*Parole chiave:* SCA; LDL; PCR; Statine ad alto dosaggio.

## Introduzione

Lo studio MIRACL<sup>[1]</sup> è stato il primo grande trial che ha dimostrato come la somministrazione di una statina potente ad alte dosi entro 24-96 ore dall'evento, sia in grado di ridurre in maniera significativa eventi come morte, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco non fatale e ischemia miocardica ricorrente che richiede ospedalizzazione (MACE) con un follow-up a 4 mesi. Anche lo studio A to Z<sup>[2]</sup> e il PROVE-IT TIMI 22<sup>[3]</sup> hanno dimostrato una significativa riduzione delle LDL e dei MACE nel gruppo in trattamento con statine ad alte dosi. Molti studi, inoltre, hanno confermato il ruolo della PCR come target terapeutico, riscontrando una riduzione dell'endpoint primario (MACE) nei soggetti che raggiungono valori di PCR minori rispetto ai soggetti che non raggiungono questo valore. Sono importanti due studi al riguardo: lo studio JUPITER<sup>[4]</sup> e il PROVE-IT<sup>[5]</sup>. Il nostro studio si colloca all'interno di questo ampio dibattito e si propone di valutare l'effetto prognostico della somministrazione di statine ad alte dosi in una popolazione di pazienti che hanno avuto un evento coronarico acuto STEMI, confrontandola con un approccio meno intensivo, in fase di follow-up.

## Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio prospettico su 52 pazienti, selezionati secondo gli stessi criteri di inclusione adottati in letteratura: 1) Diagnosi di Sindrome Coronarica Acuta STEMI; 2) Trattamento con atorvastatina; 3) Nessun trattamento con statine precedente all'evento acuto. Il campione è stato successivamente diviso in due gruppi di pazienti a seconda della terapia statinica ricevuta:

GRUPPO A: pazienti in trattamento con atorvastatina 80 mg;

GRUPPO B: pazienti in trattamento con atorvastatina 10 mg.

I due gruppi erano omogenei per fattori di rischio cardiovascolare, età media e sesso. Durante il ricovero sono stati quotidianamente dosati i markers infiammatori, in particolare la Proteina C Reattiva (PCR). È stato valutato, inoltre, l'assetto lipidico: colesterolemia totale, LDL, HDL e trigliceridemia. Tali parametri sono stati rivalutati durante il follow up a distanza di 6 mesi dall'evento coronarico acuto. I dati relativi a ciascun gruppo di studio sono stati, poi, messi a confronto.

Come *endpoint primario* si è valutata l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori dopo l'evento coronarico acuto (MACE) nelle due popolazioni a confronto. Come *endpoint secondario* si è valutata la riduzione in percentuale del marker pro-infiammatorio PCR e della colesterolemia LDL nelle due popolazioni a confronto.

## Risultati

Nel follow-up a 6 mesi dall'evento acuto nel gruppo A (26 pazienti in trattamento con atorvastatina 80 mg) non si è verificato alcun evento cardiovascolare maggiore (MACE). Si è osservata una riduzione in media della PCR del 15% rispetto al valore basale, misurata cioè al momento della dimissione. Il colesterolo LDL ha subito una riduzione in media del 14%.

Nel gruppo B (26 pazienti in trattamento con atorvastatina 10 mg) si sono verificati 5 eventi cardiovascolari maggiori, con una incidenza pari al 20%. Si è osservata una riduzione in media del 6% di PCR e del 9% del valore di LDL, rispetto al loro valore basale.

Dal confronto dei dati relativi alle due popolazioni, si è osservata una maggiore riduzione della colesterolemia LDL, pari al 5%, nel gruppo trattato con statine ad alto dosaggio, rispetto al gruppo che ha ricevuto un trattamento a basso dosaggio. Nel gruppo A, inoltre, si è avuta una riduzione maggiore, pari al 9%, della PCR, marker pro-infiammatorio, rispetto al gruppo B.

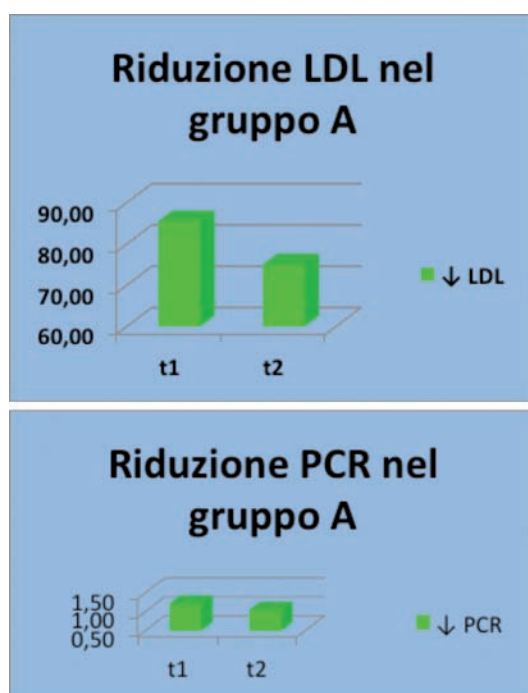


Fig. 1 - Gruppo A: Valore assoluto di LDL e PCR al t1 (durante l'evento acuto) e al t2 (follow-up).

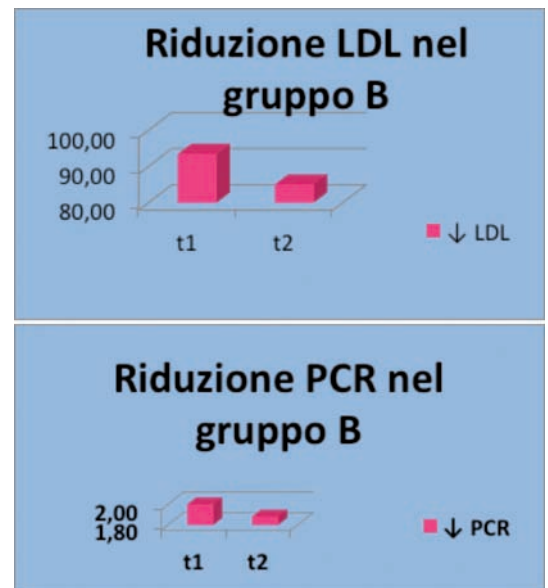


Fig. 2 - Gruppo B: Valore assoluto di LDL e PCR al t1 (durante l'evento acuto) e al t2 (follow-up).

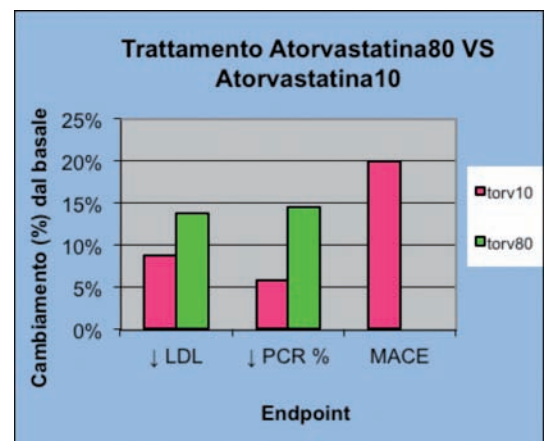


Fig. 3 - Confronto tra riduzione di LDL, PCR e incidenza di MACE tra i due gruppi.

## Discussione

Si è riscontrata una riduzione maggiore della colesterolemia LDL nel gruppo trattato con statine ad alte dosi rispetto al gruppo che ha ricevuto un trattamento più blando. Dosi maggiori di statine sembrano, quindi, correlare, come confermato dalla letteratura, con un più ottimale profilo lipidico. Il gruppo trattato con un regime più intensivo di statine presenta anche un miglior controllo dello stato pro-infiammatorio, come dimostrato dalla maggiore riduzione del marker PCR. Gli eventi cardiovascolari maggiori si sono avuti soltanto nel gruppo trattato con un regime a basse dosi, tra i pazienti in cui la terapia ha sortito minori effetti in termini di riduzione di PCR. Il livello della PCR (marker pro-infiammatorio) sembra essere un

## Effetto prognostico della somministrazione di statine ad alte dosi nei pazienti con STEMI

marker prognostico di MACE. Infatti livelli più elevati di PCR identificano soggetti con uno stato pro-infiammatorio maggiore. Ed è a questa categoria di pazienti che andrebbe rivolto un trattamento intensivo con statine<sup>[6,7]</sup>. È consigliabile, pertanto, monitorare tale parametro sierico durante la degenza, in modo da identificare i soggetti a maggiore rischio, che possano beneficiare maggiormente di una terapia più aggressiva. È altresì utile rivalutare tale marker anche durante i successivi controlli ambulatoriali (follow-up) al fine di monitorizzare l'efficacia della terapia in termini di effetto antiinfiammatorio. La giusta modulazione dello stato infiammatorio a livello della placca, ottenuta con alte dosi di statine, può consentire, quindi, una più efficace prevenzione secondaria in pazienti STEMI.

### Bibliografia

1. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the MIRACL Study Investigators. *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial.* JAMA 2001; 285: 1711-8.
2. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. *Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial.* Jama 2004; 292: 1307-16.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the PROVE-IT TIMI 22 Investigators. *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome.* N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
4. Ridker PM, for the JUPITER Study Group. *Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Rationale and design of the JUPITER Trial.* Circulation 2003; 108: 2292-7.
5. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. *Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality.* Am J Cardiol 2005; 96: 611-6.
6. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. *Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials.* JAMA 2006; 295: 2046-56.
7. Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). *Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival.* JAMA 2001; 285: 430-6.

Autore referente:

Dott.ssa Elisa Rauseo

e-mail: elisarauseo@yahoo.it

### Scoperta proteina causa del colesterolo alto

Un team di scienziati canadesi ha scoperto che una proteina, chiamata resistina e secreta dal tessuto grasso, è la causa del colesterolo alto. In pratica, la proteina nel mirino provoca alti livelli di colesterolo 'cattivo' (Ldl), aumentando i rischi di cardiopatie. La ricerca è stata presentata al Canadian Cardiovascular Congress 2012 dal team di Shirya Rashid della McMaster University.

I ricercatori hanno anche scoperto che la resistina ha un impatto negativo sugli effetti delle statine, medicinali anti-colesterolo usati nel trattamento e nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. I ricercatori notano che il 40% circa delle persone che prendono le statine non vedono abbassarsi i livelli di Ldl. "La maggiore implicazione dei nostri studi è che i livelli di resistina possono essere la causa dell'incapacità di questi farmaci di abbassare il colesterolo "cattivo", spiega Rashid. Secondo la studiosa questa scoperta potrebbe aprire la strada a una nuova rivoluzionaria terapia, in grado di 'bersagliare' e contrastare gli effetti della resistina, aumentando l'efficacia delle statine. (*Adnkronos Salute*)

### Gli esperti, contro obesità non solo diete ma sonno adeguato

Per perdere peso non bastano solo i sacrifici a tavola e gli sforzi in palestra o al parco. Secondo ricercatori canadesi, senza la giusta attenzione anche al riposo notturno è più difficile perdere peso. L'editoriale, pubblicato sulla rivista 'Canadian Medical Association Journal', sostiene che la mancanza di sonno aumenta lo stimolo a consumare una maggiore quantità di cibo e mette in serio pericolo l'equilibrio ormonale alla base dell'appetito. Con conseguenze negative su chi ha scelto di mettersi a dieta. Per questo il 'Canadian Obesity Network' ha deciso di includere il miglioramento del riposo notturno tra le strategie per la lotta all'obesità da parte dei medici. "Per buttare giù i chili di troppo non basta solo mangiare meno o muoversi di più - avvertono gli scienziati dell'Eastern Ontario Research Institute (Ottawa) e della Laval University (Québec), autori di una ricerca pubblicata recentemente sul tema - è importante anche non trascurare il sonno. Una maggiore attenzione al riposo notturno - sottolineano - dovrebbe essere uno dei consigli inclusi dai nutrizionisti quando elaborano regimi alimentari per perdere peso, mentre tradizionalmente ci si concentra su cosa i pazienti obesi non devono mangiare e sull'incremento dell'attività fisica". (*Adnkronos Salute*)



## Blood Runner 2012 undici anni da record



Il 16 Settembre 2012 si è conclusa con un meritato successo l'undicesima edizione della Blood Runner, il consueto appuntamento podistico del Gianicolo che ha portato al traguardo di Piazza Garibaldi ben 1352 atleti tesserati della corsa di 8 km che sommati ai tanti joggers della prova non competitiva ed ai più piccoli impegnati nella classica "corsa delle goccioline" ha raggiunto ampiamente la quota dei 1500 partecipanti con un incremento di oltre il 20% rispetto alla precedente edizione.

Un traguardo veramente

importante per il gruppo organizzativo che da tanti anni ormai si produce in uno sforzo continuo per consentire la crescita di una manifestazione che si prefigge soprattutto di incentivare la raccolta del sangue a Roma e nella regione Lazio che purtroppo si fa sempre più critica.

Un sentito ringraziamento deve essere quindi indirizzato a tutti i collaboratori del team LBM / C.S. Esercito ed al gruppo sanitario USI, partner storico di Blood Runner, che anche quest'anno ha consentito di offrire a tutti i partecipanti un articolo tecnico con il logo della manifestazione che sarà come sempre indossato dai runners durante allenamenti e gare della stagione sportiva.

Passando alla cronaca sportiva registriamo, come da pronostico, il dominio assoluto dei primi tre atleti del G.S. Esercito: Manuel Cominotto, Martin e Bernard De Matteis che quest'anno hanno voluto interpretare al meglio lo spirito

della gara tagliando il traguardo mano nella mano con il medesimo crono di 24'56" (tempo tra l'altro di tutto rispetto sul tracciato impegnativo di Villa Pamphili).

Più agguerrite invece le donne; dietro la vincitrice Veronica Inglese del C.S. Esercito che ha concluso la prova in 28'49" si sono classificate: l'ottima Elisa Cesari e poi Annalisa Gabriele atleta di spicco del folto gruppo degli Amatori Villa Pamphili. Nella classifica di società sono ancora i Bancari Romani, Podistica Solidarietà, il team LBM e appunto gli atleti di casa del Villa Pamphili a fare i grandi numeri in termini di partecipazione.

Infine il Trofeo USI, la classifica speciale riservata ai donatori di sangue, premia i primi venti uomini e le prime dieci donne, ed è forse la più significativa per gli obiettivi sociali della manifestazione.

Il trofeo è andato a Roberto Naranzi seguito da Michele Taddei e Mauro D'Acuti tra gli uomini e Cristina Cianfrani con Else Van De Water e Alessandra Celletti tra le donne. Il dato più importante rimane la quota raggiunta di 250 atleti emo-donatori che hanno concluso la prova, conferma della crescente sensibilizzazione degli atleti per il problema della raccolta del sangue.

Crediamo superfluo ricordare l'importanza dell'associazione Blood Runner che non ha come scopo la raccolta di fondi, ma soprattutto la crescita della cultura della donazione, ricordando a tutti che, oltre ad aiutare chi è in difficoltà, il donatore può beneficiare di un controllo sanitario periodico e gratuito che consente sempre di praticare lo sport con un maggiore livello di sicurezza e tranquillità.





# Patologia otorinolaringoiatrica ed abuso di sostanze: la cocaina

*Ermanno Francesco Antonio Bellizzi<sup>1</sup>, Cataldo Marsico<sup>2</sup>, Antonella Corbisiero<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Consulente Otorinolaringoiatria USI

<sup>2</sup>Dirigente Medico Otorinolaringoiatria Responsabile Servizio di Audiologia Ospedale S. Eugenio - Roma

<sup>3</sup>Dirigente Medico Psicologa-Clinica U.O.C. Dipendenze A.S.L. RME

La cocaina è un prodotto naturale estratto dalle foglie dell'*Erythroxylum coca* (coca boliviana) e dell'*Erythroxylum truxillense* (coca peruviana) che vengono coltivate, da millenni, in America centro-meridionale, ma che ora sono state impiantate anche in Africa ed in Asia.(Fig.1)

La forma più comune, la cocaina cloridrata, ha un uso limitato in medicina come anestetico locale per piccoli interventi chirurgici dell'occhio, orecchio, naso e gola. La free-base, nota principalmente come crack, è una forma di cocaina che può essere fumata. Le foglie di coca sono state utilizzate come stimolanti da alcune popolazioni indigene del Sud America fin dai tempi più antichi. Mentre l'abuso della cocaina purificata come stimolante del SNC risale invece ai primi anni del ventesimo secolo.



Fig. 1

## Preparazione e modo d'uso

La cocaina viene estratta dalla pianta facendo essiccare e poi macerare in capienti recipienti grandi quantità di foglie, ottenendo così un primo composto grezzo di colore brunoastro. Questo composto viene trattato con acido solforico diluito e successivamente con carbonato di sodio ottenendo la pasta di coca o cocaina grezza. Con un'ulteriore raffinazione, la pasta di coca viene disciolta in una miscela di etanolo e acido cloridrico ottenendo così il cloridrato di cocaina, cocaina base, che appare in forma di polvere cristallina di colore bianco, inodore, con un grado di purezza del 90-100%. (Fig. 2)



Fig. 2

Nella preparazione per lo spaccio, la cocaina viene addizionata con sostanze diverse: anestetici locali (lidocaina, procaina), carboidrati e zuccheri (lattosio, saccarosio, glucosio, mannitolo), acido bórico e bicarbonato. Mediamente nella cocaina "da strada" il principio attivo è circa il 25%.

La cocaina cloridrata, altamente idrosolubile, viene solitamente assunta per via respiratoria, nasale, orale e parenterale.

La free-base viene preparata miscelando e riscaldando la cocaina cloridrata con soluzioni di ammoniaca o bicarbonato di sodio.

Il tipo di cocaina free-base più frequentemente usato è il crack, che si presenta sotto forma di piccoli aggregati, "panetti", di colore crema biancastro che possono essere frammentati in cristalli. (Fig. 3)

Il crack, può essere fumato, perché più resistente alla temperatura della forma cloridrata, in vario modo, in sigarette, mescolandolo con tabacco e/o hashish, oppure utilizzando apposite pipe di vetro; nell'ardere produce un caratteristico sfrigolio da cui deriva il nome crack.



Fig. 3

### Farmacologia

Chimicamente la cocaina è l'estere metilico della benzoilecgonina ( Fig. 4).

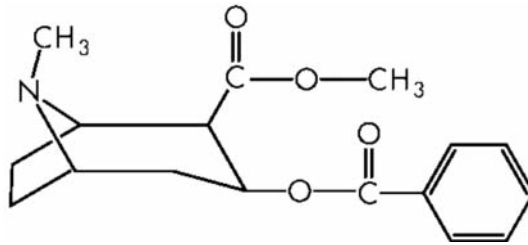


Fig. 4

Per via nasale (snorting o sniffing) gli effetti compaiono entro 30-120 sec, raggiungono il massimo entro 15-30 minuti e perdurano per circa 1-2 ore.

L'assunzione per via endovenosa consente un effetto immediato e i massimi assorbimento e biodisponibilità, per cui viene sempre più utilizzata, specialmente quando la cocaina è associata all'eroina ( speed-ball). Quando viene fumato, il crack produce i suoi effetti molto rapidamente, in meno di dieci secondi, ma con bassa biodisponibilità (50%) per cui è necessario assumerne grosse quantità.

La cocaina viene metabolizzata a livello epatico dalle colinesterasi in metilecgonina e benzoilecgonina ed escreta nelle urine; passa facilmente la barriera ematoencefalica, la placenta e viene escreta con il latte materno. La cocaina blocca i neurotrasportatori deputati al re-uptake della dopamina e della noradrenalina, aumentandone la concentrazione nello spazio inter-sinaptico con aumento della loro azione sui terminali post sinaptici. La sua azione sul sistema della "ricompensa" (midollo allungato, ponte e corteccia frontale) spiega gli effetti euforizzanti e di iper-attivazione, e la facilità nell'indurre i fenomeni delle tolleranza e dipendenza. Terminati gli effetti della cocaina si ha un forte calo dell'attività dopaminergica e quindi gli effetti euforizzanti sono rapidamente seguiti da una fase depressiva (crash), responsabile del fenomeno delle binges (abbuffate) in cui il cocainomane continua ad assumere continuamente per 2-3 giorni la sostanza in grandi quantità con alto rischio di overdose.

La sua attività noradrenergica con effetto simpaticomimetico provoca effetti somatici quali vasocostrizione, tachicardia, ipertermia, midriasi e iperglicemia.

La cocaina, inoltre, inibisce il flusso intracellulare degli ioni  $\text{Na}^+$  alterando la permeabilità delle membrane cellulari e questo spiega le sue proprietà anestetiche.

### Effetti psicologici a breve termine

- Elevazione del tono dell'umore con sensazione di intenso benessere.
- Loquacità, disinibizione e sensazione di aumento dell'attività mentale e dell'attenzione.
- Riduzione delle sensazioni di fatica e di dolore e possibile aumento del desiderio sessuale.

- Diminuzione del senso di pericolo e del senso critico con alto rischio di incidenti stradali.
- In caso di dosi eccessive (overdose) o ipersensibilità soggettiva, agitazione ed instabilità emotiva con ideazione delirante (possibili paranoie) ed alterazioni della percezione con possibili allucinazioni visive o tattili.
- Insonnia ed anoressia.

### Effetti somatici a breve termine

- Vasocostrizione generalizzata con tachicardia, ipertensione, iperventilazione.
- Cefalea, nausea, tremori e contratture muscolari.
- Stitichezza e ritenzione urinaria.
- Iperglicemia, midriasi, sudorazione e secchezza delle fauci.
- Possibili aritmie e ischemia cardiaca, con possibile infarti da aumentato consumo di ossigeno e ridotta perfusione, edema polmonare, collasso cardiocircolatorio.

### Effetti psicologici a lungo termine

- Disturbi d'ansia, aggressività, perdita del controllo dell'emozione e degli impulsi.
- Alterazioni del tono dell'umore sino all'insorgenza di disturbi bipolari, sindromi depressive e altri disturbi di tipo psicotico.

### Effetti somatici a lungo termine

- Malnutrizione con perdita del peso.
- Iperemia nasale, epistassi, rinite cronica.
- Riduzione dell'udito e dell'olfatto fino all'anosmia.
- Necrosi con perforazione del setto nasale.
- Tracheo-bronchiti croniche con frequenti riacutizzazioni.
- Cardiopatie ischemiche e cardiomiopatie.
- Insufficienza renale cronica.
- Nelle donne oligomenorrea ed amenorrea.
- Negli uomini perdita del desiderio sessuale ed impotenza.

### Cocaina e gravidanza

- Nella madre la cocaina produce vasocostrizione ed ipertensione, con possibilità di distacco di placenta ed emorragie, ed aumento incidenza di parto pretermine.
- Nel bambino possiamo avere un ritardo di crescita intrauterina, basso peso alla nascita e possibili alterazioni dello sviluppo encefalico con microcefalia e deficit neurologici.

### Patologie otorinolaringoiatriche ed abuso di cocaina

I danni nasali della cocaina sono stati per anni l'unica complicazione descritta per uso di droghe negli orga-

ni di pertinenza otorinolaringoiatrica e, a tutt'oggi, la perforazione del setto nasale resta la complicazione più osservata nei consumatori di cocaina, anche se la letteratura comincia a descrivere dei casi di lesioni anche a carico dell'apparato uditivo e della laringe.

### **Danni auricolari da uso di cocaina**

La più recente letteratura si è interessata in particolare a tre possibili patologie dell'apparato uditivo legate all'assunzione di cocaina: 1) la possibile azione lesiva tossica, esplicitata dall'esposizione prenatale, sull'apparato uditivo; 2) l'insorgenza di ipoacusie improvvise dopo assunzione di cocaina spesso associata ad eroina (speedball) ed infine 3) la recente epidemia di lesioni necrotiche cutanee anche a carico del padiglione auricolare manifestatasi negli U.S.A a causa del taglio della cocaina con un farmaco utilizzato in veterinaria: il levamisolo.

La possibile azione tossica dell'esposizione prenatale alla cocaina è stata riportata da uno studio di Tan Laxa M.A. et al. (2004) che hanno esaminato le risposte ABR del tronco cerebrale di alcuni neonati con esposizione prenatale alla cocaina, accertata ricercando tracce della sostanza nel meconio. Tra i 58 neonati studiati, 21 (35,6%) erano risultati positivi, con l'analisi del meconio, all'esposizione della cocaina: in questi l'esame ABR ha dimostrato un significativo prolungamento delle latenze assolute in entrambe le orecchie rispetto ai neonati non esposti. Ciò sta ad indicare una compromissione del sistema uditivo, in particolare delle strutture cocleari, a causa dell'esposizione gestazionale alla cocaina, ipotesi che però necessita di ulteriori verifiche. Negli ultimi anni sono stati segnalati casi di ipoacusia improvvisa dopo assunzione di cocaina da sola o con eroina. Nel 2005 Nicoucar K. et al. segnalavano il caso di un paziente affetto da un deficit cocleo vestibolare con ipoacusia improvvisa e vertigini dopo il consumo di cocaina, la cui RM mostrava lesioni compatibili con un'emorragia intra-labirintica. Stenner M. et al. (2005) hanno descritto il caso di un uomo di 26 anni con una perdita improvvisa dell'udito di grave entità dopo iniezione endovenosa di cocaina, con un audiogramma al ricovero che mostrava un deficit percettivo bilaterale simmetrico sugli 80 dB a 4 kHz, regredito dopo terapia con prednisolone e pentossifillina. Anche Fowler CG. et al. (2008) hanno riportato un caso di ipoacusia bilaterale neurosensoriale di entità moderata interessante tutte le frequenze, associata ad un episodio di speedballing (assunzione contemporanea di cocaina ed eroina) manifestatosi in un uomo di 40 anni con una storia di 20 anni di abuso di sostanze. Recentemente Schweitzer VG. et al. (2011) hanno riportato il caso di un ragazzo di 18 anni che dopo poliabuso di sostanze (eroina, benzodiazepine, alcool e crack) ha manifestato una ipoacusia improvvisa neurosensoriale bilaterale di entità medio-grave, regredita dopo terapia con alti dosi di prednisone e pentossifillina, pur relictando un deficit ipoacusico neurosensoriale sulle alte frequenze. In questo lavoro gli Autori si soffermano, inoltre, sulla pericolosità dell'uso "ricreazionale" delle droghe nei

fine settimana o per "sballo" anche sull'apparato uditivo e sulla sua possibile eziopatogenesi: ototossicità (forse anche favorita da carenze enzimatiche su base genetica), alterazioni vascolari (spasmo/ischemia), encefalopatia, emorragia acuta intralabirintica. Infine, c'è da segnalare una recente sindrome di vasculite cutanea indotta da uso di cocaina tagliata con levamisolo causante gravi lesioni cutanee anche a carico dei padiglioni auricolari. Infatti, il levamisolo è un farmaco antielmintico con proprietà immunomodulatrici che induce la formazione di anticorpi citoplasmatici antineutrofili, antifosfolipidi ed anti-fattori della coagulazione, che provocano una grave vasculite immuno-mediata.

Diverse sono le segnalazioni di questa grave sindrome negli ultimi due-tre anni negli Stati Uniti.

Bradford M. et al. nel 2010 hanno osservato un caso di necrosi bilaterale dei lobi delle orecchie e delle guance in un consumatore di cocaina contaminata con il levamisolo. Poon SH. et al. (2011) hanno descritto i casi di quattro pazienti, consumatori abituali di cocaina tagliata con levamisolo, che presentavano clinicamente una grave porpora generalizzata con necrosi cutanee anche a livello dei padiglioni auricolari, altralgie, ed alterazioni ematologiche: trombocitopenia, leucopenia ed anticorpi citoplasmatici antineutrofili. Ed infine De la Hera H.O. et al. (2011) hanno descritto un caso di un paziente di 40 anni, con una storia di consumo di cocaina con aggiunta di levamisolo nei week-end, che presentava lesioni necrotiche bilaterali nelle orecchie che erano insorte 3 giorni dopo l'ultima assunzione.

### **Lesioni nasali da cocaina**

La via di assunzione prevalente della cocaina è quella endonasale (sniffing) attraverso l'aspirazione della polvere. Il consumo costante di cocaina per via nasale è in grado di causare lesioni della mucosa delle cavità nasali inizialmente modeste quali: la congestione ed ipertrofia della mucosa, seguita da rinite crostosa con lesioni emorragiche e sovrapposte infezioni. Tuttavia, se l'uso della cocaina diventa continuo, il danno progressivo della mucosa si estende al pericondrio del setto nasale, ciò comporta la necrosi ischemica della cartilagine del setto e la conseguente sua perforazione; quest'ultimo fenomeno rappresenta l'evento più frequente e l'incidenza è stata stimata intorno al 4,8% nella popolazione che fa uso di cocaina. Talvolta, le lesioni indotte da cocaina comportano un'ampia distruzione delle strutture osteocartilaginee del naso, dei seni paranasali e del palato, distruggendo le strutture esterne e interne facciali. La sintomatologia nasale rispecchia l'evoluzione delle lesioni già descritta: un'iniziale ostruzione nasale, poi la comparsa di croste endonasali, l'epistassi, talvolta la cefalea, e la riduzione dell'olfatto (iposmia); nelle fasi avanzate compaiono devastanti lesioni con danni estetici e funzionali della piramide nasale (distruzione della columella, collasso della piramide nasale, perforazione del palato duro, etc.). Il danno indotto dalla cocaina riconosce una genesi multifattoriale. L'effetto vasocostrit-

re della sostanza sembra essere tuttavia il più importante elemento patogenetico. Ciò nonostante, l'effetto irritante degli adulteranti presenti nella composizione della sostanza, l'effetto traumatico indotto sulla mucosa dai cristalli ispirati ad alta velocità e anche le infezioni ricorrenti, sembrano tutti contribuire alla graduale distruzione del tessuto. Si ipotizza, inoltre, che l'apoptosi o morte cellulare programmata indotta dalla cocaina nelle cellule della mucosa nasale sia uno dei meccanismi principali nello sviluppo di lesioni distruttive.

### Cavità orale e cocaina

Gli effetti sul cavo orale nello specifico della cocaina variano a seconda della via di somministrazione. Nel caso di inalazione nasale si possono verificare, oltre a perforazioni del setto nasale, retrazioni ed ulcerazioni ischemiche del palato fino all'ulcerazione ed alla comparsa di una fistola naso-buccale. L'assunzione mediante strofinamento sulle mucose gengivali porta, oltre alla comparsa di dolore acuto, a gravi infiammazioni gengivali, ulcerazioni delle mucose, imponenti retrazioni gengivali ed erosioni dentali. È stata descritta inoltre la comparsa di lesioni bianche a livello della gengiva vestibolare. Il crack, che viene assunto attraverso il fumo, provoca la comparsa di vescicole, ulcere e ragadi a livello delle labbra e delle mucose orali.

### Laringe e Cocaina

A livello laringeo le lesioni osservate nell'uso di cocaina riguardano l'assunzione, per fumo, di cocaina base o crack, e sono rappresentate da edemi acuti ed ustioni laringee localizzati in particolare nella regione sopraglottica. Diverse sono le segnalazioni su questa relazione patogenetica.

Snyderman C. et al. (1991) riportavano i casi di due pazienti con ustioni laringee da assunzione di cocaina base documentate da imaging di risonanza magnetica di due pazienti.

Savitt DL, Colagiovanni S. (1991) descrivevano un caso di epiglottidite sempre da fumo di crack.

Silverman RS. et al. (1995) riferivano di una donna di 45 anni utilizzatrice di crack presentatasi al Dipartimento di Emergenza con grave dispnea, disfagia, forte dolore faringeo. Essendosi accentuata la dispnea con comparsa di stridore, veniva decisa l'intubazione della paziente. La broncoscopia eseguita in precedenza aveva evidenziato un edema marcato delle aritenoidi, dello spazio interaritenoidico, dell'epiglottide, delle corde vocali vere e false.

Osborne R. et al. (2003) descrivono due casi di una sopraglottidite da ustione dopo assunzione di crack tra i nove pazienti da loro osservati dal 1992 al 2001.

Infine, Haddad F. et al. (2006) descrivono un caso di edema sopraglottico, senza i sintomi di sofferenza acuta della laringe, riscontrato occasionalmente in un paziente consumatore di crack-cocaina durante la valutazione per l'anestesia generale prima di un intervento chirurgico per cancro del polmone. Alla fibrolaringoscopia pre-operatoria è stato notato un edema

sopraglottico interessante l'epiglottide, le pliche ariepiglottiche, le aritenoidi e le corde vocali false. Gli Autori, inoltre, nella stessa pubblicazione, segnalano 22 casi di ustioni da crack delle vie aeree superiori, che si sono presentate con sintomi come raucedine, disfonia, odinofagia, disfagia e dispnea con diversa gravità legata all'entità della quantità di sostanza assunta.

## Bibliografia

- Alameda F, Fontane J, Corominas JM, Lloreta J, Serrano S. *Reactive vascular lesion of nasal septum simulating angiosarcoma in a cocaine abuser*. Hum Pathol 2000; 31: 239-241.
- Armstrong M Jr, Richmond V, Shikani AH. *Nasal septal necrosis mimicking Wegener's granulomatosis in cocaine abuser*. Ear Nose Throat J 1996; 75: 623-626.
- Caravaca A, Casas F, Mochon A, De Luna A, San Martin A, Ruiz A. *Necrosis centrofacial secundaria a abuso de cocaina*. Acta Otorrino-laringol Esp, 1999; 50: 414-416.
- Carter EL, Grossman ME. *Cocaine-induced centrofacial ulceration*. Cutis 2000; 65: 73-76.
- Deutsch HL, Millard DR. *A new cocaine abuse complex. Involvement of nose, septum, palate, and pharynx*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115: 235-237.
- Daggett RB, Haghghi P, Terkeltaub RA. *Nasal cocaine abuse causing an aggressive midline intranasal and pharyngeal destructive process mimicking midline reticulosis and limited Wegener's granulomatosis*. J Rheumatol 1990; 17: 838-840.
- Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione annuale al parlamento 2012 sull'uso di sostanze stupefacenti e sullo stato delle tossicodipendenze in Italia.
- Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Uso di cocaina e lesioni distruttive facciali: linee di indirizzo per gli specialisti otorinolaringoiatri, maggio 2011.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Evoluzione del fenomeno della droga in Europa, Relazione annuale 2011.
- Govindan R.M., Behen M.E., Helder E., Makki M.I., Chugani H.T. *Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)*. Cereb Cortex. 2010 Mar; 20(3): 561-9. E pub 2009 Jun 22.
- Graham A.W., Schultz T.K., Wilford B.B. (eds). *Principles of Addiction Medicine, 2nd Edition*. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, Inc., 1998.
- Helie F, Fournier J. *Destructive lesions of the median line secondary to cocaine abuse*. J Otolaryngol 1997; 26: 67-69.
- Kuriloff DB, Kimmelman CP. *Osteocartilaginous necrosis of the sinonasal tract following cocaine abuse*. Laryngoscope 1989; 99: 918-924.
- Lancaster J, Belloso A, Wilson CA, McCormick M. *Rare case of naso-oral fistula with extensive osteocartilaginous necrosis secondary to cocaine abuse: Review of otorhinolaryngological presentations in cocaine addicts*. J Laryngol Otol 2000; 114: 630-633.
- Lange R.A., Hillis D.A. *Cardiovascular complications of cocaine use*. N Engl J Med 2001; 345 (5): 351-58.
- Leshner, A.I., and Koob, G.F. *Drugs of abuse and the brain*. Proc Assoc Amer Physicians 1999; 111: 99-108.
- Mattson-Gates G, Jabs AD, Hugo NE. *Perforation of the hard palate associated with cocaine abuse*. Ann Plast Surg 1991; 26: 466-468.

18. National Institute on Drug Abuse, Preventing Drug Abuse among Children and Adolescents, A Research-Based Guide for Parents, Educators, and Community Leaders, Second Edition, 2003.
19. Nava F. *Manuale di neurobiologia e clinica delle dipendenze*. Franco Angeli Editore, Roma 2004.
20. NIDA (National Institute on Drug Abuse), Schede informative sulle sostanze, (Alcol) Traduzione e adattamento italiano a cura del Dipartimento delle Dipendenze Regione Veneto, Direttore Responsabile dott. Giovanni Serpelloni. I fascicoli sono scaricabili in formato elettronico dall'home page del portale [www.dronet.org](http://www.dronet.org) alla voce "sostanze d'abuso", 2008.
21. Orriols R, Munoz X, Ferrer J, Huget P, Morell F. *Cocaine-induced Churg-Strauss vasculitis*. Eur Respir J 1996; 9: 175-177.
22. Osborne R, Avitia S, Zandifar H, Brown J. *Adult supraglottitis subsequent to smoking crack cocaine*. Ear Nose Throat J 2003; 82: 53-5.
23. Sastry RC, Lee D, Har-El G. *Palate perforation from cocaine abuse*. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 116: 565-566.
24. Savitt DL, Colagiovanni S. *Crack cocaine-related epiglottitis*. Ann Emerg Med 1991; 20: 322-3.
25. Sercarz JA, Strasnick B, Newman A, Dodd LG. *Midline nasal destruction in cocaine abusers*. Otolaryngol Head Neck Surg 1991, 105: 694-701.
26. Sevinsky LD, Woscoff A, Jaimovich L, Terzian A. *Nasal cocaine abuse mimicking midline granuloma*. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 286-287.
27. Serpelloni G., Bonci A., Rimondo C., *Cocaina e minori. Linee di indirizzo per le attività di prevenzione e l'identificazione precoce dell'uso di sostanze*, 2009.
28. Serpelloni G, Macchia T, Gerra G, Cocaina. *Manuale di aggiornamento tecnico scientifico*, 2006
29. Serpelloni G., Bricolo F., Gomma M., *Elementi di Neuroscienze e Dipendenze*. Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze, giugno 2010.
30. Siegel R K. *Cocaine smoking disorders: diagnosis and treatment*. Psychiatr Ann 1984; 14(10): 728-32.
31. Silverman RS, Lee-chiong TL, Sherter CB. *Stridor from edema of the arytenoids, epiglottis, and vocal cords after use of free-base cocaine*. Chest 1995; 108: 1477-8.
32. Snyderman C, Weissmann J, Tabor E, Curtin H. *Crack cocaine burns of the larynx*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 792-5.
33. Taylor A.G., Goehler L.E., Galper D.I., Innes K.E., Bourguignon C. *Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research*. Explore (NY). 2010 Jan; 6(1): 29-41.
34. Trimarchi M, Nicolai P, Lombardi D, et al. *Sinonasal osteocartilaginous necrosis in cocaine abusers: Experience in 25 patients*. Am J Rhinol, 2003; 17: 33-43.
35. Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, et al. *Cocaine induced midline destructive lesions*. Medicine, 2001; 80: 391-404.
36. Villa PD. *Midfacial complications of prolonged cocaine snorting*. J Can Dent Assoc 1999; 65: 218-223.
37. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, et al. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis*. Arthritis Rheum 2004; 50: 2954-2965.
38. [www.cedostar.it](http://www.cedostar.it), Ce. Do. S. T. Ar., Centro Documentazione, Studi, e Ricerca sul fenomeno delle dipendenze - Dipartimento delle Dipendenze Azienda U.S.L. 8 Arezzo.
39. [www.dronet.org](http://www.dronet.org), DRONet, Network nazionale sulle Dipendenze.

### Studio, soppressione geni prolunga sopravvivenza in Sla

Importante scoperta nel campo della sclerosi laterale amiotrofica (Sla), malattia neurodegenerativa fatale che colpisce circa 86 mila persone nel mondo, non lasciando scampo oltre i 3-5 anni dalla diagnosi. Una ricerca, guidata da Wim Reobberecht dell'Università di Lovanio (Belgio) e finanziata dalla Asl Therapy Alliance e da Cvs Pharmacy, evidenzia che la soppressione di EphA4, un gene coinvolto nel controllo dei terminali nervosi motori, aumenta significativamente la sopravvivenza sul modello animale. Successivamente - come si legge su 'Nature Medicine' - ricercatori dell'Università del Massachusetts (Usa) hanno documentato che rari difetti nello stesso gene fanno vivere più a lungo pazienti umani con Sla, dove il Pfn1, un altro gene con la stessa funzione di EphA4, è stato identificato come 'modulatore della sopravvivenza' in questi malati. Insieme, questi risultati sottolineano potenziali nuovi target per trattamenti contro la Sla. (*Adnkronos Salute*)

# I NUOVI SISTEMI NON INVASIVI PER MISURARE LA FIBROSI EPATICA

Pregi, difetti, e confronto diretto con la biopsia epatica



## Dott.ssa Barbara Coco

Dirigente Medico I Livello

U.O. Epatologia

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Via Paradisa, 2 - 56124 Pisa

Tel: 050.996857

Il fatto di essere portatori del virus dell'epatite C (HCV) non è una ragione sufficiente per dover intraprendere una terapia antivirale. È infatti noto dagli studi di storia naturale che non tutti i portatori di infezione cronica da HCV presentano una malattia di fegato evolutiva. Per valutare l'entità della malattia di fegato è necessario conoscere il grado della necro-infiammazione e lo stadio delle fibrosi intraepatiche che misurano rispettivamente l'entità dell'infiammazione e dei fenomeni cicatriziali del tessuto del fegato. Tanto più importante è la necro-infiammazione e tanto maggiori sono le "cicatrici", tanto più è compromesso il fegato. Questa informazione è essenziale per distinguere la malattia epatica in lieve, moderata o grave e per valutare le più adeguate decisioni terapeutiche.

L'esame che consente di stabilire con precisione il grado di necro-infiammazione e lo stadio di fibrosi della malattia del fegato è la biopsia epatica, un esame invasivo che però non è possibile ripetere frequentemente e non può essere eseguito in tutti i pazienti. La misura del livello delle transaminasi è un indice di necro-infiammazione intraepatica e viene utilizzata come misura indiretta e non invasiva del grado di infiammazione. Negli ultimi anni, sono stati messi a punto anche alcuni strumenti non invasivi di valutazione della fibrosi.

Ma quanto sono accurati ed affidabili questi nuovi strumenti di valutazione per misurare la fibrosi epatica?

Ne parliamo con la dott.ssa **Barbara Coco**, esperta di questa specifica materia.

### **Dott.ssa Coco, può spiegare prima di tutto la differenza tra l'infezione da HCV e la malattia che può svilupparsi?**

L'infezione da HCV è diffusa nel nostro paese che purtroppo conta uno dei più elevati tassi di prevalenza in Europa. È tuttavia da rilevare che *non tutti coloro* che contraggono l'infezione sono destinati a sviluppare un'epatite cronica che evolverà in cirrosi epatica, con le sue complicanze tra cui il tumore di fegato. La percentuale di portatori cronici di HCV che svilupperà una malattia di fegato importante, tale da condizionare la qualità di vita e ridurre la sopravvivenza, è minoritaria e stimabile in circa il 20 - 30%. Il tempo di evoluzione della malattia in cirrosi varia da soggetto a soggetto ed è generalmente nell'ordine di decenni. La velocità di progressione è più rapida se sono presenti anche diabete, sovrappeso, introduzione eccessiva di bevande alcoliche o co-infezioni da parte di altri virus epatici (esempio: infezione da virus dell'epatite B, HBV). Inoltre, il mantenimento dell'infezione crea una continua stimolazione al sistema immunitario che può favorire lo sviluppo di malattie extra-epatiche, quali diversi tipi di patologie autoimmuni, reu-

matologiche e linfomi. Guarire l'epatite C eliminando definitivamente l'infezione da HCV è possibile grazie ai farmaci attualmente disponibili (Interferone e la Ribavirina) e la guarigione prima che la malattia sia evoluta in cirrosi, restituisce al paziente un fegato normale ed un'aspettativa di vita uguale a quella di un soggetto con fegato sano (a meno che non siano anche presenti altre cause di malattia epatica). La guarigione dall'epatite C e l'eliminazione dell'infezione sono utili anche nel caso in cui si sia già instaurata una cirrosi (ma il fegato mantenga ancora una buona funzionalità): si riduce in modo significativo il rischio di insufficienza epatica e di scompenso anche se non si azzeri del tutto il rischio di epatocarcinoma. L'attuale trattamento dell'epatite C, risulta efficace nel 50-95% dei casi in funzione delle diverse caratteristiche genetiche del paziente, del virus infettante e dei cofattori di malattia, ma la terapia è gravata da effetti collaterali non trascurabili e non tutti possono sostenerla. Nei prossimi anni la possibilità di successo crescerà ancora, grazie alla disponibilità di nuovi farmaci antivirali che saranno utilizzati in combinazione con interferone e ribavirina e permetteranno una migliore efficacia ed una riduzione della durata della cura.

## I nuovi sistemi non invasivi per misurare la fibrosi epatica

### Come facciamo a capire se un paziente affetto da epatite C è candidato a sviluppare una malattia epatica grave?

Il rischio di sviluppare una malattia epatica grave, e conseguentemente di incorrere nelle sue complicanze, è legata a caratteristiche del virus e del soggetto ospite. Tra le caratteristiche del virus sono da considerare: il genotipo virale e la quantità di virus circolante nel sangue. Tra le caratteristiche dell'ospite: il sesso (la malattia ha un decorso più rapido nei maschi e nelle donne in età post-menopausale); l'età al momento dell'infezione (avere acquisito il virus in età infantile associa ad una malattia più lieve); l'eterogeneità genetica (ci sono dei geni che regolano la sensibilità all'interferone); la presenza di altre cause di danno epatico (come detto sopra). La "sfida" dell'epatologo è quella di individuare i soggetti che hanno un maggior rischio di evoluzione della malattia e, quindi, di intervenire con il trattamento "solo" su questi soggetti e, possibilmente, "al momento giusto" ovvero prima che l'epatite si trasformi in cirrosi.

### Quali sono gli esami attraverso i quali il medico epatologo può valutare se un paziente è a rischio di cirrosi?

L'elemento più significativo ed indicativo dell'evoluzione della malattia di fegato è lo stadio della fibrosi, ovvero delle cicatrici, esito dell'infiammazione cronica. La fibrosi ingravescente causa nel tempo un sovvertimento completo nella struttura del fegato, la "cirrosi". Sino a qualche anno fa non esistevano esami non invasivi alternativi alla biopsia epatica per la valutazione dell'entità della fibrosi epatica. Recentemente sono state introdotte nella pratica clinica alcune metodiche non invasive che correlano con lo stadio di fibrosi, come alcune combinazioni di test sierologici (Fibro-Acti test, APRI, Acido ialuronico e altri marcatori biomorali del collagene) e l'elastometria epatica.

### Quali sono i vantaggi di una biopsia epatica?

La biopsia epatica è una tecnica invasiva che sebbene non particolarmente rischiosa (il rischio di complicanze, quali soprattutto l'emorragia, si è estremamente ridotto da quando viene eseguita sotto controllo ecografico, a meno dell'1%), non può essere ripetuta frequentemente. Essa però garantisce la precisa caratterizzazione qualitativa e quantitativa del danno epatico, consentendo anche di valutare la presenza e l'entità di cofattori di danno (per esempio la steatosi, l'accumulo di ferro o i segni di autoimmunità) che possono contribuire ad accelerare la progressione del danno e possono condizionare l'esito del trattamento.

### Può spiegare più in dettaglio?

Nel caso delle epatiti virali, l'istopatologo è chiamato ad effettuare un'analisi qualitativa e quantitativa del

danno, stadiando la fibrosi e graduando l'infiammazione. L'assenza di fibrosi o la presenza di fibrosi lieve consente generalmente di rassicurare il paziente: la sua malattia non è grave; il trattamento può non essere strettamente necessario o comunque non è urgente. Al contrario, la presenza di una fibrosi significativa pone la necessità di un intervento terapeutico. Tuttavia, non è infrequente osservare soggetti che pur avendo una fibrosi di scarsa rilevanza clinica (F0 o F1), mostrano all'esame istologico una severa attività infiammatoria e/o caratteristiche delle cellule infiammatorie che lasciano presagire una più veloce evoluzione. In tali circostanze, un intervento terapeutico può essere indicato, anche in assenza di una significativa fibrosi, per prevenire l'evoluzione in cirrosi. In presenza di più cause di danno epatico, la biopsia epatica può consentire di meglio definire ed attribuire il ruolo patogenetico a ciascuno dei diversi agenti, permettendo all'epatologo di stabilire una strategia terapeutica e le priorità di intervento. Infine, la biopsia epatica è l'unico esame in grado di caratterizzare malattie epatiche non virali, quali le malattie dei piccoli dotti biliari o la steatosi associata a danno infiammatorio (steatoepatite).

### Quali sono, invece, gli svantaggi?

Come detto, la biopsia epatica è comunque un esame invasivo e non adatta al controllo frequente delle condizioni del fegato. I limiti tecnici principali sono rappresentati dall'adeguatezza del campione biotico (le dimensioni del frustolo cilindrico non devono essere inferiori a 1,5-2 cm di lunghezza e 1.2 mm di diametro) e dalla competenza dell'istologo.

### Negli ultimi anni si è diffuso presso numerosi centri specializzati l'utilizzo del FIBROSCAN. Ci può spiegare come funziona questo strumento?

Il **FibroScan** (Fig. 1) (brevettato da un gruppo francese per saggiare la consistenza del formaggio Camembert!) è un apparecchio molto simile ad un ecografo,



Fig. 1

che attraverso una sonda, poggiata sulla parete toracica, tra gli spazi intercostali, invia al fegato delle onde elastiche. La velocità di propagazione di queste onde attraverso il tessuto epatico viene elaborata da un calcolatore, che fornisce in tempo reale una stima quantitativa dell'elasticità/rigidità del fegato. L'esame è indolore, dura circa 5-10 minuti e deve essere preceduto da una valutazione ecografica, mirata a verificare che lungo la traiettoria delle onde elastiche non vi siano dei vasi sanguigni o la colecisti, in quanto queste strutture potrebbero influenzare la specificità del segnale. L'elasticità del fegato è direttamente correlata allo stadio della fibrosi e per questa ragione lo strumento ha preso il nome di FibroScan ed è stato proposto come tecnica per la misurazione indiretta, non invasiva della fibrosi epatica.

### Quanto è affidabile questo strumento?

Sin dalle sue prime applicazioni il FibroScan si è dimostrato una metodica di semplice esecuzione, facilmente ripetibile e con minima variabilità legata all'esecutore. I primi studi con la metodica sono stati condotti su soggetti affetti da Epatite C e tutti gli utilizzatori, noi compresi, hanno dimostrato una buona correlazione tra i valori di elastometria e la fibrosi determinata con la biopsia epatica. In particolare, è stato osservato come valori di elastometria < 7 KPa possano escludere la presenza di una fibrosi significativa (cioè superiore ad F2 secondo lo score Metavir della biopsia epatica), mentre valori > 13 kPa siano indicativi di una verosimile cirrosi. Valori di FibroScan compresi tra 7 e 13 kPa generalmente si associano ad una malattia con fibrosi intermedia, tuttavia in simili condizioni l'accuratezza del test è minore. L'applicazione più diffusa di questa metodica ha inoltre portato a chiarire alcuni aspetti *cruciali* della tecnica e le relazioni dell'elasticità epatica con altre caratteristiche del fegato.

### Potrebbe chiarirci quali?

Primo tra tutti si è capito che il FibroScan, misurando l'elasticità del tessuto epatico, non fornisce solo una misura indiretta, esclusiva della fibrosi epatica, ma rivela un parametro più complesso. L'elasticità è infatti influenzata soprattutto dalle cicatrici e dalla fibrosi, ma è espressione anche del grado d'*infiammazione* presente nell'organo. Tale importante acquisizione è scaturita da una nostra iniziale osservazione su soggetti con epatite acuta (quindi senza fibrosi nel fegato, ma con spiccata infiammazione) e su soggetti con epatite cronica B lieve (fibrosi F1 all'istologia), ma con severe esacerbazioni dell'infiammazione segnalate indirettamente dall'elevazione delle transaminasi. Tali pazienti presentavano valori di FibroScan particolarmente alti durante la fase di acuzie epatitica, comparabili a quelli di un soggetto cirrotico, che tendevano poi a ridursi spontaneamente, seguendo l'andamento delle transaminasi, quando la malattia guariva (nel

caso dell'epatite acuta) o andava in remissione in caso di esacerbazione acuta in portatori cronici (la figura 2, mostra uno di questi casi).

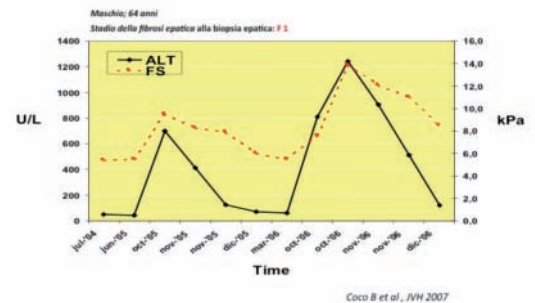


Fig. 2

Allo stesso modo, soggetti con cirrosi, sottoposti ad un trattamento antivirale efficace, a seguito della progressiva riduzione dell'attività infiammatoria epatica mostravano una progressiva e significativa riduzione dei valori di FibroScan, fino a raggiungere valori equiparabili a quelli dei soggetti sani (sebbene persistessero i segni della cirrosi all'esame istologico o ecografico). Si è poi osservato, come i livelli di elasticità misurati dal FibroScan possano variare in funzione della *causa di malattia* e ciò in considerazione della diversa distribuzione delle cicatrici epatiche nelle diverse malattie (virali, da alcol, steatosi, etc.). Tutto ciò ha delle importanti ripercussioni nella pratica clinica: *la singola determinazione dell'elasticità con il FibroScan va infatti correlata ad altre informazioni sulla malattia epatica, quali il livello di transaminasi, la causa della malattia ed ancora i trattamenti in corso o pregressi*. Dobbiamo pensare al FibroScan, come alla *tessera di un mosaico* diagnostico che insieme alle altre tessere (transaminasi, ecografia, etc.), consente all'epatologo di comporre *l'immagine* del fegato del paziente.

### Il FibroScan ha delle limitazioni/controindicazioni o può essere eseguito su tutti i pazienti?

Il FibroScan non può essere eseguito in soggetti con ascite (ma in questo caso la diagnosi di cirrosi è già clinica) e nelle donne in gravidanza. È di difficile esecuzione in soggetti con importante sovrappeso (obesi) e con spazi intercostali stretti. A tal fine sono state recentemente predisposte delle sonde particolari, per soggetti obesi e per bambini. È preferibile eseguire il test dopo un periodo di digiuno di circa 6 ore, in quanto le modificazioni del flusso sanguigno nel fegato, indotte dal pasto, possono modificare (almeno in alcuni pazienti) l'elasticità dell'organo. Un recente studio francese, condotto su una casistica di pazienti molto numerosa, ha sottolineato come, sebbene la tecnica sia di facile esecuzione, un'adeguata formazione ed esperienza dell'operatore garantiscono una migliore attendibilità del risultato.



## I nuovi sistemi non invasivi per misurare la fibrosi epatica

### Alla luce di queste considerazioni, quando e come Lei utilizza il FibroScan nella Sua pratica clinica in un soggetto con epatite?

Il FibroScan è un esame sicuramente prezioso nella gestione clinica del soggetto epatopatico. Nella fase di inquadramento diagnostico, il rilievo di valori di FibroScan < 5 kPa mi induce a tranquillizzare il paziente: verosimilmente la sua malattia non è grave; ciò nonostante è necessario completare la valutazione clinica e di laboratorio. Al contrario, il rilievo di valori > 12-13 kPa pone il sospetto clinico di un danno epatico evoluto (cirrosi) o di un episodio necro-infiammatorio recente o in corso, con rischio di evoluzione. Ciò impone l'urgenza di completare l'inquadramento diagnostico e di instaurare un trattamento, ove necessario. Nel soggetto con valori di FibroScan intermedi (tra 5 e 12 kPa) è necessario considerare l'opportunità di controlli ripetuti nel tempo e considerare l'opportunità di eseguire una biopsia epatica per una migliore caratterizzazione del danno (non potendosi escludere una tendenza all'evoluzione fibrotica in certi casi di bassi livelli di elasticità). Nella fase di monitoraggio, sia del paziente non trattato che del paziente in trattamento, le variazioni di FibroScan forniscono degli importanti elementi per misurare il rischio di progressione della malattia e il grado di risposta alla terapia.

### Oltre al Fibroscan esistono, ad oggi, altri sistemi di valutazione del danno epatico diversi dalla biopsia epatica e quanto sono affidabili?

Numerosi marcatori bioumorali, espressione della formazione del tessuto fibrotico/cicatriziale nel fegato, sono stati valutati nel corso di questi anni (citochine,

fattori di crescita, glico-proteine), ma nessuno ha trovato sinora applicazione nella pratica clinica. Più recentemente, un gruppo francese coordinato dal prof Poynard ha messo a punto un test denominato Fibro-Acti Test che, utilizzando alcuni test biochimici (bilirubina, aptoglobina ...) e mediante una loro elaborazione matematica, ha mostrato una buona accuratezza diagnostica nella determinazione della fibrosi. La diffusione di tale test è limitata dalla minore riproducibilità in differenti laboratori e dai costi. Test quali il dosaggio sierico dell'Acido ialuronico o il calcolo del rapporto AST/piastrine (APRI) sono più efficaci nella diagnosi di cirrosi, meno nella caratterizzazione delle epatiti virali.

### Questi nuovi sistemi, Fibroscan compreso, hanno ricevuto una validazione ufficiale da parte della comunità scientifica? In altre parole, un paziente può accedere a questi esami con l'esenzione del ticket?

Il FibroScan è sicuramente la metodica che ha trovato un più largo consenso nella Comunità scientifica e che trova oggi la più larga applicazione in Europa (è meno diffuso negli Stati Uniti probabilmente in relazione alla politica di marketing seguita dalla ditta produttrice, nonché all'alta prevalenza dell'obesità in quel paese). Sebbene la sua validità sia ampiamente comprovata dagli studi pubblicati in letteratura, purtroppo, ad oggi, non è stato ancora riconosciuto nei tariffari regionali. Talune amministrazioni per ovviare alla carenza normativa lo equiparano erroneamente ad un'ecografia dell'addome superiore, sovrastimandone il costo, mentre in altri casi il rimborso del test non è nemmeno previsto e il paziente è costretto a pagarlo.

### Epatocarcinoma avanzato: tivantinib opzione di seconda linea

In uno studio internazionale di fase II coordinato da medici dell'Humanitas cancer center di Rozzano (Milano), il tivantinib si propone come opzione nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma epatocellulare in fase avanzata e cirrosi epatica ben compensata. Le 107 persone arruolate sono state suddivise in modo randomizzato in due gruppi in rapporto 2:1. Nel gruppo di trattamento, il tivantinib è stato somministrato due volte al giorno con un dosaggio di 360 mg a 38 pazienti e di 240 mg agli altri 33; i restanti 36 hanno ricevuto placebo. Al momento dell'analisi, la progressione della malattia si è verificata nel 65% dei pazienti che avevano assunto il farmaco e nel 72% tra coloro che erano stati inseriti nel gruppo placebo. Il tempo medio intercorso prima della progressione della malattia è stato rispettivamente di 1,6 mesi e di 1,4 mesi. La differenza è stata più marcata tra i pazienti con tumori ad alta espressione dell'oncogene MET (2,7 e 1,4 mesi in media). Tra gli effetti avversi con gravità almeno pari al grado 3, la neutropenia è comparsa in dieci pazienti (14%); otto di loro avevano assunto il dosaggio superiore (21% di neutropenia in questo gruppo) e due il dosaggio inferiore (6%); nessun caso si è verificato nel gruppo placebo. Complessivamente la neutropenia grave ha portato a quattro decessi. L'altro effetto avverso più comune attribuibile al farmaco è stata l'anemia, che ha colpito otto pazienti (11%) e nessuno di coloro che avevano assunto placebo. Tuttavia, nell'insieme, gli effetti avversi gravi sono stati superiori nel gruppo placebo (39% contro 34%). *Lancet Oncol*, 2012 Nov 20. [Epub ahead of print]

Ogni donna considera debole e un po' sciocco un uomo quando fa per un'altra ciò che le par giusto e ragionevole che sia fatto per lei.

Alphonse Karr

# Biopsia Prostatica: ultimo step nella diagnosi del Carcinoma Prostatico

*Francesco De Paula*

Consulente urologo presso i centri USI di Novamedica, Pietralata, Santa Bonora, Rocomar e Biomedical

L'incidenza dell'Adenocarcinoma Prostatico è notevolmente aumentata negli ultimi 10-15 anni, al punto da rappresentare in Occidente la neoplasia più frequentemente diagnosticata tra i maschi. In realtà l'aumento non è dell'incidenza della malattia, ma delle diagnosi, grazie agli screening che, utilizzando il PSA, permettono un anticipo di 5-10 anni sulla comparsa dei sintomi.

La finalità di questi protocolli è, appunto, la diagnosi precoce, cioè la capacità d'identificare la neoplasia in uno stadio ancora curabile. E in effetti, nelle ultime 2 decadi, vi è stato un notevole aumento di diagnosi precoci, che ha portato alla cosiddetta "migrazione dello stadio", cioè all'aumento del numero delle neoplasie diagnosticate in una fase ancora localizzata (basso stadio) e, pertanto, curabili (dal 20-30% dell'era pre PSA all'attuale 70-80%).

Inoltre, da poco più di un anno sono a disposizione dello specialista altri 2 tests, come ulteriore ausilio per la diagnosi di questa neoplasia: il **PCA3**, che consiste nel dosaggio urinario (dopo massaggio prostatico) di un mRNA specifico per la neoplasia prostatica, e il **PHI** (Prostate Health Index) che si esegue su un dosaggio ematico di alcune sub-componenti del PSA.

L'unica indagine, però, che permette la diagnosi presoché definitiva (in caso di positività), è la **Biopsia Prostatica**. Si tratta di una procedura invasiva (anche se minimamente) che necessita di un'anestesia locale; si esegue per via perineale (preferibilmente) o transrettale, sotto controllo ecografico con una sonda transrettale. Va considerata come ultimo "step" nell'iter diagnostico, atto a escludere o confermare una neoplasia che le altre indagini, non invasive, fanno sospettare in modo concreto.

Non è perciò sufficiente il solo aumento del PSA per porre indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica. Sono sempre necessari l'esame clinico (visita con esplorazione rettale) e l'ecografia prostatica transrettale. In alcuni casi può essere necessaria anche la Risonanza Magnetica Nucleare. Non va inoltre dimenticato che i valori del PSA possono risultare innalzati in seguito ad eventi aspecifici, quali l'ecografia transrettale, una flogosi/infezione prostatica (prostatite), l'ostruzione minzionale provocata da un'ipertrofia Prostatica, e finanche la stessa visita. Infatti, la percentuale di biopsie positive nella cosiddetta "area grigia" dei valori di PSA (tra 4 e 10 ng/ml) si aggira intorno al 30%, il che dimostra come in oltre la metà dei casi non vi fosse indicazione ad eseguire la biopsia.

In alcuni casi la biopsia può essere finanche pericolosa: infatti, in caso di infezioni prostatiche misconosciute (o, peggio, non indagate) è concreto il rischio di grave sepsi locale o sistemica. È pertanto eccessivo (e

in alcuni casi rischioso) procedere direttamente con la biopsia prostatica di fronte al solo aumento del PSA, in assenza di una visita e/o di una ecografia prostatica (transrettale) sospette.

Da ultimo, non bisogna dimenticare che una biopsia negativa non esclude in modo assoluto la presenza di una neoplasia, che potrebbe essere presente in un'area non interessata dal prelievo.

Quest'aumento di diagnosi sempre più precoci e, perciò, in soggetti sempre più giovani, ci pone di fronte alla necessità di distinguere le neoplasie realmente aggressive, che richiedono una terapia tempestiva, da quelle "indolenti", a basso potenziale di malignità. Per queste ultime, un trattamento immediato e aggressivo potrebbe non essere necessario, e gli effetti collaterali (Impotenza e Incontinenza), potenzialmente associati alle terapie definitive (Radioterapia e Chirurgia Radicale), potrebbero rappresentare un rischio troppo alto per la reale gravità della malattia. In effetti, sono in questo periodo in corso numerosi protocolli, di "Sorveglianza Attiva", sviluppati per seguire e studiare le neoplasie a "basso rischio", che vengono sottoposte a trattamento solo se manifestano segni di aggressività.

La prossima frontiera però, sarà quella delle *Terapie Focali* (attualmente in fase sperimentale) in grado di trattare in modo definitivo solo la parte della Prostata affetta dalla neoplasia, preservandone la parte sana, in grado così di ridurre l'incidenza degli effetti collaterali legati alle terapie più estese (invasive).

Nei prossimi anni dovremo perciò rispondere ad alcune importanti domande:

- Come possiamo identificare i pazienti con malattia indolente, che non necessitano di un trattamento aggressivo, ma che beneficerebbero di una *Sorveglianza Attiva* o di una *Terapia Focale* ?
- Qual è la *Terapia Focale* che permette un trattamento radicale e definitivo della neoplasia, riducendo allo stesso tempo l'incidenza degli effetti collaterali ?

*Chi è il dr. Francesco de Paula*

Laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università La Sapienza in Roma, si specializza prima in Urologia e poi in Oncologia e lavora per quasi 17 anni al CTO di Roma (in seguito lavorerà anche presso il Fatebenefratelli e l'Ospedale S. Giovanni, sempre in Roma). Completa la sua formazione presso alcune tra le più prestigiose Cliniche Urologiche Europee: l'Istituto di Ricerca e Cura San Raffaele di Milano, il London Hospital Medical College (Gran Bretagna), l'Università di Mainz (Germania), l'Inselspital della Università di Berna (Svizzera), l'Ospedale Charité della Università di Berlino (Germania). Socio ordinario di numerose società scientifiche (tra le quali le Società, Italiana, Europea ed Americana, di Urologia). Fellow dello European Board of Urology, prima forma di riconoscimento a livello europeo della specializzazione in Urologia. È autore di 242 contributi scientifici, tra articoli, comunicazioni e capitoli (20) in testi scientifici.

# La prevenzione oncologica: una sfida ancora aperta

*Alessandro Lembo, Davide Conte, Annalisa Oliva, Claudia Di Bartolomeo*

Unità Operativa di Oncologia Medica -  
Casa di Cura Marco Polo - Roma



Ogni anno in Italia si registrano 360.000 nuovi casi di cancro, circa 1.000 ogni giorno, che nonostante le cure sempre più efficaci producono oltre 175.000 decessi. La distribuzione geografica "privilegia" le regioni settentrionali dove si riscontra il 30% in più di nuovi casi. Molti pazienti possono essere curati in maniera efficace con una percentuale di successo molto elevata se diagnosticati precocemente.

Le neoplasie del colon-retto sono le più frequenti (oltre 50.000 nuovi casi annui) seguite dal carcinoma mammario (46.000 nuovi casi), del polmone (38.000 nuovi casi, 25% solo nelle donne), della prostata (36.000 nuovi casi). La mortalità per cancro, con il 30% dei decessi, rappresenta attualmente la seconda causa di morte nel nostro paese superata solo dalle malattie cardiovascolari (38%).

L'indicatore più sensibile per valutare l'efficacia nel curare le malattie oncologiche è la sopravvivenza dei pazienti. Nel nostro Paese il 61% delle donne ed oltre il 52% degli uomini è vivo a cinque anni dalla diagnosi (con un vantaggio a favore dei pazienti del centro-nord). Questo risultato, enormemente migliorato negli ultimi anni, è in buona parte merito dello screening oltre che della maggiore efficacia delle cure anti-neoplastiche specifiche.

In alcune forme tumorali (carcinoma del colon-retto, del testicolo, del collo dell'utero, melanoma, linfomi di Hodgkin) l'assenza di malattia dopo 5 anni dalla diagnosi consente una sopravvivenza simile alla popolazione generale di pari età non colpita da tumore. Esistono attualmente due metodi universalmente riconosciuti per abbattere la mortalità cancro correlata:

**1. Ridurre lo sviluppo di nuovi tumori modificando le abitudini di vita e l'ambiente:** la maggior parte dei tumori causati dal fumo di sigarette, da errata alimentazione, dall'abuso di alcool, dall'obesità, dall'inattività fisica e dall'inquinamento ambientale potrebbero essere prevenuti. Altri tumori correlati ad agenti infettivi, quali il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV), il virus del papilloma umano (HPV), il virus dell'immunodeficienza (HIV), il batterio *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), potrebbero essere prevenuti debellando l'agente infettivo tramite vaccini o antibiotici.

**2. Aumentare la percentuale di diagnosi precoci:** Il cancro della mammella, il carcinoma della prostata, il melanoma cutaneo, il cancro del collo dell'utero e del colon-retto sono un esempio di come si possa diagnosticare precocemente una malattia tumorale con esami diagnostici non invasivi come la mammografia, rettosigmoidoscopia e colonscopia, Pap-test, ricerca del sangue occulto nelle feci, visita dermatologica.

Questi esami possono essere svolti su tutta la popolazione sana potenzialmente esposta al rischio di contrarre il cancro.

Ovviamente lo scopo ultimo di uno screening oncologico non è quello di aumentare le diagnosi di un determinato tipo di neoplasia, ma quello di ridurre la mortalità correlata. In passato diversi test diagnostici, che si sono dimostrati efficaci nell'implementare le nuove diagnosi, sono andati in disuso nella pratica clinica, perché non altrettanto efficaci nel ridurre la mortalità specifica. I programmi di prevenzione oncologica negli ultimi anni hanno avuto una diffusione molto importante nella popolazione permettendo di diagnosticare le malattie oncologiche spesso in una fase molto precoce o addirittura pre-tumorale (un esempio efficace è rappresentato dai tumori del collo dell'utero che con il semplice Pap-test si possono individuare in fase pre-oncologica individuando alterazioni citologiche che nel tempo si trasformeranno in cancro del collo dell'utero).

I vantaggi in termini di curabilità sono rappresentati dai successi terapeutici che negli ultimi anni hanno consentito di guarire complessivamente oltre la metà dei pazienti affetti da tumore. Questo importante dato numerico si enfatizza enormemente se consideriamo i pazienti che hanno avuto una diagnosi precoce per merito di un programma di prevenzione oncologica: le guarigioni raggiungono percentuali molto più alte e le cure specifiche (terapia chirurgica, chemioterapia, ormonoterapia, radioterapia, ecc) sono più efficaci e meno tossiche.

L'importanza della prevenzione oncologica è cruciale nella lotta a questa malattia che negli anni abbiamo imparato a conoscere negli aspetti biologici più sofisticati definendo strategie terapeutiche sempre più personalizzate per il singolo paziente, utilizzando, accanto ai farmaci tradizionali, anche altre nuove molecole con attività biologica specifica.

La speranza dei medici oncologi è che l'unione delle strategie, miglioramento delle cure e diagnosi precoce attraverso programmi di prevenzione personalizzati (a secondo del rischio familiare ed ambientale), possa ulteriormente migliorare i risultati che hanno permesso negli ultimi anni di guarire molti più pazienti affetti da questa importante malattia che coinvolge oltre che l'individuo tutto il suo nucleo familiare ed affettivo.



**Gli occhi, la luce, le "fiamme turbolente" d'un grande romanzo d'esordio. La storia d'amore ambientata a Roma di due trentenni fra le tensioni e le solitudini del nostro tempo. Tutto comincia in un pronto soccorso oculistico...**

## Un assalto al cielo... per amore, solo per amore

di Michele Trecca

**D**i cosa parla Christian Raimo quando parla d'amore? Dopo due libri di racconti, un romanzo collettivo ed una costante e significativa presenza nel dibattito culturale e letterario nazionale dalle postazioni d'avanguardia di Minimum fax, Nazione indiana e più di recente quella del movimento TQ (autori trenta-quarantenni), nel suo atteso romanzo d'esordio, *Il peso della grazia*, Christian Raimo, romano d'origine in parte pugliese, racconta una storia d'amore. Più precisamente, il protagonista e narratore, Giuseppe, ripercorre la propria vita, come un «risalire fino in superficie e respirare», per capire in che modo e perché l'amore di Fiora l'abbia rivoluzionata al punto da «affogarla in una cosa così mostruosa che, non sapendo bene come chiamare, abbiamo concordato, senza dirci nulla, che fosse felicità». Una delle prime parole del romanzo è "luce", poi "morte" e "dolore". *Il peso della grazia* comincia così: «Quando usciamo la luce ci arriva addosso come una morte senza dolore». Di cosa parla, dunque, Christian Raimo quando parla d'amore? Parla di una dimensione totale dell'esistenza, come di una "luce" che tutto avvolge e ravviva.

Nella parcellizzazione contemporanea dei sentimenti, l'allargamento del campo di gioco per restituire l'amore alla sua antica dignità di "ciò che tutto muove" è la promessa iniziale che *Il peso della grazia* preannuncia e svolge con la generosità e la laboriosa concentrazione di quattrocentocinquanta pagine compatte e senza alcun cedimento linguistico ed espressivo. Per esempio, "la luce" ha nel romanzo una grande densità simbolica ma la acquisisce con estrema semplicità nel corso della narrazione grazie all'accuratezza di ogni parola o concatenazione di fatti sia strutturali sia aneddotici.

Giuseppe è un giovane fisico in stallo con la propria ricerca sulle fiamme e, precisamente, sulla specificità di quelle "turbolente premiscelate". Incontra Fiora, dottoressa, al pronto soccorso oculistico del policlinico Umberto I di Roma dove per un disturbo all'occhio ha accompagnato Lubo, un polacco che ha conosciuto

quando faceva volontariato. Comincia così la loro storia d'amore. Ma di cosa parla Christian Raimo quando parla d'amore? Con umorismo sagace, acutezza e varietà di riferimenti parla di quella differenza sostanziale che cambia la natura delle cose o semplicemente il nostro modo di vederle. «*Che cos'è che fa differire le fiamme turbolente premiscelate come se fossero una specie della natura a sé?*» era la domanda-mantra che mi ero posto l'intera estate. Ci sono mammiferi che volano come i pipistrelli. Ci sono mammiferi che depositano le uova come gli ornitorinchi. Qual era la ragione di questa *differenza sostanziale?*» Che cosa rende speciale una persona fino a risolvere con la sua presenza l'asimmetria dei nostri pensieri e il caos dei nostri giorni in una perfetta armonia?

*Il peso della grazia* è un romanzo metropolitano. Roma è anch'essa, come l'amore, "una fiamma turbolenta premiscelata" con una "natura a sé" che Christian Raimo descrive con grande efficacia nella sua variegata e inafferrabile complessità: dalle vampate di violenza alla fragilità umana di individui in balia della propria solitudine. Giuseppe è alla continua ricerca e interrogazione dell'altro fino al culmine della conversione. «È stato nell'inverno di quattro anni fa che mi sono convertito. Più che al cattolicesimo, preferisco dire: all'amore che Dio ha per me *fin dal grembo materno*, come si trova scritto ogni tanto nella Bibbia.»

Di cosa parla Christian Raimo quando parla d'amore? Parla del miracolo che in una catena virtuosa e solidale di reciproca propulsione può unire il microcosmo individuale al mondo su larga scala fino alla sua massima estensione dell'infinito della religione. Come dire in Fisica, la teoria quantistica e la relatività. I padri hanno tradito i figli consegnando loro per la prima volta nella nostra storia recente un mondo peggiore di quello che avevano ricevuto, la risposta di Christian Raimo è un assalto al cielo.



Christian Raimo  
*Il peso della grazia*  
Einaudi, pagg. 453, € 20,00