

**Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo**



EDITORIALE

TEMI DI APPROFONDIMENTO

MEDICINA E SOCIETÀ

IL CASO CLINICO

MEDICI E SALUTE PUBBLICA

HANNO DETTO

STORIA DELLA MEDICINA IN AREZZO

Il Cesalpino

Agosto 2005

*Nuova serie · Anno 4° Numero **11***

SOMMARIO

EDITORIALE

- LINEE GUIDA DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE E DI PERCORSO ASSISTENZIALE QUALE POSSIBILE STRUMENTO AZIENDALE DI GOVERNO CLINICO 1

TEMI DI APPROFONDIMENTO

- LA GENETICA DELLE EPILESSIE 3
- FUMO ED APPARATO RESPIRATORIO 8

MEDICINA E SOCIETÀ

- LIBERTÀ DI NON FUMARE - LIBERTÀ DI FUMARE 11

IL CASO CLINICO

- AMILOIDOSI PRIMARIA 15

MEDICI E SALUTE PUBBLICA

- VERSO L'OSSERVATORIO SULLE MALATTIE PROFESSIONALI 17
- I DATI INAIL SULLE MALATTIE PROFESSIONALI: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI IN PROVINCIA DI AREZZO 19
- LA DIAGNOSI IN MEDICINA DEL LAVORO 23
- LA SILICOSI E L'INDUSTRIA ORAFA 25
- INTEGRAZIONE DELLE POLITICHE E STRATEGIE DI SALUTE 28

HANNO DETTO

- NOVITÀ SUI TRATTAMENTI INTEGRATI RADIO-CHEMIOTERAPICI - PROGRAMMA 32
- INTRODUZIONE ALLE RELAZIONI SUCCESSIVE SUL TRATTAMENTO INTEGRATO DI RADIO E CHEMIOTERAPIA 33
- TRATTAMENTO INTEGRATO DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA IN STADIO AVANZATO 34
- TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE NELLE NEOPLASIE DELLA CERVICE UTERINA IN STADIO AVANZATO 37
- TRATTAMENTO INTEGRATO NEI TUMORI POLMONARI NON A PICCOLE CELLULE IN STADIO III B 40
- TRATTAMENTO INTEGRATO NEI TUMORI POLMONARI NON A PICCOLE CELLULE IN STADIO III B RADIOCHEMIOTERAPIA 41
- TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO DEI TUMORI POLMONARI NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC), STADIO III B 47
- LE NEOPLASIE DEL CANALE ANALE 50
- RADIOCHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL CANALE ANALE: VALUTAZIONE DI OUTCOME E TOSSICITÀ IN 30 CASI TRATTATI CONSECUTIVAMENTE 53
- VENTILAZIONE POLMONARE NON INVASIVA 56

STORIA DELLA MEDICINA IN AREZZO

- LA CHIRURGIA AD AREZZO NELLA PRIMA METÀ DEL XX SECOLO 58

IL CESALPINO

- **Comitato Editoriale e Redazionale**
Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri.
Presidente: Raffaele Festa
- **Direttore Responsabile**
Roberto Romizi
- **In Redazione**
Donato Angioli, Alberto Cinelli, Lucia Lenzi, Rossella Nassi,
Piero Pieri, Michela Rinaldini
Coordinatore Redazionale: Cesare Maggi

- **Segreteria Redazionale**
Paola Bidini e Marco Cerofolini
C/O Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo
Tel. 0575 22724 - Fax 0575 300758
e-mail: chirurgi@omceoar.it
sito web: www.omceoar.it

EDITORIALE

LINEE GUIDA DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE E DI PERCORSO ASSISTENZIALE QUALE POSSIBILE STRUMENTO AZIENDALE DI GOVERNO CLINICO

L'adozione di metodi espliciti per la definizione di raccomandazioni e linee guida e la traduzione delle linee guida in percorsi di cura multidisciplinari, nello specifico contesto territoriale, aziendale e distrettuale, rappresentano uno degli strumenti essenziali per attuare concretamente un efficace governo clinico delle cure.

È necessario fermare l'attenzione su alcuni aspetti essenziali del problema per non lasciare che l'argomento scivoli su enunciazioni generiche decretandone l'aleatorietà e la retoricità.

Se vogliamo che questo strumento concorra ad elevare realmente la qualità globale dell'assistenza, le linee guida debbono poter costituire degli indicatori di esito e di processo sui quali basare la pratica di audit e di monitoraggio della pratica clinica in tutti i settori aziendali coinvolti.

È di fondamentale importanza, a nostro avviso, che l'Azienda, ovvero la Direzione aziendale con l'insieme dei responsabili di Dipartimenti, Presidi, UU.OO. e medici convenzionati, concentrino la massima volontà su tale obiettivo.

Inoltre sempre per rendere efficaci le Linee guida come strumento di Governo Clinico è necessario valutare se le raccomandazioni in esse formulate siano correlate da indicatori che ne consentano la verifica della loro applicazione nella pratica.

Ma una domanda ci sorge spontanea: è in grado oggi l'Azienda Sanitaria, per missione, volontà e competenza, favorire e garantire fra tutti i soggetti interessati (sul versante ospedaliero e specialistico, così come su quello convenzionato) un AUDIT sulle modalità di adozione e sulla applicazione delle raccomandazioni condivise di una linea guida? Il tutto allo scopo di valutarne l'impatto concreto sui contesti organizzativi aziendali e sugli esiti clinici dei pazienti?

Non sta a noi rispondere alla domanda. Ciò che invece ci sentiamo di affermare è che nell'Azienda, complessivamente intesa, esistono le competenze cliniche ed organizzative che permettono di fatto di non assumere passivamente, e dunque in maniera inefficace, le linee guida già disponibili e validate dal punto di vista scientifico, ma, di converso, di favorirne il massimo della contestualizzazione critica.

Infatti sono proprio le competenze cliniche della Medicina Generale e della Medicina specialistica, in forte relazione fra loro, che ci possono permettere di concentrarci sugli aspetti applicativi locali delle varie raccomandazioni, sì da costituire percorsi assistenziali di qualità per il cittadino, capaci di valorizzare al meglio sia la relazione delle varie competenze clinico-assistenziali sia le risorse disponibili.

Si tratta in altre parole di concentrarci tutti sulla contestualizzazione delle linee guida nello specifico ambito assistenziale per il quale sono state condivise e sui loro concreti esiti piuttosto che formulare ex novo raccomandazioni generali di comportamento clinico. Per ottenere ciò è di estrema importanza, dunque, a livello aziendale, costruire le condizioni che rendano i percorsi diagnostico – terapeutici valutabili nella loro applicazione pratica e misurabili relativamente al loro impatto su esiti clinici rilevanti per i pazienti e gli operatori.

Nell'azienda 8 di Arezzo già dal 1997, per un forte indirizzo anche della direzione aziendale, si aprì una forte stagione di partecipazione della Medicina Generale che stimolò la componente specialistica ad iniziare un dialogo proficuo e più sistematico. Oggetto di tale dialogo furono proprio i diversi ambiti prevalenti dell'attività clinica territoriale e la elaborazione condivisa locale di Linee guida terapeutiche, prima, e diagnostico-terapeutiche e di percorso, poi. Esse furono il luogo e lo strumento dell'incontro tra le due componenti professionali. Un lavoro che costituì la base anche del primo accordo Aziendale con buone ricadute anche sulla razionalizzazione dei costi dei trattamenti farmacologici territoriali. Tale processo ha poi avuto una bat-

tuta d'arresto negli ultimi anni con conseguenze apprezzabili non positive, e solo recentemente sembra, a stento riprendere in maniera pressoché unidirezionale da parte della MG con la partecipazione isolata anche se coraggiosa di qualche componente specialistica .

In conclusione dobbiamo sempre tener presente che il processo di cura è un sistema complesso. Sono molteplici le figure professionali che vi partecipano nei vari segmenti del percorso e che appartengono a gruppi operativi diversi. Inoltre il processo è difficilmente standardizzabile per la continua evoluzione tecnologica e scientifica e per l'evoluzione dei bisogni di salute che emergono anche dal contesto sociale.

A maggior ragione dunque è necessario ridurre al massimo e costantemente il campo di variazione dei comportamenti e portare a sintesi dinamica il processo decisionale. Questo è indispensabile per favorire percorsi unitari di cura dove il bisogno del cittadino trovi una puntuale risposta nell'interdipendenza tra una domanda ed una risposta assistenziale appropriate ed efficaci, sul piano clinico ed organizzativo.

Auspichiamo che prenda piede con lungimiranza e coraggio un governo della sanità locale che sviluppi un chiaro paradigma di cooperazione fra i vari soggetti e settori professionali, tra il territorio e l'ospedale, tra i vari presidi ospedalieri provinciali, tra le aziende. Un governo fondato sul cointeresse e sulla corresponsabilità dei vari attori e non, come spesso ancora ci sembra di osservare, su rapporti di forza e su interessi di parte; molte volte lontani, se non addirittura contrari, all'interesse dei cittadini.

Se si vuole veramente migliorare la qualità dell'assistenza e non scaricare sul cittadino oneri morali e materiali impropri, è necessario sviluppare un "ambiente lavorativo" più adeguato dove le scelte siano più condivise che imposte, dove si sviluppi uno scambio di idee più elevato, dove si sviluppi l'interdipendenza fra tutti i settori aziendali recuperando chi a questo processo sistematicamente si sottrae o chi ne sia stato emarginato.

Come medici di MG e come operatori del SSN infine non possiamo non sentire la necessità che l'intero agire professionale nelle aziende si fondi su un sistema condiviso di valori, quale ad esempio la trasparenza nelle scelte di priorità nell'allocazione delle risorse, l'onestà intellettuale nella dichiarazione dei conflitti di interesse; sul rigore metodologico e la trasparenza nella raccolta e valutazione dei dati.

Come responsabile provinciale della Fimmg posso affermare che in questi anni abbiamo cercato di dare ogni contributo possibile. Non sempre questo ha però dato i frutti sperati. Siamo ancora lontani da una gestione efficace ed autorevole del territorio, cosa che i servizi territoriali meritano e, non certo ultima, l'area delle cure primarie. Rimane ovviamente costante il nostro impegno verso gli assistiti, mentre il nostro contributo a livello di sistema potrà emergere in maniera significativa solo se e quando il sistema stesso si orienterà senza più indugi nella direzione che con questo contributo abbiamo indicato.

Grazie

Luigi Triggiano

Segretario provinciale Fimmg di Arezzo

AVVISO AI LETTORI

I riferimenti bibliografici relativi agli articoli pubblicati in questo numero possono essere consultati accedendo al sito dell'Ordine www.omceoar.it (Il Cesalpino n. 11)

LA GENETICA DELLE EPILESSIE

Amedeo Bianchi ^{*°}, Graziano Buzzi [°]

Sauro Severi [°], Paolo Zolo [°]

^{*}Responsabile Commissione Genetica Lega Italiana contro l'Epilessia

[°]Centro Epilessia . U. O. Neurologia- Neurofisopatologia
ASL 8 Arezzo

E' nota da tempo l'importanza di una predisposizione familiare nel determinare la insorgenza di crisi epilettiche e già Ippocrate affermava nel 400 a.C. : " Essa ha origine, come anche le altre malattie dall'ereditarietà...infatti se fosse una malattia più divina delle altre dovrebbe colpire tutti allo stesso modo, senza distinguere i flegmatici dai biliosi ".

L'Epilessia (E.) comprende sindromi diverse per caratteristiche cliniche e prognostiche e tra queste si delinea il gruppo delle E. Idiopatiche, che rappresenta circa il 30 % di tutte le E., dove il fattore genetico assume valore eziologico primario nel determinare la sindrome .

Inoltre va segnalato il gruppo più raro (circa l'1% delle E.) di Encefalopatie Epilettiche ed in particolare le E. Miocloniche Progressive che rappresentano malattie a trasmissione genetica definita di tipo mendeliano.

GENETICA CLINICA

Negli ultimi anni numerosi studi clinici sui gemelli, sulle famiglie e sull'Elettroencefalogramma (EEG) hanno cercato di definire la modalità di trasmissione genetica delle E. e la valutazione del rischio individuale.

Studi sui gemelli

Il tasso di concordanza per E. è nettamente più alto nei gemelli monozigoti rispetto ai gemelli dizigoti. Se combiniamo i maggiori studi sui gemelli troviamo un tasso medio di concordanza del 60% per i monozigoti e del 13% nei dizigoti¹. La concordanza appare differente nelle diverse forme sindromiche e Lennox segnala nella sua casistica di gemelli monozigoti una più alta incidenza nelle forme Idiopatiche (80% circa) rispetto alle forme Sintomatiche o Criptogeniche. Gli studi successivi e tra questi si segnala il contributo della casistica della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) hanno confermato la prevalente importanza del fattore genetico nelle E. Idiopatiche con evidenza nei gemelli monozigoti di una concordanza anche per età di inizio, per tipo di sindrome e per tratto EEG, dove si osserva una concordanza superiore al 90%.

Studi di popolazione e familiari

Gli studi familiari e di popolazione della Scuola di Rochester² che si caratterizzano per rigore nell'analisi epidemiologica e nel disegno metodologico, hanno permesso di evidenziare la presenza di un maggiore rischio nei parenti di un paziente affetto da E., rispetto alla popolazione generale dove si assume un rischio dell'1 %.

Nei nuovi fratelli di un caso affetto da E. si osserva un maggior rischio del 3-5 %; nei figli di un genitore con E. il rischio è nell'ordine del 4-6 %. Il rischio nei fratelli si differenzia se consideriamo i diversi parametri clinici ed in particolare il rischio aumenta al 5-6 % se il probando con E. ha un pattern EEG di punta-onda generalizzato ed all'8 % se è presente anche una risposta fotoparossistica, diminuisce al 2-3 % se il probando ha crisi focali o ha un inizio delle crisi dopo i 25 anni di età. Il rischio è dell'8 % se è affetto da E. oltre il probando anche un genitore ed è del 12 % se è presente nel genitore un tratto EEG generalizzato. Nei figli di un genitore affetto da E. il rischio di presentare crisi epilettiche è nettamente diverso se a presentare l' E. è la madre (8,7 %) rispetto al padre (2,4 %) ; questa importante differenza confermata da diversi studi non ha al momento una spiegazione genetica soddisfacente. Il rischio nei figli è differente se uno dei genitori ha crisi di assenza (9 %) rispetto alla presenza di crisi focali (2,7 %).

Un recente studio italiano relativo ad una casistica di oltre 10.000 pazienti affetti da E., ha confermato questi dati e la prevalente importanza del fattore familiare-genetico nelle E. Idiopatiche rispetto alle forme Criptogeniche e Sintomatiche³.

Elettroencefalogramma

Se prendiamo in considerazione negli studi familiari l'EEG⁴ si rilevano anomalie specifiche epilettiformi nei parenti, in particolare della prima generazione, con una incidenza nettamente più alta, circa 2-3 volte, rispetto al rischio di sviluppare l' E.. Questo alto rischio nella trasmissione del tratto EEG parossistico nell'ordine del 25-30 % ha fatto ipotizzare una possibile trasmissione autosomica dominante con bassa penetranza età-dipendente. In particolare è stato osservato per il tratto punta-onda generalizzato la evidenza un quadro simile al probando nel 35% dei fratelli e nel 10% dei genitori, per la rispo-

sta fotoparossistica nel 32% dei fratelli e per la punta centro-temporale nel 35% dei fratelli e nel 3-20% nei genitori. La presenza di un tratto EEG parossistico in presenza di altri casi familiari determina un rischio a sviluppare il fenotipo epilettico nell'ordine del 15 %.

La concordanza sindromica

Un altro aspetto da valutare riguarda quale forma di E. si manifesta in un nuovo caso familiare in relazione alla forma clinica del probando. Un importante contributo su questo aspetto è stato fornito dagli studi della LICE sulla propria casistica di famiglie multigenerazionali⁹. Le famiglie con più casi di E. rappresentano un ottimo modello per valutare la concordanza per la stessa forma clinica rispetto al probando. È stato osservato che una concordanza completa per la stessa forma sindromica si osserva solo nel 25 % delle famiglie, negli altri casi possono essere presenti nella stessa famiglia due o tre forme sindromiche. La concordanza per la stessa forma clinica è più alta nei parenti di primo grado, con una frequenza dal 30 al 40 % nelle diverse forme sindromiche. Nei parenti di secondo grado si osserva una tendenza ad un fenotipo differente ed in particolare è stata vista una più alta frequenza di casi con Crisi Febrili ed E. Idiopatica con Crisi di Grande Male.

Gli studi di genetica clinica non hanno permesso di definire un modello di trasmissione genetico univoco per le diverse forme e, ad eccezione per le rare forme con trasmissione mendeliana, nelle forme sindromiche più comuni va assunto un modello di trasmissione complesso di tipo poligenico e/o multifattoriale.

GENETICA MOLECOLARE

In questi ultimi anni stiamo assistendo ad un notevole sviluppo della genetica molecolare che ha modificato le conoscenze in molte patologie neurologiche. Anche per le epilessie che sappiamo caratterizzarsi per una notevole variabilità fenotipica e per notevole complessità genetica le attuali tecniche di analisi molecolare hanno permesso in alcune forme la localizzazione di sede cromosomica e la individuazione di mutazioni geniche.

La definizione di una specifica mutazione genica è il risultato di complesse e articolate strategie di studio che hanno percorso diverse linee di ricerca. In primo luogo lo studio di localizzazione cromosomica o di mutazione genica ha privilegiato ampie famiglie informative con modalità di trasmissione mendeliana ed infatti i risultati maggiormente rilevanti si sono avuti nelle rare forme di E. con ereditarietà mendeliana autosomica dominante come la E. con Crisi Neonatali Benigne Familiari o autosomica recessiva come le E. Miocloniche Progressive, nelle rare famiglie multigenerazionali

autosomica dominante con casi affetti da forme cliniche di E. più comune e nelle peculiari forme familiari con E. non inquadrabili nelle attuali forme sindromiche conosciute. Questa metodologia ha permesso l'individuazione di diverse mutazioni e localizzazioni geniche con definizioni di nuovi geni candidati, anche se evidenzia dei limiti perché i risultati sono ottenuti solo in poche famiglie, senza al momento una chiara correlazione patogenetica con le più comuni forme di E.. Un altro filone di studio è rappresentato dalla ricerca di geni di predisposizione o di suscettibilità attraverso lo studio di linkage sull'intero genoma in gruppi più numerosi di famiglie di non estese dimensioni, caratterizzate da forme cliniche comuni e con parziale variabilità fenotipica e dagli studi di associazione tra casi affetti da una specifica forma di E. e geni candidati che abbiano una specifica plausibilità biologica con la forma allo studio.

La individuazione di un gene mutato può rappresentare inoltre uno strumento per verificare la presenza di mutazioni anche in casi sporadici o in forme cliniche affini alle famiglie studiate. Questa strategia ha permesso ad esempio di individuare mutazioni del canale del sodio voltaggio-dipendente SCN1A in casi sporadici affetti da E. Mioclonica Severa dell'Infanzia.

Nel 1988 c'è stata la prima descrizione di una localizzazione cromosomica tra l'E. Mioclonica Giovanile e il locus HLA nel cromosoma 6⁶ e nel 1995 è stato individuato il primo gene mutato in una E. umana: il recettore nicotinico dell'acetilcolina (CHRNA4) nella E. Autosomica Dominante Notturna del Lobo Frontale⁷. In questi anni stiamo assistendo ad una notevole vivacità della ricerca e le segnalazioni di localizzazione genomica o di individuazione di nuovi geni implicati si susseguono in modo rapido e comportano la necessità di un continuo aggiornamento.

Nelle Tabelle sono segnalate in modo sintetico le forme sindromiche, brevemente descritte di seguito, dove la ricerca ha al momento individuato alcune mutazioni geniche. Va ricordato che le mutazioni sono state individuate prevalentemente in forme molto rare di E. mendeliane e nelle forme più comuni solamente in alcune famiglie con trasmissione autosomica dominante.

L'aggiornamento completo relativo alla localizzazione cromosomica e ai geni implicati nelle E. può essere trovato nel sito della LICE- Commissione Genetica (www.lice.it).

Epilessie Focali Idiopatiche

Crisi Neonatali Benigne Familiari

Questa rara sindrome, caratterizzata da crisi toniche e talora cloniche ad insorgenza prevalente nella prima settimana di vita, ha una trasmissione genetica mendeliana di tipo autosomica dominante con alta penetranza. Gli studi hanno evidenziato

in questa forma una eterogeneità genetica e sono stati mappati due geni suscettibili, uno nel cromosoma 20 q 13.2 e l'altro nel cromosoma 8 q 24,1. Nel 1998 sono stati individuati in queste due sedi mutazioni dei canali del potassio voltaggio-dipendenti **KCNQ2** e **KCNQ3**^{8,9}.

Crisi Neonatali-Infantili Benigne Familiari

E' una variante clinica intermedia per età di insorgenza tra le forme neonatali e le forme infantili che invece insorgono tra i 4 e gli 8 mesi di vita con crisi di tipo parziale motorio prevalentemente verso con secondaria generalizzazione, con evidenza di una mutazione genica nel canale del sodio **SCN2A**.¹⁰

E. Autosomica Dominante Notturna del Lobo Frontale

Questa rara forma caratterizzata da crisi notturne motorie a grappolo di tipo ipercinetico-distonico o tonico rappresenta la prima sindrome idiopatica dove è stato individuato un gene coinvolto nella patogenesi della malattia. Lo studio eseguito su di una estesa famiglia australiana su sei generazioni ha permesso di determinare un linkage con il cromosoma 20q13.2 e quindi di definire una mutazione puntiforme del gene **CHRNA4**, subunità alfa 4 del recettore nicotinico dell'acetilcolina⁷. Una altra localizzazione è stata segnalata nel cromosoma 1 con evidenza a questo livello di una mutazione del gene **CHRNA2**, subunità beta 2 del recettore nicotinico dell'acetilcolina.¹¹

E. Familiare del Lobo Temporale Laterale

L'Epilessia Familiare del Lobo Temporale può essere divisa in due forme Mesiale e Laterale. Nella forma laterale con crisi di tipo uditivo e talora afasico è stato segnalato un locus sul cromosoma 10q24 ed individuata una mutazione di **LGI1** (Epitempina) un gene frequentemente deletato in tumori gliali¹².

Epilessie Generalizzate Idiopatiche

E. con Assenze dell' Infanzia

E' una forma comune di epilessia caratterizzata da crisi di assenza tipica plurigiornaliera, favorite dalla iperventilazione, ad insorgenza in età scolare e con buona prognosi. In una unica estesa famiglia australiana con casi con assenze dell'infanzia e casi con crisi febbrili e con crisi febbrili plus sono state individuate mutazioni nella subunità gamma 2 del recettore del GABA (**GABRG2**)¹³

E. Mioclonica Giovanile

Questa forma comune ad insorgenza nell'adolescenza è caratterizzata da crisi miocloniche, crisi tonico-cloniche, crisi di assenze e fotosensibilità. Nel 1988 Greenberg e coll. hanno riportato l'esistenza di un linkage tra questa forma ed il tratto

EEG di polipunta-onda con la regione dell'HLA (Human Leukocyte Antigen) del cromosoma 6p (6p21)⁶. In una singola famiglia franco canadese con una modalità di trasmissione autosomica dominante è stata identificata una mutazione nel gene codificante la subunità alfa 1 del recettore A del GABA (**GABRA1**)¹⁴. Recentemente in sei famiglie messicane è stata individuata una mutazione nel gene **EFHC1** coinvolto nella apoptosi neuronale¹⁵.

E. Generalizzate Idiopatiche

In tre famiglie tedesche con diversi fenotipi di E. generalizzate idiopatiche (E. con Assenze dell'Infanzia, E. con Assenze Giovanili, E. Mioclonica Giovanile, E. con Crisi Generalizzate Tonic-Cloniche) sono state individuate mutazioni del canale voltaggio-dipendente del cloro (**CLCN2**)¹⁶.

E. Generalizzata con Crisi Febbrili Plus

Questa forma descritta da autori australiani è caratterizzata dalla presenza nella stessa famiglia di casi con crisi febbrili, con crisi febbrili plus che persistono oltre i 6 anni e con E. generalizzate di diverse forme cliniche. In questa E. sono state individuate mutazioni nei canali voltaggio dipendenti del sodio **SCN1B**, **SCN1A** e **SCN2A** e nella subunità gamma 2 del recettore GABA-A (**GABRG2**)^{17,18,19}.

Encefalopatie Epiletiche

E. Mioclonica Severa dell'Infanzia

In casi sporadici affetti da questa grave forma di encefalopatia epiletica caratterizzata da crisi polimorfe favorite dalla febbre, atassia e ritardo mentale sono state individuate mutazioni del gene **SCN1A**²⁰.

Epilessie Miocloniche Progressive²¹

Rappresentano un gruppo di rare malattie caratterizzate clinicamente da mioclono, crisi epiletiche, segni cerebellari e deterioramento mentale progressivo. Tra le forme più comuni ricordiamo la Malattia di Unverricht-Lundborg, con trasmissione mendeliana di tipo autosomico recessivo, dove sono stati riscontrate mutazioni nel gene **EPM1** che codifica la **Cistatina B**, un inibitore di alcune proteasi lisosomiali. La mutazione più frequente è un'espansione instabile di 12 paia di basi presente nella popolazione generale in 2 o 3 copie mentre negli affetti fino ad un centinaio di copie. Una altra forma da ricordare è la Malattia di Lafora a trasmissione autosomica recessiva dove sono state individuate mutazioni del gene **EPM2A** o **Laforina** e del gene **EPM2B** o **Malina** che appaiono coinvolti nell'accumulo di poliglucosani nei corpi di Lafora.

APPLICAZIONI DELLE EVIDENZE GENETICHE

Le nuove acquisizioni nel campo della genetica hanno avuto un forte impatto sia nelle conoscenze di base che nella normale attività assistenziale.

Patogenesi delle epilessie

Studi sperimentali hanno da tempo individuato la presenza di scariche parossistiche intense di una popolazione di neuroni alla base dell'epilettogenesi e il ruolo fondamentale delle correnti ioniche nel corso del suo sviluppo, in particolare le correnti del sodio, del potassio, del calcio e del cloro attraverso canali attivati da neurotrasmettitori o variazioni del potenziale di membrana.

La recente individuazione di mutazioni nei geni codificanti subunità di canali voltaggio-dipendenti del sodio, del potassio e del cloro, di recettori per l'acetilcolina e per il GABA in alcune forme di E. hanno confermato gli studi sperimentali e permettono di inserire oggi alcune forme di E. Idiopatica tra le Canalopatie. Tuttavia l'implicazione dei canali ionici in forme molto rare e ad ereditarietà esclusivamente autosomica dominante impone cautela nell'estendere il concetto di canalopatie a tutte le E. Idiopatiche. Infatti le recenti individuazioni di mutazioni del gene LGI1 o Epitempina, un gene frequentemente deletato in tumori gliali nella E. Familiare del Lobo Temporale Laterale e del gene EFHC1 o Mioclonina, un gene coinvolto nella apoptosi neuronale, in alcune famiglie con E. Mioclonica Giovanile ha evidenziato che altre strutture funzionali sono coinvolte nella patogenesi delle E.. Possiamo pertanto affermare che ad oggi le basi genetiche delle forme comuni di E. Idiopatiche ad ereditarietà complessa sono ignote.

La consulenza genetica e la diagnosi sindromica

Le basi genetiche delle E. sono ancora oggi largamente sconosciute. Nella pratica clinica quindi la consulenza genetica si basa sui dati epidemiologici familiari che permettono di definire una stima del rischio a sviluppare la malattia per ogni nuovo nato. Tuttavia l'identificazione di geni-epilessia, ad oggi implicati in rare sindromi mendeliane, fornisce al clinico specifici test molecolari per la dia-

gnosi precedentemente affidata unicamente agli accertamenti neurofisiologici e clinici. Nelle E. Miocloniche Progressive ad esempio è possibile offrire la diagnosi prenatale ed analizzare i portatori per l'individuazione di coppie a rischio. Test genetici vengono oggi eseguiti per l'E. Mioclonica Severa dell'Infanzia e tra le E. Idiopatiche per le Crisi Benigne Neonatali Familiari, per l'E. Autosomica Dominante Notturba del Lobo Frontale, per l'E. Familiare del Lobo Temporale Laterale e per l'E. Generalizzata con Crisi Febrili Plus.

Le implicazioni terapeutiche

Le implicazioni terapeutiche degli studi genetici sono ad oggi ridotte, tuttavia si intravedono importanti prospettive che possono nascere dalla valutazione dell'efficacia farmacologica in relazione alle caratteristiche genetiche individuali, dal disegno di nuovi farmaci ad azione specifica sulle proteine mutate e dalla prospettiva di applicare una terapia genica sostitutiva nelle forme più gravi. In particolare sta emergendo che un ruolo importante nella eziopatogenesi della farmacoresistenza potrebbe essere ricoperto dalle proteine appartenenti al complesso 'Multidrug Resistance' che svolgono una azione centrale nel trasporto dei farmaci idrofobici, quali molti antiepilettici, a livello delle cellule endoteliali della barriera ematoencefalica²². La maggiore rappresentazione di queste proteine di trasporto individuata nei soggetti farmacoresistenti potrebbe essere dovuta a modificazioni biologiche legate alla neuroplasticità del tessuto epilettico ed alla presenza di polimorfismi individuali del DNA in grado di influenzarne l'espressione. La conoscenza di questi meccanismi di azione può aprire la strada alla individuazione di farmaci che

TABELLA RELATIVA ALLA TRASMISSIONE, ALLA LOCALIZZAZIONE ED AI GENI INDIVIDUATI

	Trasmissione	Cromosoma	Gene
Crisi Neonatali Benigne Familiari	AD	20q13	KCNQ2
		8 q24	KCNQ3
Crisi Neonatali-Infantili Benigne Familiari	AD	2q21	SCN2A
E. Autosomica Dominante Notturba del Lobo Frontale	AD	20q13	CHRNA4
		1p21	CHRNA2
E Familiare del Lobo Temporale Laterale	AD	10q	LGI1
E. con Assenze dell'Infanzia e Crisi Febrili	AD	5q	GABRG2
E. Mioclonica Giovanile	AD	5q34	GABRA1
	AD	6p12	EFHC1
E. Generalizzata Idiopatica	AD	3q26	CLCN2
E. Generalizzata con Crisi Febrili Plus	AD	19q 13	SCN1B
		2q24	SCN1A-SCN2A
		5q	GABRG2
E. Mioclonica Severa dell'Infanzia	Complessa	2q24	SCN1A
Malattia di Unverricht-Lundborg	AR	21q22.3	Cistatina B
Malattia di Lafora	AR	6q24	Laforina
		6p22	Malina

limitino l'azione inibente del complesso Multidrug Resistance e che permettano il diretto raggiungimento nel sito di azione del focolaio epilettogeno.

Il Centro Epilessia della U.O. di Neurologia-Neurofisiopatologia della ASL 8 di Arezzo

Il Centro Epilessia di Arezzo rappresenta ormai una realtà storica nel panorama sanitario della Provincia di Arezzo. Operante da oltre 25 anni è riconosciuto dal Piano Sanitario Regionale Toscana quale Centro di Riferimento Regionale per l'Epilessia.

Tra i servizi offerti alla cittadinanza va segnalato, un Ambulatorio specifico nominativo articolato con diversi specialisti epilettologi e la possibilità di usufruire di Ricovero presso il Reparto della UO di Neurologia sia urgente che programmato ed in regime di Day Hospital.

Per la zona Valdarno è previsto sia l' ambulatorio specialistico che la possibilità di ricovero.

L'offerta di servizi tecnici vede al primo posto l' Elettroencefalografia con la possibilità di eseguire l' esame di routine con l' attivazione della iperpernea e della stimolazione luminosa intermittente, la Polisomnografia e la Video-EEG.

E' altresì possibile lo studio di registrazione delle crisi anche a scopo prechirurgico mediante lo studio dell' EEG-Dinamico e soprattutto della Telemetria che permette, mediante ricovero in reparto per alcuni giorni, la registrazione in Video-EEG prolungata degli episodi critici.

L'analisi del dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici viene effettuata non solo per i farmaci di prima generazione (Fenobarbitale, Fenitoina, Carbamazepina, Primidone, Etosuccimide, Valproato) ma anche per i nuovi farmaci antiepilettici quali la Lamotrigina, il Topiramato e

l'Oxcarbazepina.

Relativamente agli accertamenti neuroradiologici è possibile effettuare non solo la TC Cranio e la RM encefalo, ma sono possibili specifici approfondimenti tecnici della RM quali la Angio-RM , la RM con inversion recovery per la individuazione di displasie cerebrali e la Spettroscopia.

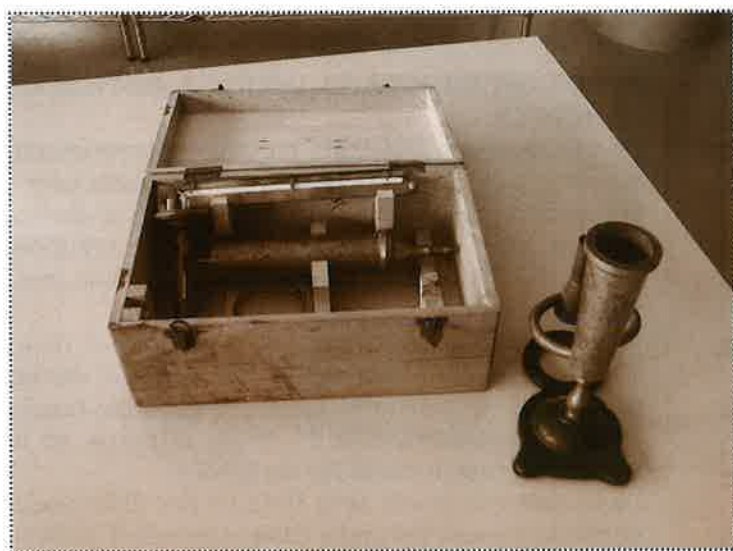
Ampiamente utilizzata è anche la Valutazione Neuropsicologica per deficit focali.

Gli stretti rapporti con altri centri di eccellenza italiani permette di effettuare anche la PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) e Test Genetici di conferma diagnostica utili nella consulenza genetica delle rare forme dove al momento sono state individuate mutazioni geniche.

Particolare attenzione è stata dedicata allo studio, alla diagnosi ed alla cura delle epilessie infantili e delle crisi febbrili e questo in stretto continuo rapporto con le U.O. di Pediatria di Arezzo e del Valdarno e con la Neonatologia.

Il Centro Epilessia di Arezzo ha continuato in questi anni una vivace attività scientifica e di ricerca in particolare nel campo della genetica clinica e molecolare e nella farmacologia clinica, ha la responsabilità della Banca Dati nazionale delle famiglie con più casi di epilessia e di gemelli con epilessia e svolge attività didattica e formativa rivolta alle diverse figure sanitarie della ASL ed a peculiari settori della cittadinanza quali gli studenti ed il volontariato. E' attivamente inserito nella rete toscana e nazionale dei Centri Epilessia Italiani, aderenti alla Lega Italiana Contro l'Epilessia.

Per qualsiasi informazione si prega di far riferimento alla Segreteria del Centro Epilessia e della UO di Neurologia: tel 0575 255228, fax 0575 255225



Alcoolometro Malligand



Anemometro

FUMO ED APPARATO RESPIRATORIO

Marco Biagini, MD

Fellow of The American College of Chest Physicians

Per corrispondenza:

Dott. Marco Biagini

e-mail: benepebby@virgilio.it

Nonostante che ormai da secoli il tabagismo faccia parte delle cattive abitudini umane, solo agli inizi degli anni '60 del secolo scorso è stato evidenziato il rapporto di causalità tra fumo di tabacco e sviluppo di cancro del polmone. Tale rapporto è stato documentato anche con la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), che rappresenta la patologia cronica più diffusa riguardante l'apparato respiratorio. Nel 2000 l'U.S. Department of Health and Human Services ha elencato i vari tipi di rischio a cui è esposto chi fuma, in base alle evidenze scientifiche. Sono stati così definiti i rischi acuti (riduzione della tolleranza all'esercizio fisico, riacutizzazione di asma, aumento delle complicanze in gravidanza, impotenza, infertilità, incremento del monossido di carbonio nel sangue); i rischi a lungo termine (BPCO, patologia coronarica e cerebrovascolare, cancro polmonare, cancro di altri distretti corporei come laringe, cavo orale, faringe, esofago, pancreas, vescica), tutti con le relative conseguenze come invalidità, perdita della autosufficienza, morte; i rischi associati (aumento dell'incidenza di patologia cardiaca e di cancro del polmone in coniugi di fumatori; maggiore probabilità di basso peso alla nascita, asma e patologia dell'orecchio medio in figli di fumatori).

Dati recenti stimano che i fumatori costituiscano 1/3 della popolazione mondiale sopra i 15 anni, con una diversa distribuzione in base a macroaree geografiche, in quanto i paesi in via di sviluppo evidenziano attualmente il valore più alto nel rapporto fumatori/popolazione. Un recente studio eseguito in Italia su un campione di cinquantamila persone sopra i 15 anni ha evidenziato la presenza del 25% di fumatori, con un rapporto maschi/femmine di 2:1.

Il fumo è in grado di alterare, con vari e complessi meccanismi, sia la struttura che la funzione delle vie aeree centrali e periferiche, degli alveoli, dei capillari e del sistema immunitario dell'apparato respiratorio.

Studi eseguiti su grandi campioni e per lunghi periodi (fino a 40 anni) hanno documentato una riduzione globale della sopravvivenza nei fumatori rispetto ai non fumatori.

Attualmente il fumo rappresenta, nell'ambito delle malattie respiratorie, la principale causa evitabile

di morte per cancro del polmone e BPCO.

CANCRO DEL POLMONE

Il fumo è associato a tutti i tipi istologici di carcinoma (K) broncogeno, altrimenti definito come K polmonare: epidermoide, anaplastico a piccole cellule, anaplastico a grandi cellule, adenocarcinoma. Numerose sostanze contenute nel fumo, fra cui gli idrocarburi aromatici, sono in grado di dare inizio al processo di cancerogenesi.

Nel 1996 in Italia i nuovi casi di K polmonare sono stati 59.49 per 100.000 abitanti, mentre i morti sono stati 53.97 per 100.000 abitanti.

Il rapporto maschi/femmine riguardo l'incidenza di K polmonare è passato da 5:1 di circa 20 anni fa all'attuale 2.1:1.

Il picco di incidenza del K polmonare si registra tra la quinta e la sesta decade di vita.

La prognosi a seguito di diagnosi di K polmonare è purtroppo ancora sfavorevole, in quanto la sopravvivenza globale a 5 anni è attualmente del 14% mentre era pari al 7% nel 1963.

50 studi retrospettivi e 8 studi prospettici dimostrano inequivocabilmente come il fumo di tabacco aumenti il rischio di K polmonare fino a 22 volte nel maschio e a 12 volte nella femmina.

I 2/3 dei pazienti con K polmonare sono fumatori, 1/4 ex fumatori, e solo meno del 6% non ha mai fumato (ma di questi ultimi il 50% è stato esposto a fumo passivo).

Il rischio di sviluppare il cancro polmonare nel fumatore è correlato a: numero di sigarette fumate, età di inizio e durata dell'esposizione, quota di catrame contenuto nelle sigarette, profondità della inalazione, assenza di filtro.

Anche il fumo di pipa e sigaro aumenta il rischio di cancro polmonare (rischio compreso tra 2 e 7 volte).

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

La BPCO è una patologia su base infiammatoria caratterizzata da ostruzione bronchiale non completamente reversibile, con limitazione al flusso espiratorio. Circa il 20% dei fumatori sviluppa BPCO. Fattori genetici ed ambientali influiscono nella patogenesi.

La BPCO si attesta al 7° posto tra le cause di ricovero ospedaliero e costituisce la 5^a causa di morte nel mondo. In Italia le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano la 3^a causa di morte ed il 50-55% di esse è costituito da BPCO.

La flogosi bronchiale nella BPCO è per definizione cronica ed è caratterizzata dalla presenza di granulociti neutrofili, con modulazione da parte di citochine come TNF α , IL-6 ed IL-8.

Recenti studi hanno documentato come la BPCO sia in realtà una malattia ad interessamento sistemico, in quanto la flogosi non rimane confinata nell'apparato respiratorio ma coinvolge anche altri distretti corporei, tra cui primariamente il tessuto muscolare striato, che manifesta nel tempo aspetti degenerativi ed atrofia.

Nelle forme più gravi di BPCO, quando sopraggiunge insufficienza respiratoria, l'ipossia tissutale ed i danni determinati dalla flogosi cronica sistemica possono generare nel paziente uno stato definito come "cachessia polmonare".

Prendendo in considerazione un importante parametro funzionale come il Volume Espiratorio Massimo nel 1° secondo (FEV1) che rappresenta un indice di ostruzione bronchiale, studi su grandi campioni hanno evidenziato che i soggetti con BPCO e i fumatori attivi presentano un più rapido declino funzionale respiratorio rispetto ai soggetti normali e non fumatori. In particolare, nei soggetti con BPCO e fumatori l'unico intervento in grado di ridurre significativamente la progressiva caduta dei valori di FEV1 è l'interruzione del fumo. Nessuno dei farmaci attualmente in uso per il trattamento della BPCO ha dimostrato, infatti, di poter influenzare il declino funzionale respiratorio caratteristico di questa patologia.

Come riportato nelle principali Linee Guida internazionali e nella recente Position Paper congiunta delle due più importanti Società Scientifiche mondiali in ambito pneumologico (ATS/ERS 2004) la diagnosi di BPCO è funzionale, cioè si formula con la spirometria. L'anamnesi e la valutazione clinica hanno, in prima istanza, funzione di screening. Si può accertare la presenza di ostruzione bronchiale solo valutando il rapporto FEV1/FVC, che deve essere inferiore al 70%. Il valore di FEV1 rapportato al teorico di riferimento per il paziente consentirà quindi di stadiare l'ostruzione e di inquadrarne la gravità in funzione del successivo management terapeutico-riabilitativo.

Molti altri parametri funzionali respiratori risultano fondamentali nello studio della BPCO e del suo decorso, tuttavia nella pratica quotidiana, per porre diagnosi in un paziente in cui se ne sospetti la presenza, una semplice spirometria con un apparecchio portatile (la cosiddetta "office spirometry") è sufficiente per valutare i parametri chiave: FEV1 ed FVC con il loro rapporto.

IL FUMO PASSIVO

L'esposizione a fumo passivo comporta un rischio relativo di sviluppare cancro del polmone compreso tra 1.16 e 1.17, con incrementi percentuali in base al numero di sigarette fumate dalla sorgente ed alle decadi di esposizione.

Il fumo passivo, per esposizione cronica, è in grado di peggiorare la funzione polmonare in senso ostruttivo (riduzione di FEV1 e dei Flussi

Espiratori Forzati – FEF25-75) e, nei bambini asmatici, è in grado di scatenare frequenti crisi.

In linea generale l'esposizione al fumo passivo è capace di determinare incremento dei sintomi respiratori (tosse, espettorato, dispnea), equivalenti a quelli dei fumatori cosiddetti leggeri (<10 sigarette al dì), con sviluppo di quadri di bronchite cronica.

CANCRO DEL POLMONE E BPCO IN TOSCANA E NELLA PROVINCIA DI AREZZO

Dati relativi al 2002 per quanto riguarda la Toscana evidenziano come il K polmonare risulti al 1° posto tra i tumori come causa di morte nei maschi ed al 4° posto nelle femmine. Il tasso di mortalità per K polmonare nel 2002 in Toscana è stato di 65.1/100.000 abitanti nei maschi e di 13.5/100.000 abitanti nelle femmine.

I dati relativi all'anno 2002 per Arezzo e Provincia non si discostano significativamente dalla media regionale, pertanto i valori sopra riportati devono essere ritenuti indicativi anche della realtà locale. Per quanto riguarda invece i dati relativi all'incidenza della diagnosi di K polmonare per macroaree, questi risentono di numerose variabili, quali la mobilità dei pazienti verso realtà sanitarie diverse, che costituiscono dei bias.

Dall'analisi della casistica della struttura di Endoscopia Toracica dell'Ospedale San Donato di Arezzo (dati gentilmente forniti dal Dr Mario Naldi) si rileva che la diagnosi di carcinoma broncogeno nei vari tipi istologici, nel decennio 1993-2003, è stata formulata in 892 pazienti, in base a prelievi biotici ottenuti durante fibrobroncoscopia (89.2/anno). Di questi pazienti, 757 erano maschi e 135 femmine. A tali diagnosi devono essere aggiunte quelle formulate negli altri Presidi della Provincia e nello stesso Ospedale San Donato anche con metodiche diverse (biopsie polmonari TAC-guidate, ECO-guidate, etc.).

Per quanto riguarda la BPCO, una stima della prevalenza globale nella popolazione non ha senso in quanto la patologia si sviluppa nell'età adulta e senile, salvo casi sporadici giovanili legati a deficit congenito di alfa1-antitripsina ed asma cronicizzata. Il tasso di prevalenza acquista altresì significato prendendo in considerazione la popolazione ultrasessantacinquenne, dove tende a raggiungere il 20%. Tuttavia tali dati devono essere considerati in modo critico poiché è noto come la BPCO sia una di quelle patologie che risultano sottostimate nella effettiva incidenza, in quanto esiste la comune tendenza a ricorrere alla spirometria solo nei casi in cui sia evidente una forte compromissione clinica. In tal modo, per usare un luogo comune, è possibile vedere solo la punta dell'iceberg.

Non esistendo un sistema di screening per la BPCO omogeneo in tutta la Provincia di Arezzo e non essendo presente un registro dei pazienti con

BPCO, la reale stima della incidenza e della prevalenza della patologia risulta difficoltosa anche nella nostra realtà locale. La consultazione delle decine di migliaia di esami funzionali respiratori raccolti nell'archivio cartaceo del Servizio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale San Donato di Arezzo permetterebbe di valutare quanti nuovi soggetti hanno ricevuto una diagnosi di BPCO ogni anno e quanti sono i pazienti con BPCO che sono affetti a tale struttura in un certo lasso di tempo. Oltre a rappresentare uno sforzo fisico e mentale enorme per il ricercatore, anche tale approccio risentirebbe degli stessi bias epidemiologici evidenziati per il K polmonare. L'acquisizione di un software che permettesse di selezionare i pazienti con ostruzione bronchiale dal

nostro enorme database digitale porterebbe altresì a velocizzare il processo ma introdurrebbe nel numero totale anche moltissimi asmatici, con sovrastima dei dati.

Per avere un'idea sulla numerosità dei pazienti dimessi con diagnosi di BPCO, principale o secondaria, dall'Ospedale San Donato di Arezzo, abbiamo valutato per un periodo di 18 mesi le schede nosologiche dei ricoverati nei Reparti di Pneumologia, Medicina Interna e Medicina ad Indirizzo Geriatrico. I pazienti in cui era presente alla dimissione anche la diagnosi di BPCO sono risultati il ragguardevole numero di 975 (quasi due pazienti al giorno per 3 Reparti).

Centro di catalogazione ai fini orientativi di strumenti storico scientifici della Provincia di Arezzo
COLLEZIONE F. FELICI AREZZO

Numero Scheda: 01

Oggetto: **Apparecchio d'induzione**

Categoria: **Apparecchio Elettromedicale**

Costruttore: **Radiguet a Paris** Anno di Costruzione: **meta sec. XIX**

Diciture: **"Radiguet a Paris"**

Materiali: **Legno Ottone Rame Carta.**

Dimensioni: **L.14,5 P.7 H.3,5**

Accessori: **Due eccitatori a manubrio.**

Stato di Conservazione: **Ottimo** Provenienza: **Acquisto**

Descrizione: **Piccolo rocchetto di Ruhmkorff con graduatore di corrente costituito da un piccolo cilindro di rame che scorre nell'interno dell'avvolgimento. L'apparecchio è da collegarsi ad una pila del tipo Grenet.**

Inventario di collezione: 1
eseguito piccolo restauro



Centro di catalogazione ai fini orientativi di strumenti storico scientifici della Provincia di Arezzo
COLLEZIONE F. FELICI AREZZO

Numero Scheda: 02

Oggetto: **Apparecchio d'Induzione.**

Categoria: **Apparecchio Elettromedicale**

Costruttore: **Luigi Gorla Milano** Anno di Costruzione: **XX secolo**

Diciture: **"Apparecchi Elettromedici Luigi Gorla Milano Corso G.Celso 17"**

Materiali: **Contenitore e base in legno, contatti e morsetti in ottone, rocchetto in filo di rame rivestito in carta e bachelite, porta elettrodi in legno e ottone**

Dimensioni: **L.15 P.8 H.13**

Accessori: **Due eccitatori a manubrio.**

Stato di Conservazione: **Ottimo** Provenienza: **Acquisto**

Descrizione: **L'apparecchio è composto da un piccolo rocchetto di Ruhmkorff, veniva impiegato per sottoporre i pazienti a faradizzazione (da Faraday). La terapia faradica era in voga fino alla seconda metà dell'Ottocento per la cura di malattie del sistema nervoso o dell'apparato muscolare. In pratica si sottoponeva il corpo del paziente al passaggio di corrente generata da apparecchi di questo tipo. L'applicazione di corrente elettrica avveniva tramite l'applicazione di elettrodi di varia foggia a seconda dell'uso.**



LIBERTÀ DI NON FUMARE - LIBERTÀ DI FUMARE

Roberto G. Salvadori

1. Definizione dei termini.

Il termine *libertà* ha una pluralità di significati che variano non solo nel tempo e nello spazio ma anche in relazione al contesto specifico in cui il vocabolo viene usato.¹ Per semplicità qui intendiamo per libero il soggetto che non è sottoposto a costrizioni da parte di altri.²

Da tener di conto anche della abbastanza frequente distinzione tra libertà positiva e libertà negativa. La prima si ha quando si afferma il diritto di un individuo a compiere un certo tipo di azione (*libertà di parola*, ad esempio), la seconda quando si afferma il diritto di un individuo a non essere condizionato da qualcosa che viene considerato generalmente come dannoso, pericoloso, inutile, ecc. (*libertà dalla paura*).³

In alcuni casi, come quello che stiamo esaminando, la libertà positiva rinvia a quella negativa e viceversa.

2. Libertà e responsabilità.

La libertà di fumare è correlata al senso di responsabilità (come avviene per molte altre libertà): il fumo, nel giudizio pressoché unanime dei medici, reca danno sia a chi fuma che a chi si trova a respirare il fumo altrui (fumo passivo). C'è, quindi, compiendo questa azione, una responsabilità nei confronti di sé stessi e una responsabilità nei confronti degli altri.

L'affermazione secondo la quale il fumo è dannoso è di carattere probabilistico-statistico, conformemente alle caratteristiche della medicina, che è scienza empirica (e quindi fallibile).

Sappiamo (ossia: prevediamo) che in un gruppo – supponiamo – di cento fumatori, novanta di essi, all'incirca, verranno danneggiati più o meno gravemente dalla loro abitudine mentre una decina di essi resterà indenne da conseguenze negative. Viceversa e corrispondentemente i non fumatori non hanno alcuna garanzia assoluta di non contrarre un cancro polmonare, ma soltanto di avere una non trascurabile probabilità di rimanerne indenni. Inoltre, ovviamente, la scienza medica è in grado di indicare le probabilità maggiori che ha un fumatore di incorrere in una malattia grave, ma non può prevedere *chi*, con il suo nome e cognome, ne verrà colpito. Queste considerazioni sono generalizzabili e valgono per qualsiasi patologia e investono qualsiasi percorso di diagnosi, prognosi, terapia.

Quindi, da un punto di vista razionale (o semplicemente ragionevole) l'argomento addotto da alcuni fumatori, secondo il quale l'impossibilità di deter-

minare con precisione chi, come, quando (e se) contrarrà una malattia grave, legittima l'affidarsi al caso e alla speranza che il destino sia favorevole, è difficilmente sostenibile e, soprattutto, non cancella i problemi derivanti dal fumo. L'atteggiamento *fatalistico*, oltre a essere esposto al sospetto di mascherare un malinteso interesse individuale, non è un atteggiamento responsabile o, più propriamente, chi lo fa suo si assume la responsabilità di rifiutare la sua responsabilità (qualcosa di simile a quello che avviene quando si sceglie di non scegliere e che è, a sua volta, una scelta).

Né si comprende come il criterio di affidarsi alla probabilità, sia pure stimata in modo grossolano, approssimativo e inconsapevole, considerato valido per quasi ogni gesto della nostra vita quotidiana, debba essere abbandonato proprio in questo caso.

3. Diritto di disporre della propria vita.

Molti sono i fumatori che rivendicano il diritto di fumare, «in privato», e cioè non in presenza di altri, come parte di un principio più generale: il diritto di disporre della propria vita, come meglio si crede. Alcuni di questi denunciano, a questo riguardo, una ingerenza indebita dello Stato nella loro vita privata.

La questione è più complessa di quello che può sembrare a prima vista e presenta interrogativi tanto di carattere giuridico che di carattere etico ed economico-sociale.

3.1. Diritto di disporre della propria vita. I riflessi giuridici.

Si può escludere che il tabagismo venga assimilato a un suicidio o a un tentato suicidio. Non solo mancano, al riguardo, ogni volontà e ogni intenzionalità di suicidarsi e la stessa colposità, come la preterintenzionalità, sono molto dubbie (il fine primo è quello di procurarsi un piacere, il ricevere un danno è un effetto «collaterale» indesiderato), ma il nostro codice penale non considera reato né il suicidio né il tentato suicidio. Reato, invece, è l'istigazione al suicidio, e una propaganda che inviti a fumare potrebbe essere ritenuta criminosa e, di fatto, in alcuni casi, tale viene considerata.⁴ Il problema si pone a proposito dell'assunzione di qualsiasi droga e anche dell'alcool (se l'alcool viene assimilato a una droga). Sorge anche nei casi in cui venga praticata la cosiddetta eutanasia (sui quali, tuttavia, qui non è luogo a discutere).

L'orientamento attuale della giurisprudenza

respinge anche l'ipotesi che il tabagismo possa configurarsi come un caso di autolesione. L'autolesionismo, è preso in considerazione come reato soltanto nel caso in cui venga compiuto a fini fraudolenti (*per conseguire per sé o per altri il prezzo di un'assicurazione contro infortuni*: art. 642 C.P.), o – dal codice militare – quando sia praticato con lo scopo di sottrarsi al servizio delle armi.

Tuttavia è da rilevare il problema che è nato a proposito della pubblicità data dalle fabbriche produttrici alle loro confezioni di tabacco. Ad esempio con scritte sulle automobili da corsa o sulle tute dei loro piloti. Sempre a titolo di esempio, lo Stato italiano – che detiene il monopolio dei tabacchi, ricavandone non indifferenti entrate – si è sentito obbligato a far stampare sui pacchetti di sigarette l'avvertenza che il fumo è nocivo. Ne deriva un'evidente contraddizione nella nostra legislazione: da un lato lo Stato si preoccupa di limitare l'abitudine del fumo e, dall'altro, la incentiva. Il Ministero delle Finanze ignora quello che fa il Ministero della Salute, e viceversa.

Ad ogni modo le norme giuridiche vigenti riconoscono ai singoli individui il diritto di fumare, da soli o in compagnia di altri fumatori, a determinate condizioni. In pratica: nelle proprie abitazioni, in spazi liberi all'aperto (e quindi anche in strada), in ambienti riservati ai fumatori (i locali pubblici – bar, ristoranti – sono tenuti a destinare una sala ben aerata ai fumatori). Il tabagismo, in quanto tale, non è ritenuto un reato. In questo viene considerato simile all'alcolismo, ed è da notare che anche l'assunzione di alcolici va soggetta a precise condizioni (è vietato guidare in stato di ebbrezza). Più complesso è, invece, il caso di assunzione delle droghe che non è, qui, oggetto di esame.

3.2 Diritto di disporre della propria vita. I riflessi etici.

Il *diritto* alla salute implica il *dovere* di curarsi?⁵ Essere in buona salute è un compito che ciascuno di noi ha nei confronti di sé stesso e, almeno per certe patologie, anche nei confronti degli altri? E, in caso affermativo, fin dove può e deve spingersi la cura di sé?

Sono quesiti intorno ai quali le opinioni sono divise, in primo luogo tra coloro i quali ritengono che l'uomo *abbia* un corpo e coloro che ritengono che l'uomo *sia* un corpo. Nel primo caso s'intende che ciascuno di noi abbia a disposizione un bene da utilizzare secondo criteri propri, anche se entro certi limiti (una convinzione che facilita, da un lato la donazione degli organi *ex vivo* e legittima o quanto meno giustifica l'adozione di comportamenti a rischio come il fumo, dall'altro); il secondo caso implica, almeno potenzialmente, il ricorso a principi più restrittivi.

La questione si complica se accanto o insieme al corpo si ammette l'esistenza di un'anima. Prevale,

in questi casi, l'orientamento a considerare il corpo come uno strumento che Dio ha messo a nostra disposizione a certe condizioni. Ma poiché il corpo viene concepito come parte integrante di una realtà (la persona), investita dalla sacralità che Dio le ha conferito, si chiede solitamente un rispetto e un'attenzione per il corpo che non consentono di trattarlo semplicemente come un organismo vivente da manipolare in vista del conseguimento di un fine ritenuto utile: la sua sacralità finisce con il determinarne l'intangibilità. Si pensi, a titolo di esempio, al dibattito che si è avuto e che continua ad aversi sulla definizione dell'embrione come persona).⁶

3.3 Diritto di disporre della propria vita. I riflessi economico-sociali.

Il riconoscimento del diritto a fumare (e quindi a recarsi un probabile danno) è talvolta, e sia pur raramente, accompagnato dall'invito ad assumersene interamente le conseguenze: le cure per le eventuali affezioni contratte a causa del fumo dovrebbero essere a carico dello stesso fumatore: il Servizio sanitario nazionale verrebbe esonerato dal farsene carico.

A parte la difficoltà di stabilire con chiarezza la causa vera della patologia sopraggiunta (a determinare la quale possono concorrere altri fattori non imputabili al fumatore, come, ad esempio, l'inquinamento atmosferico) il criterio che si vorrebbe imporre è in contraddizione con il principio affermatosi giuridicamente (ed eticamente) e accolto dalla nostra Costituzione, all'art. 32: tutti i cittadini hanno diritto a un trattamento terapeutico quale che sia la causa della loro infermità. L'autolesionismo potrà essere oggetto di una valutazione morale (come nel caso del fumatore) o di una sanzione dal punto di vista penale (come nel caso di chi si procura una lesione a fini fraudolenti), ma in nessun caso colui che ha compiuto il gesto potrà essere punito con l'esclusione dalle cure dovutegli.

3.4 Diritto di disporre della propria vita. Conclusioni.

La legislazione vigente riconosce ai singoli cittadini il diritto di decidere di fumare o di non fumare, conservando gli uni e gli altri la stessa dignità. L'esercizio del diritto è subordinato all'osservanza di alcune regole, rivolte tutte a impedire che il fumo danneggi altre persone.

Così concepite le limitazioni non si prestano a obiezioni sostanziali, anche se, indubitabilmente di limitazioni si tratta. Il fumatore che le rispetta ha diritto a non essere criminalizzato e anzi, ancora di più, a essere rispettato.

4. La questione del fumo passivo (il danno altrui). Le patologie possibili derivanti dal tabagismo.

Il tabacco viene utilizzato in varie forme: tabacco da fiuto, tabacco da masticare, tabacco da fumare. Quest'ultimo si presta a essere confezionato in più modi (sigaretta, sigaro, pipa) che sono anche gli unici a proposito dei quali si pone il problema delle responsabilità del fumatore nei confronti degli altri.

Il tabacco contiene percentuali variabili di nicotina, alcaloide tossico, e diverse sostanze cancerogene, tra cui il catrame, o meglio varietà di catrame. *Esiste una correlazione diretta fra quantità di tabacco fumato, durata del periodo di uso e probabilità d'insorgenza di una forma tumorale. [...] I fumatori presentano un maggior rischio di cancro dei polmoni, della vescica, dei reni, del pancreas. Ugualmente, nei fumatori esiste un pericolo elevato di cancro nella cavità orale, della faringe, della laringe e dell'esofago.*⁷ Il fumo è responsabile anche di patologie non cancerose: bronchite cronica, enfisema, coronaropatie, ipertensione, vasculopatia periferica (con accrescimento delle probabilità di ictus). Il fumo è molto dannoso nella gravidanza (ad esempio genera nel feto, una predisposizione all'asma bronchiale). Nella popolazione maschile produce, a quel che sembra, una minor potenza virile.

*Probabilmente la conseguenza dannosa più nota del fumo è il cancro del polmone. Oltre 30 studi eseguiti in 10 paesi hanno dimostrato l'esistenza di un legame diretto tra il fumo e il cancro del polmone, una patologia difficile da trattare con successo [...].*⁸ L'incidenza è minore presso i fumatori di sigaro e di pipa, perché nel loro caso il fumo non viene aspirato. Sono colpiti, tuttavia, anche coloro che, non essendo fumatori, inalano le sostanze nocive contenute nel fumo altrui, i quali vanno incontro a rischi del tutto simili e, come minimo, a tosse, affanno e lacrimazione degli occhi, mal di testa, ecc.

4.1 La questione del fumo passivo (il danno altrui). «Neminem laedere».

Il principio *alterum non laedere*, uno dei fondamenti del diritto romano sta ovviamente alle origini, oltre che delle limitazioni imposte ai fumatori, anche di moltissimi altri comportamenti dell'uomo.

Semplicissimo nella sua enunciazione e immediatamente persuasivo, non è, però, di applicazione sempre facile, soprattutto nei casi – così frequenti – in cui la ricerca, da parte di un individuo, di non recare danno agli altri implica una rinuncia a un piacere previsto, un «sacrificio». In ognuno di noi il conflitto tra gli impulsi a soddisfare esigenze soggettive e il prestare ascolto a quelle degli altri fa parte della vita quotidiana. Egoismo e altruismo, se così possiamo chiamarli, si fronteggiano, si alternano, si mescolano tra loro in varia misura, costantemente. Alcune concezioni, tra religiose e

filosofiche, tipiche soprattutto dell'Oriente, sottolineano il fatto che la mia sola esistenza implica, in qualche modo, dei condizionamenti, molti dei quali indiretti e non immediatamente percepibili, delle esistenze altrui.

A volte le scelte da compiere sono drammatiche. Si pensi al problema tipico degli affetti da AIDS o dei sieropositivi di evitare di trasmettere al proprio partner il contagio. E si tenga presente che il fumo passivo è una forma particolare di contagio.

Né c'è una regola fissa e valida universalmente per determinare la scelta migliore. Ogni decisione va esaminata nel suo contesto ed è il risultato di una vicenda individuale.

Tuttavia il principio generale *neminem laedere* rimane valido e costituisce un orientamento per la coscienza di ognuno.

4.2 La questione del fumo passivo (il danno altrui). Il senso di responsabilità.

È chiaro, come si è detto fin dall'inizio, che la questione che stiamo trattando mette in causa il senso di responsabilità del fumatore, con la precisazione doverosa che la responsabilità morale ha un ambito più ampio (o più profondo) di quella giuridica, dove può dar luogo a un giudizio di imputabilità o, più oltre, di colpevolezza che, se provata, va incontro a una sanzione.

4.3 La questione del fumo passivo (il danno altrui). Conclusioni.

Le conclusioni, semplicissime, si identificano con quelle a cui siamo giunti prendendo in esame il tema del diritto a disporre della propria vita:

Il senso di responsabilità assume significato etico, allorché si verifica un accordo tra fumatore e non-fumatore, in cui il primo cerca di non procurare al secondo un danno e il secondo rispetta la scelta *tabagistica* del primo, non condannandola.

Note

¹ Per una rassegna dei valori assegnati alla parola *libertà*, cfr. NORBERTO BOBBIO; NICOLA MATTEUCCI; GIANFRANCO PASQUINO, *Il dizionario di politica*, Torino, UTET Libreria 2004, *sub voce*.

² La definizione è tratta da quella che può considerarsi classica di Spinoza: *Ea res liberadicetur, quae ex sola suae naturae necessitate existit, et a se sola ad agendum determinatur*; necessaria autem, vel potius coacta, quae ab alio determinatur ad existendum et operandum certa ac determinata ratione. BENEDETTO SPINOZA, *Ethica ordine geometrico demonstrata*, Bari, Laterza 1933, p. 4. La sottolineatura è mia e serve a distinguere la libertà dell'uomo da quella che Spinoza attribuisce alla realtà.

³ Il richiamo è alle «quattro libertà» elencate dal Presidente degli Stati Uniti d'America, Franklin Delano, Roosevelt; nel suo messaggio al Congresso del 6 gennaio 1941: *freedom of speech, freedom of faith, freedom from need, freedom from fear*. Le prime due, contrassegnate dalla preposizione di sono positive, le altre due, contrassegnate da sono negative.

⁴ L'art. 580 del Codice Penale (*Istigazione o aiuto al suicidio*), recita così: *Chiunque determina altri al suicidio o rafforza l'altrui pro-*

posito di suicidio, ovvero ne agevola in qualsiasi modo l'esecuzione è punito con la reclusione da cinque a dodici anni. Se il suicidio non avviene è punito con la reclusione da uno a cinque anni, sempre che dal tentativo di suicidio derivi una lesione personale grave o gravissima. – Le pene sono aumentate se la persona istigata o eccitata o aiutata si trova in una delle condizioni indicate nei numeri 1 e 2 dell'art. precedente [minori degli anni diciotto, infermi di mente]. Nondimeno se la persona suddetta è minore degli anni quattordici o comunque è priva della capacità d'intendere e di volere si applicano le disposizioni relative all'omicidio (575-577).

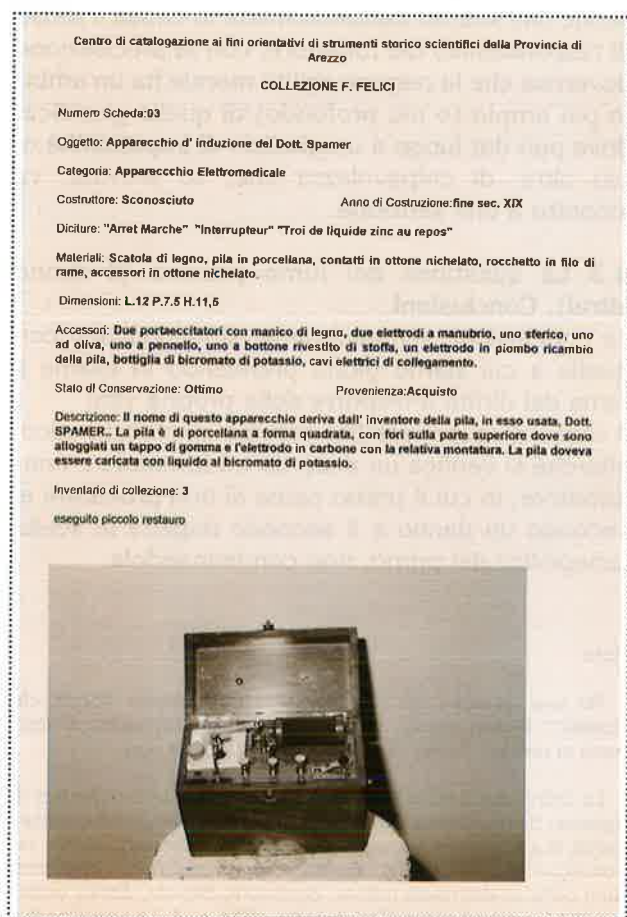
⁵ La domanda può essere stesa al dettato della nostra Costituzione che, al primo comma, dell'art. 32 afferma che *La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività [...]*. Quel diritto include tacitamente anche il dove-

re di curarsi, o no? La risposta prevalente in ambito cattolico è affermativa, e negativa in ambito laico.

⁶ La complicazione ha un riflesso nel testo costituzionale. L'art. 32, il cui primo comma è stato citato nella nota precedente, così prosegue nel secondo e ultimo comma: *Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.*

⁷ Tratto da "Enciclopedia medica – La salute dalla A alla Z", vol. II, Roma, Editoriale la Repubblica, *ad vocem*.

⁸ Ib.



AMILOIDOSI PRIMARIA

Laura Mencarini
Specialista in Medicina Interna.
Ospedale San Miniato (Pisa)

Per informazioni:
Tel. 055 900586
e-mail: lauramencarini@interfree.it

Caso Clinico:

Donna di 90 anni, ipertesa da circa 30 anni in riferito buon controllo farmacologico. Non diabetica. Non fumatrice. Anamnesi patologica remota positiva per infarto miocardio non Q circa 15 anni prima e successivo rilievo di fibrillazione atriale a bassa frequenza ventricolare, in terapia con anti-coagulanti orali con range INR fra 2 e 3. In discreto compenso da alcuni anni in terapia con ace-inibitori, digitale, dicumarolici, beta-bloccanti e nitrati transdermici. La notte precedente il ricovero comparsa di dispnea ingravescente con ortopnea e dolore toracico precordiale. All'ingresso paziente vigile, orientata, lucida, collaborante, dispnoica, pallida. Al torace rantoli crepitanti alle basi ed in campo medio bilateralmente. Al cuore toni aritmici per fibrillazione atriale a frequenza ventricolare media di 70 bpm. Soffio sistolico lieve 2/6 Levine, irradiato debolmente all' ascella. Quarto tono al mesocardio. Nella norma il restante esame obiettivo. Gli enzimi miocardiospecifici ripetuti due volte a distanza di 12 ore, sono risultati nella norma; mentre l' emocromo mostrava una lieve anemia debolmente macrocitica (Hb 11,5 g/dl; MCV 94 fl). Un Rx torace evidenziava una congestione ilare diffusa, con ingrandimento dell' ombra cardiovascolare. Un Ecocardiogramma evidenzia un ipertrofia del setto e della parete posteriore (rispettivamente circa 17 e 18 mm) senza asinerogie regionali e con grave riduzione della funzione ventricolare sinistra (FE 20%) e pattern morfologico caratteristico per amiloidosi cardiaca.

Revisione della letteratura:

L'amiloidosi primaria è un raro disordine caratterizzato dalla generazione di aggregati proteici tossici, insolubili, che sono depositati nei tessuti sottoforma di proteine fibrillari tipo "*β-sheet*"¹. I depositi di amiloide sono riconosciuti per la tipica birifrangenza al microscopio a luce polarizzata, dopo colorazione con rosso Congo e la presenza di rigide fibrille di circa 7,5-10 nm di diametro al microscopio elettronico. L'amiloidosi può essere primaria, cioè non associata a patologia nota o secondaria ovvero a malattie neoplastiche, malattie infiammatorie croniche o talora infezioni croniche. Molti fisiologi hanno cercato di dimostrare la natura dell'amiloidosi, ma essa rimane ancora un gros-

so argomento di discussione e pone non poche problematiche nella diagnosi nonché nel trattamento di questa patologia. Sembra che esistano circa 21 diverse proteine, riconosciute come agente causale dell' amiloidosi. Sebbene tali proteine abbiano funzioni e morfologie eterogenee, esse possono generare fibrille morfologicamente indistinguibili². La caratteristica essenza dell' amiloidosi sembra essere la capacità di tali proteine di acquisire più di una conformazione tipica delle proteine "camaleonti"³. Nell'amiloidosi alcune proteine potrebbero avere capacità di acquisire forme differenti attraverso vie diverse. La proteina potrebbe avere la capacità di assumere conformazioni patologiche che diventano più evidenti con l'età (esempio la normale transtiretina in pazienti con amiloidosi sistemica senile o la beta2- microglobulina in pazienti sottoposti ad emodialisi da lungo tempo). Un ulteriore meccanismo sembra quello di sostituzione di un singolo aminoacido nella proteina nell'amiloidosi ereditaria⁴. Tali meccanismi potrebbero coinvolgere fattori di natura genetica favoriti da fattori ambientali tramite l'interazione con la matrice extracellulare⁵. Nell'amiloidosi a catene leggere, che insorge nel 12-15% dei pazienti colpiti da mieloma, sembra che siano implicati due segmenti genici Vλ (6α e 3r) che contribuiscono in modo uguale a codificare il 42% delle catene λ amiloidogeniche. Nell'amiloidosi familiare la sostituzione di un singolo aminoacido metabolizza una proteina normale in una amiloidogenica. Le proteine prototipiche sono transtiretina ed il lisozima. Approssimativamente sembrano essere riportate circa l'80% delle mutazioni nella transtiretina. Quattro varianti patogenetiche di lisozima sono state rilevate ed una quinta variante Thr70Asn sembra apparentemente non patogenetica. Fondamentale sembra essere la stabilità conformazionale delle proteine. La variante Thr119Met di transtiretina ha un effetto stabilizzante sui tetrametri di transtiretina, in associazione con la variante amiloidogenica Val30Met. I soggetti con tetrametri di transtiretina riflettenti il genotipo Met30/Met119 sono protetti dalla malattia rispetto a quelli con genotipo Met30/wild-type. In alcune proteine, come per esempio la gelsolina, la parziale distensione causata dalla mutazione rende la proteina suscettibile dall' attacco di proteasi, quindi provocando il rilascio di polipeptidi altamente amiloidogenici⁶.

Numerosi sono gli organi potenzialmente colpibili; per esempio il rene, il cuore, il fegato ed ovviamente l'encefalo. Le manifestazioni cliniche possono essere numerose. Per esempio una proteinuria inspiegata, una cardiomiopatia ipertrofica, scompenso cardiaco congestizio, neuropatia periferica, sindrome del tunnel carpale, macroglossia, epatosplenomegalia⁷. Il coinvolgimento cardiaco insorge nel 40-50% dei pazienti con amiloidosi primaria ed è associato con una cattiva prognosi. I diffusi depositi di amiloide causano solitamente un disturbo miocardio riguardante sia la funzione sistolica che quella diastolica⁸. I sintomi del coinvolgimento cardiaco comprendono solitamente la dispnea progressiva, la astenia, la tachicardia. Talora lo scompenso cardiaco congestizio potrebbe essere la manifestazione iniziale. L'angina è spesso presente, ma non sempre e soltanto associata a coronaropatia. Ascoltatoriamente è possibile rilevare un ritmo di galoppo con terzo e quarto tono. Test ematici come il dosaggio della troponina I, dell'attività reninica plasmatica, del peptide natriuretico cerebrale o le endoteline sono stati recentemente introdotti come indici prognostici⁹. L'Elettrocardiografia mostra un pattern con bassi voltaggi a tipo pseudo-infarto. L'Ecocardiografia Doppler è un metodo non invasivo che permette lo studio "fisiologico" cardiaco e le strutture vascolari, notoriamente includenti il rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro, associato ad un anormale rilassamento, dilatazione dell'atrio, riorganizzazione valvolare e modificazione dei grandi

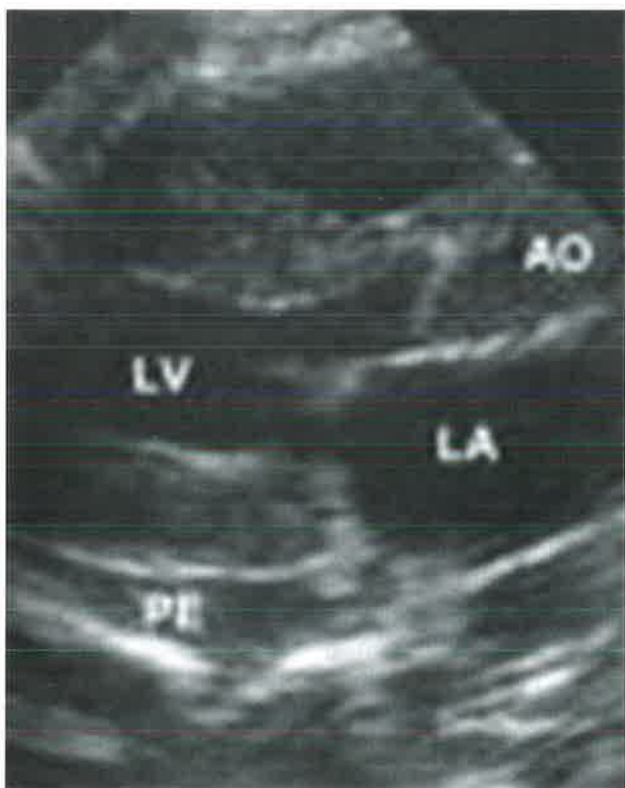


Fig. 1 - Immagine Ecocardiografica di Amiloidosi cardiaca

vasi. Un recente studio sembra aver dimostrato che se sono presenti bassi voltaggi cardiaci ed uno spessore settale interventricolare $> 1,98$ cm, la diagnosi di amiloidosi cardiaca potrebbe essere fatta con una sensibilità del 72% ed una specificità del 91%, concludendo dunque che nella diagnosi di amiloidosi una combinazione di parametri notoriamente non invasivi, bassi voltaggi e incremento dello spessore settale interventricolare è un utile test diagnostico. La spettroscopia RMN ^1H (protoni) si è mostrato un utile metodo per lo studio del metabolismo cardiaco. In modo particolare il rapporto fra lipidi e creatina e i loro valori sembrano essere fondamentali importanti per lo studio del metabolismo cardiaco. Tuttavia i metodi non invasivi sembrano avere un valore predittivo positivo del 79%-88% e la certezza definitiva proviene solo dall'esame istologico. Nel caso di coinvolgimento cardiaco rimane un vero problema confermare la presenza dell'amiloide nel miocardio con una sensibilità del 100%. In modo particolare il Test basato sulla biopsia del grasso periombelicale sembra essere altamente variabile. Spesso risulta non clinicamente conclusivo ed inoltre sembra avere, secondo alcuni autori, una sensibilità del 75% e specificità del 92%. Infine il profilo di velocità miocardica nel setto ventricolare e nella parete posteriore mostra un distintivo pattern serrato, che potrebbe essere correlato ai depositi di amiloide nel miocardio. Il trattamento dell'amiloidosi può essere sintomatico, diretto agli organi colpiti o più razionalmente diretto a ridurre la produzione di anormali proteine (come per esempio la chemioterapia con il trapianto di midollo autologo). Tuttavia non esiste un efficace cura per l'amiloidosi primaria. Il $\text{TNF-}\alpha$ è stato implicato in vari disordini amiloidotici. Perciò è stato usato l'Etanercept per trattare pazienti con amiloidosi avanzata. In particolare in uno studio recente è stato somministrato etanercept per una media di 42 settimane. Dei pazienti studiati 8 (50%) hanno mostrato un oggettivo miglioramento dimostrato e 14 pazienti (88%) ha mostrato un miglioramento soggettivo nei sintomi. Tuttoggi per alcune forme di amiloidosi il trapianto autologo di cellule staminali resta l'approccio terapeutico più efficace. Un'associazione di Melphalan e desametasone viene usata per il trattamento dei pazienti non eleggibili per il trapianto autologo, ma con risultati insoddisfacenti. Sembra che l'associazione di Melphalan e M-Dex ovvero alte dosi di Desametasone determini una migliore risposta determinando anche un 33% di remissioni con buona tollerabilità (10).

VERSO L'OSSERVATORIO SULLE MALATTIE PROFESSIONALI

Domenico Sallese*, Marcello Bordiga**

* Direttore U.O. Igiene e Salute Luoghi di Lavoro AUSL 8 Arezzo

** Medico di Medicina Generale e Medico Competente

Premessa

Si ritiene che un'adeguata conoscenza dei casi di malattia professionale a livello locale e delle patologie correlabili al lavoro, possa costituire non solo un utile strumento per la programmazione delle attività dei Servizi di Prevenzione nei Luoghi di Lavoro, ma anche un'importante risorsa per la realizzazione di iniziative di sensibilizzazione e promozione della salute.

Risulta pertanto utile adottare provvedimenti che garantiscano una migliore individuazione dei casi di malattia professionale, certi o sospetti, e che favoriscano lo scambio d'informazioni tra tutti i soggetti con competenze in tale ambito, attraverso la raccolta e gestione dei dati epidemiologici a livello locale, e l'integrazione con i sistemi informativi nazionali e internazionali.

Obiettivo generale

Ampliare la conoscenza sul fenomeno delle malattie professionali perdute o sottovalutate.

Obiettivi specifici

- Migliorare i flussi delle notizie di malattia professionale, promuovendo la completezza delle segnalazioni ed il tempestivo invio delle stesse a tutti i destinatari per la raccolta e l'elaborazione dei dati.
- Migliorare lo scambio d'informazioni e conoscenze sui casi di malattia professionale tra soggetti con competenza in materia e migliorare il processo di attribuzione causale.
- Ridurre i fenomeni di sotto-notifica delle malattie professionali.
- Migliorare il processo di ricerca delle cause nei casi di malattia da lavoro e delle misure di prevenzione.
- Ridurre duplicazioni di attività diagnostico-strumentali e di laboratorio, al fine di razionalizzare il carico di lavoro per i soggetti pubblici e di ridurre oneri e disagi per l'utenza nell'ottica della qualità delle prestazioni sanitarie.

L'epidemiologia delle malattie da lavoro

Le malattie professionali riconoscono sempre più origini multifattoriali attribuibili oltre che a fattori di rischio lavorativi, anche a fattori costituzionali o alle abitudini di vita ed alle attività collettive. I dati epidemiologici mettono in evidenza un progressivo decremento delle MP sia nell'industria che nell'agricoltura, pur in presenza di fattori di rischio lavorativi noti, come ad esempio per la dermatosi

e malattie respiratorie su basi allergiche attribuibili a nuovi prodotti chimici; agenti biologici (l'OMS ne indica più di 200); patologie di origine ergonomica, come osteoartropatie da sovraccarico funzionale, posture incongrue o movimenti ripetitivi, comunque legate alle modalità di lavoro ed in particolare ai tempi. L'organizzazione e i carichi di lavoro, con le conseguenti modificazioni nelle relazioni interpersonali e gerarchiche dettate anche non ultimo dall'incertezza sul futuro occupazionale, emergono come aspetti d'importanza crescente per l'andamento dell'incidenza di fattori di rischio quali ad esempio il mobbing e altre violenze morali sul lavoro.

I fattori psicosociali e da stress, oltre ad intervenire direttamente nel determinismo degli infortuni, generando insoddisfazione sul lavoro, intaccano il benessere fisico e mentale. Nei paesi industrializzati una percentuale che oscilla dal 30 al 50% dei lavoratori dichiara di soffrire di stress psicologico o di sovraccarico con conseguenti disturbi del sonno e depressione, ma anche con un elevato rischio di malattie organiche.

Fattori teratogeni e mutageni o comunque influenti sulla capacità riproduttiva sia maschile che femminile, hanno spostato negli ultimi anni l'accento dalla tutela della gravidanza già instaurata o del periodo successivo alla nascita, alla protezione della salute riproduttiva.

Un recente problema è quello relativo ai cambiamenti nel mercato del lavoro a causa del diffondersi del decentramento delle imprese nel territorio, attraverso il trasferimento a piccole e/o piccolissime aziende di interi pezzi del ciclo produttivo, spesso e volentieri dei più nocivi. In quest'ambito rientra anche il diffondersi del lavoro atipico e precario, con la necessità dell'attivazione di un'attenta osservazione dei danni da lavoro, trattandosi di giovani lavoratori spesso immigrati con notevole mobilità e scarsa tutela lavorativa. Un'ultima riflessione merita il dato delle patologie tumorali denunciate, e in particolare delle non tabellate, che risultano ancora troppo esigue rispetto a quanto percepito dagli operatori del settore: basti pensare che nel nuovo elenco delle MP da denunciare ex art. 139 T.U. (DM del 27/04/2004) vengono individuati ben 38 agenti e/o lavorazioni per i quali, sulla base delle attuali conoscenze scientifiche, è altamente probabile che l'esposizione lavorativa causi l'insorgenza di tumori (Lista I, gruppo 6).

Prendendo in esame i dati nazionali INAIL

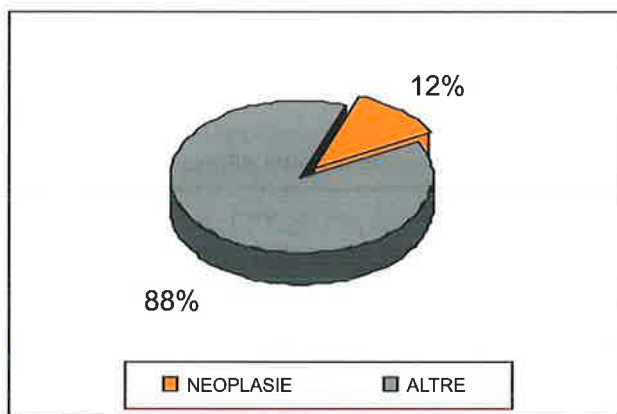


Fig. 1 - Neoplasie tabellate (Denunce 2003)



Fig. 2 - Neoplasie non tabellate (Denunce 2003)

(Figg. 1 e 2) appare pertanto fondato il sospetto che le denunce riguardino solo una quota ancora parziale rispetto al fenomeno reale dei tumori correlati al lavoro, quindi, anche in questa direzione dovrà indubbiamente mirare l'impegno di tutti i sanitari coinvolti che rappresentano ormai il 10% delle MP tabellate.

Ad Arezzo è in corso un'indagine finalizzata alla sorveglianza sanitaria dei lavoratori ex esposti ad amianto, che sta contribuendo a far emergere il fenomeno delle patologie connesse, comprese quelle neoplastiche.

I dati forniti dall'Inail documentano che in effetti esiste già un rapporto crescente delle denunce a favore delle malattie non tabellate (70% con onere della prova a carico del lavoratore) con prevalenza dell'ipoacusia, tendiniti, s. tunnel carpale e artrosi, contro le malattie cosiddette tabellate per le quali vige la presunzione del rischio. È da tener presente che le malattie indennizzate dall'Inail sono solo il 10% di quelle denunciate, il che sta a dimostrare la necessità di affinare le conoscenze sia di rapporto causale con i rischi lavorativi che di ordine diagnostico-clinico delle malattie professionali.

Il contributo dei sanitari per il miglioramento dei flussi informativi:

• **Medici competenti => ASL**

- Garantire i flussi informativi obbligatori (denuncia DM 38/00, referto AG).
- Concordare altri flussi informativi (Programma Sorveglianza Sanitaria, Relazione sanitaria aziendale, Invio per approfondimento di casi clinici).

• **ASL => Medici competenti**

- Condivisione dei dati statistici relativi alle notifiche di malattie professionali.
- Informazione sulla nuova tabella malattie professionali oggetto di denuncia (DM 27/04/04).
- Formazione sulle patologie emergenti.
- Gestione dei singoli casi clinici: diagnosi.

• **INAIL => ASL**

- Segnalazione delle malattie professionali riconosciute (referto).
- Condivisione dei dati statistici relativi alle malattie denunciate ai sensi del DM 27/04/04.
- Informazione sugli iter diagnostici adottati dall'Inail (da condividere con Asl).
- Formazione comune sulle patologie emergenti.

• **Medici MMG => ASL**

- Individuazione di pazienti con il sospetto clinico di malattia professionale ed invio alla ASL per approfondimenti, con particolare riferimento ai lavoratori autonomi, precari ed extracomunitari.

• **ASL => Medici MMG**

- Informazione sulla nuova tabella malattie professionali oggetto di denuncia (DM 27/04/04).
- Gestioni dei singoli casi clinici: diagnosi.
- Formazione sulle patologie professionali e correlate al lavoro.

Considerazioni conclusive

Le malattie professionali vanno ridefinendo la loro origine, qualificandosi sempre più come malattie correlate al lavoro, ma rappresentano pertanto un rilevante fenomeno sociale che richiede competenza ed attenzione da parte di tutti i sanitari coinvolti, perché emerga nella sua reale entità ed attualità. È necessario, quindi, impegnarsi a lavorare in rete come la Medicina moderna richiede, pur senza dimenticare l'insegnamento di grandi medici del passato, quale Bernardino Ramazzini che, come risulta nel suo *De morbis artificum diatriba* (1713), condusse uno studio del tutto originale sulle malattie professionali, analizzando le condizioni di lavoro e i disturbi conseguenti in 50 mestieri diversi, senza mai rinunciare a chiedere ai propri pazienti, nel corso dell'anamnesi, quel *quem laborem exercens* ancora molto attuale.

I DATI INAIL SULLE MALATTIE PROFESSIONALI: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI IN PROVINCIA DI AREZZO

Magi Margherita

Dirigente Medico I livello -INAIL Arezzo

Negli ultimi anni le denunce di malattie professionali sono aumentate e si è sentita la necessità di fare il punto della situazione per verificarne l'andamento. I dati delle tabelle sono relativi alle malattie professionali denunciate all'INAIL nel 2003 e 2004, prese in considerazione in base alla sola data di manifestazione della patologia (in modo analogo a quanto viene fatto per gli infortuni) e sono divise in relazione alla diversa gestione: agricoltura e industria-servizi.

Dall'esame delle tabelle si osserva come in primo luogo e, ovviamente, visto il minor numero di addetti, le malattie denunciate in agricoltura sia inferiore a quello dell'industria.

Nel corso degli ultimi due anni per la **gestione agricola** il numero dei casi manifestatisi è stato sostanzialmente costante.

Nell'ambito della gestione industria e servizi, invece, vi è stato un maggior incremento di denunce con andamento variabile per le varie tipologie di malattie.

Sempre da segnalare in calo costante i valori numerici delle malattie tabellate e in crescita quelli delle malattie non tabellate; presenti alcuni casi residuali di malattie non determinate, questo probabilmente per difficoltà esistente in qualche caso ad inquadrare in modo corretto dal punto di visto nosologico le patologie in rapporto alla presunta noxa professionale.

I dati relativi alla sede Inail di Arezzo per gli anni 2003-2004

Per quanto attiene la sede di Arezzo possiamo sintetizzare i dati nel modo seguente.

Le **malattie professionali manifestatesi e denunciate nel 2003** sono state **257**; di queste **235 nell'industria**, di cui **37 tabellate**, **198 non tabellate**, **22 nell'agricoltura**, di cui **6 tabellate** e **16 non tabellate**.

Nel 2004 abbiamo avuto **318 denunce**, in specie **297 nell'industria**, di cui **tabellate 31** e **non tabellate 255** e **11 indeterminate**, e **21 nell'agricoltura**, di cui **2 tabellate** e **17 non tabellate** e **2 indeterminate**.

Si ribadisce, quindi, come il numero della malattie tabellate manifestatisi sia nell'industria che nell'agricoltura sia sempre nettamente inferiore a quello delle non tabellate, con un andamento che riflette il trend seguito negli ultimi anni anche a livello nazionale e regionale, soprattutto nel settore dell'industria.

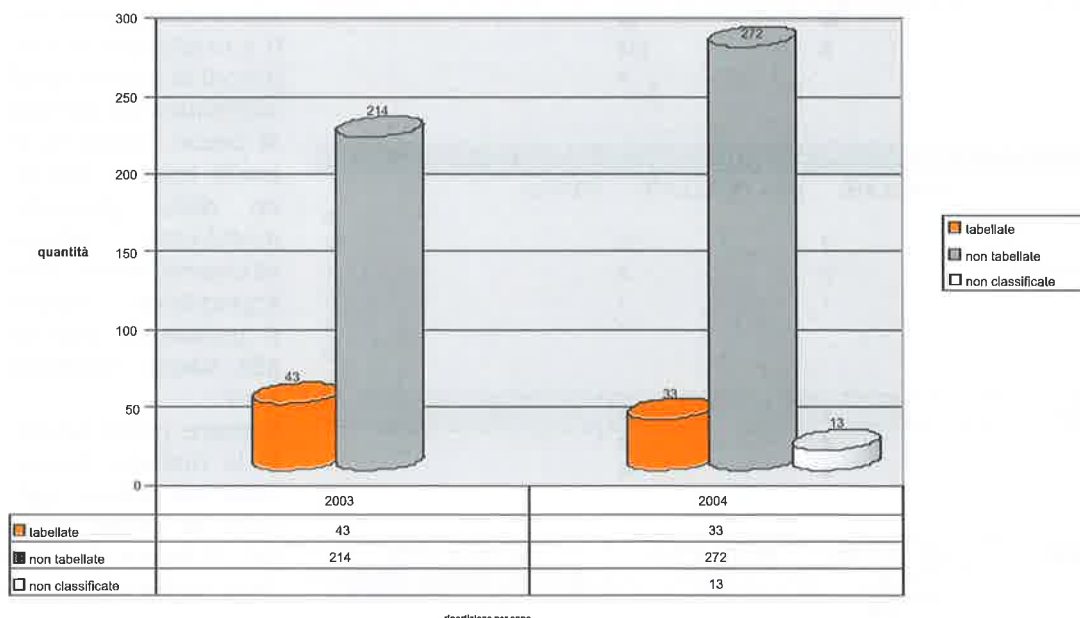
Per quanto riguarda le **malattie riconosciute effettivamente come professionali ed indennizzate dall'Istituto nel 2003** abbiamo un numero di casi pari a **29 nell'ambito della MP tabellate nell'industria** e **4 in agricoltura**; **59 casi di MP non tabellate nell'industria** e **4 nell'agricoltura**.

Nell'ambito delle malattie tabellate le patologie prevalenti sono rappresentate da silicosi, ipoacusie,

malattie cutanee (dermatiti allergiche ed irritative da contatto) e neoplasie da asbesto; per il 2004, seppur in dato è incompleto, poiché molti dei casi sono ancora in istruttoria e non sono stati definiti, si registra un netto aumento delle silicosi, in rapporto al lavoro capillare di indagine svolto, come è noto, dai

Sede di Arezzo- mp

anno 2003 e anno 2004



collegi del Servizio di Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro della ASL 8 in collaborazione con i Collegi della Medicina del Lavoro dell'Università di Perugia, nell'ambito del settore orafo in particolare e più in generale negli addetti alla microfusione. Tale processo produttivo che viene utilizzato per realizzare sia gioielli che piccoli oggetti metallici, comporta la realizzazione di modelli in "gesso". Tale "gesso" in realtà era ed è costituito anche fino al 70%-90% da polvere di silice cristallina (in buona parte cristobalite) e fino ad alcuni anni fa questa polvere, contenuta in sacchi, era prelevata, pesata e mescolata ad acqua dall'operaio addetto senza efficaci sistemi di prevenzione per inalazione delle polveri. Tali casi di silicosi nella maggioranza sono ad uno stadio del tutto iniziale e solo raramente hanno dato luogo a quadri invalidanti in persone piuttosto giovani. Essi rappresentano comunque un numero importante se raffrontato ai casi di silicosi riconosciuti a livello nazionale (in tutta Italia nel 2003 i casi indennizzati di silicosi sono stati 32) e sono un monito a tutti gli operatori nel settore della prevenzione a non abbassare mai la guardia quando si procede nella fase della valutazione dei rischi nell'ambito dei vari processi produttivi.

Per quanto attiene le malattie tabellate in ordine numerico il numero maggiore di casi indennizzati è relativo alle silicosi, 6, seguito dalle ipoacusie 5,

dalle neoplasie da asbesto 4, e dalle malattie cutanee 4. Per quanto riguarda le malattie non tabellate i casi più indennizzati nel 2003 sono relativi alle malattie a carico dei tendini, 21, seguite dalle ipoacusie, 14, dalle malattie cutanee, 3 e dalle malattie dei muscoli 3

In generale il dato si può commentare affermando che verosimilmente almeno nel settore industriale, i rischi più noti, legati alle malattie tabellate sono tenuti sotto controllo in modo efficiente dal sistema di prevenzione nelle aziende e, quindi, non si rilevano casi di patologia professionale classica. In particolare si stanno riducendo sempre più i casi di ipoacusie, che negli anni passati rappresentavano anche oltre il 50% dei casi riconosciuti. Questo fenomeno probabilmente si sta realizzando perché molti di queste ipoacusie da rumore erano relative a danni che erano stati determinati da esposizioni risalenti a molti anni fa ed erano denunciate al termine della vita lavorativa. Si tratta di casi, quindi, che si stanno ormai esaurendo, mentre, di contro, grazie al DLgs 277/91, le ipoacusie correlate ad esposizioni più recenti sono sempre meno.

Emergenti sono invece le malattie muscolo-scheletriche e le neuropatie periferiche da intrappolamento causate da microtraumi ripetuti e posture incongrue agli arti superiori, specialmente in alcuni settori produttivi tipici del nostro territorio,

quali quello delle confezioni, della pelletteria, del calzaturiero e orafo. Si tratta di malattie che sono correlate essenzialmente a problemi di ergonomia e di organizzazione e per quali potrebbero essere facilmente messi in atto accorgimenti volti a migliorare le condizioni di lavoro (quali aumentare un numero di pause, anche se di pochi minuti, nell'arco della giornata; modificare alcuni strumenti, ad es. nelle impugnature; ruotare il personale addetto alla stessa mansione ecc).

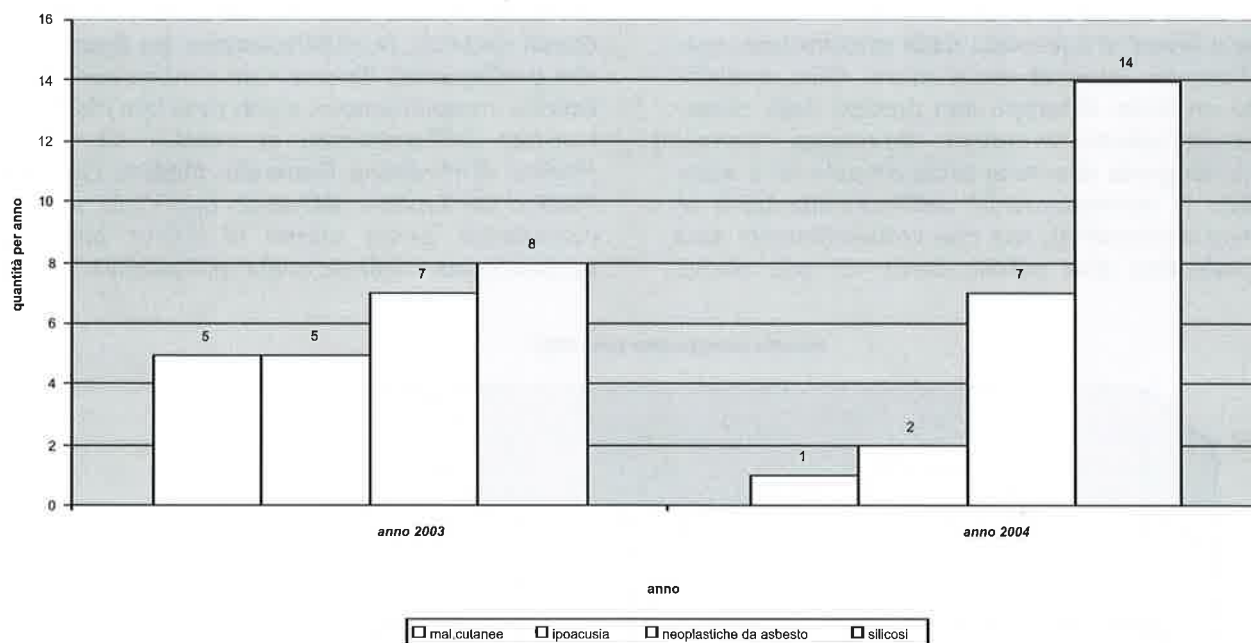
Sempre molto limitate le malattie denunciate nel settore agricolo, in primo luogo per il basso numero degli addetti, ma pro-

ANNO 2003			
MP DEFINITE DISTINTE TRA TABELLATE E NON TABELLATE INDUSTRIA			
TIPO DEFINIZIONE	TABELLATE	NON TABELLATE	TOTALE
NON DEFINITE			3
NEGATIVE	8	136	144
REGOLARI SENZA INDENNIZZO	17	29	46
PERMANENTI	7	11	18
TEMPORANEE	2	14	16
MORTI CON SUPERSTITI	2	1	3
ALTRA SEDE	1	4	5
TOT. INDUSTRIA DI CUI	37	198	235
POSITIVE	29	59	
NEGATIVE	8	136	
NON DEFINITE		3	

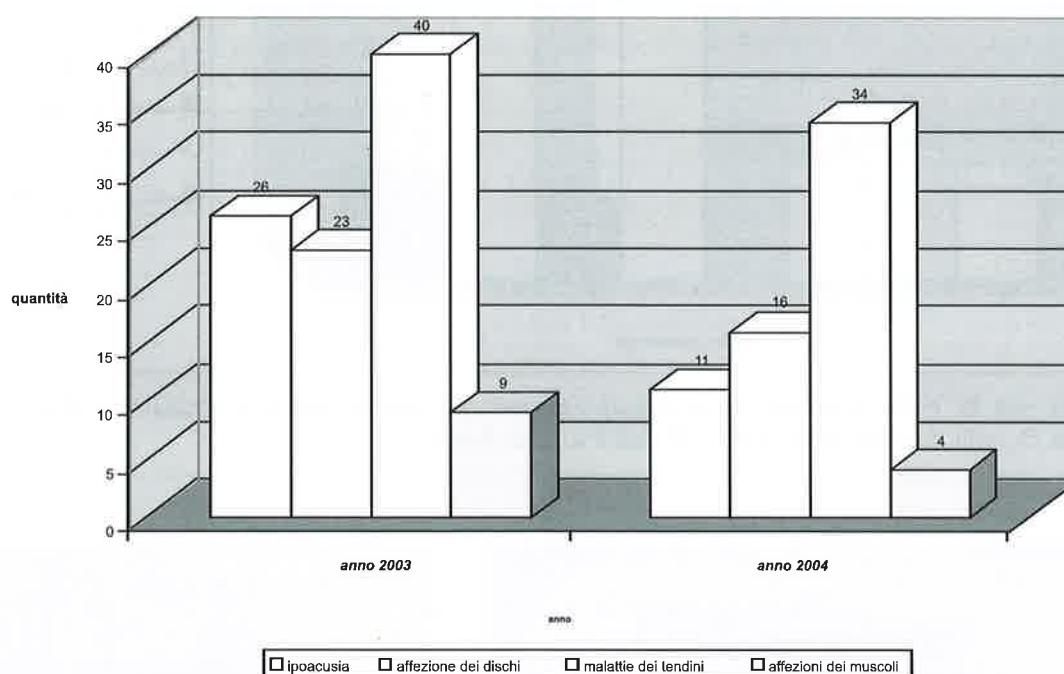
MP DEFINITE DISTINTE TRA TABELLATE E NON TABELLATE AGRICOLTURA			
TIPO DEFINIZIONE	TABELLATE	NON TABELLATE	TOTALE
NON DEFINITE			0
NEGATIVE	2	12	14
REGOLARI SENZA INDENNIZZO	3	2	5
PERMANENTI	1	1	2
TEMPORANEE		1	1
MORTI CON SUPERSTITI			0
ALTRA SEDE			0
TOT. AGRICOLTURA DI CUI	6	16	22
POSITIVE	4	4	
NEGATIVE	2	12	
NON DEFINITE			

CASI CON POSTUMI	DA 1% A 5%	DA 6% A 15%	DA 16% A 100%
	31	50	34 + 1 DA UNIFICAZIONE
TOT.	116		

Industria malattie più significative tabellate



mp industria non tabellate



tabilmente anche in relazione alla difficoltà di individuare la noxa patogena professionale in quadri clinici che spesso si confondono con patologia comune (ad es. le alveoliti allergiche estrinseche, in specie nella fase di cronicizzazione e le asme, le nefropatie ecc).

Pochi anche i casi di tumore denunciati, salvo quelli tabellati, in genere correlati all'esposizione ad amianto, proprio per la tipicità della neoplasia che ne deriva, mentre i tumori di natura professionale attesi secondo le previsioni statistico-epidemiologiche dovrebbero essere almeno il 4% di quelli manifestatisi globalmente. Anche questo dato si spiega proprio in relazione alla difficoltà di

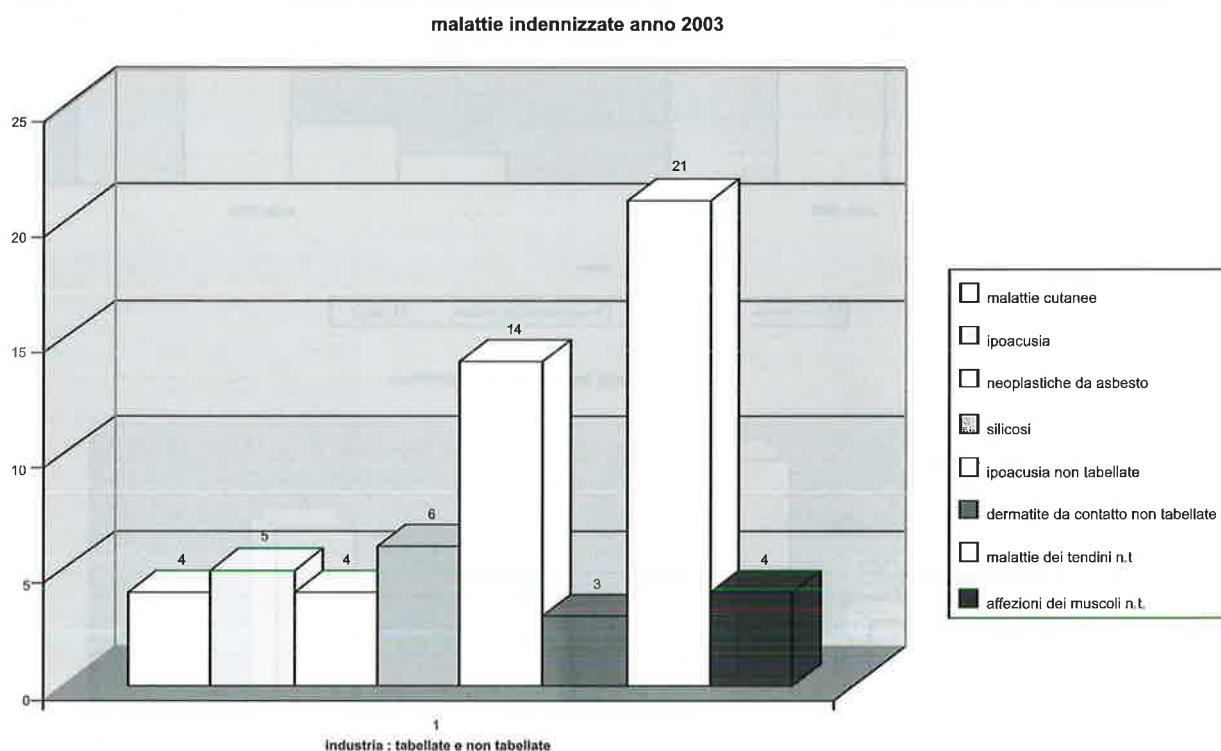
correlare una patologia così diffusa ed a geni multifattoriale con l'attività lavorativa svolta dal soggetto, magari molti anni prima.

Un nuovo impulso a far emergere tali malattie professionali "perdute" potrebbe derivare da una conoscenza più approfondita del Decreto del Ministero del Lavoro del 27/04/2004 che contiene il nuovo elenco delle malattie la cui etiologia è con elevata probabilità, limitata probabilità o solo di possibile natura professionale e la cui denuncia è obbligatoria ai sensi dell'art. 139 del T.U. 1124/65 a fini epidemiologico-statistici sia all'INAIL che allo SPISLL. Si tratta di un elenco che non è da confondere con quello delle nuove malat-

tie professionali "Tabellate", cioè quelle per le quali il riconoscimento del nesso di causa fra patologia e lavoro è agevolato dalla presunzione legale d'origine (cioè al manifestarsi della malattia entro un limite di tempo ben preciso dalla cessazione dell'attività lavorativa, dimostrata l'esposizione adeguata alla noxa professionale ne è automatico il riconoscimento dell'indennizzabilità in termini assicurativi), ma che verosimilmente sarà propedeutico alla pubblicazione di una nuova

Tabella anche in ambito assicurativo.

In definitiva, si ritiene però che, per superare tutti questi ostacoli, la collaborazione fra figure mediche professionali diverse, con conoscenze specialistiche complementari, e con ruoli ben distinti nell'ambito dell'assistenza al malato, ad esempio Medico di Medicina Generale, Medico Oncologo, Medico del Lavoro, attivando opportuni servizi di consulenza, possa essere la chiave anche per garantire una migliore tutela assicurativa.



Si ringrazia per la collaborazione nella estrapolazione dei dati e nella realizzazione delle tabelle la Sig. Raffaella Bonelli, responsabile del CEO dell'INAIL di Arezzo.



Bilancia di precisione



Bitume giudaico

LA DIAGNOSI IN MEDICINA DEL LAVORO

Giuseppe Abbritti

*Medicina del Lavoro e Tossicologia, Dipartimento di
Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia*

Il riconoscimento di una malattia correlata con il lavoro è molto importante: non diagnosticare una malattia professionale significa perdere una grande occasione per attuare un prezioso intervento, sia per il singolo lavoratore, che per l'intera collettività. Infatti per il lavoratore malato da tale diagnosi può derivare sia un idoneo intervento di cura e riabilitazione sia un adeguato indennizzo economico. Inoltre, ogni paziente con una malattia correlata con il lavoro rappresenta un "evento-sentinel", il cui riconoscimento può condurre alla prevenzione di casi analoghi nel suo luogo di lavoro, nella sua comunità lavorativa ed in luoghi di lavoro e in comunità lavorative simili. Purtroppo non sono molti i medici che si impegnano nel riconoscere una malattia professionale; pertanto frequentemente l'associazione fra esposizione a rischi occupazionali e malattia diagnosticata non viene stabilita. Se il medico non esegue una dettagliata anamnesi lavorativa e non valuta gli eventuali disturbi correlati con il lavoro, è possibile che la patologia di cui il paziente è affetto sia erroneamente attribuita a cause non professionali, e quindi vengano richiesti inutili esami ed inopportune consulenze specialistiche, senza naturalmente giungere né ad una diagnosi "eziologia" né ad un'adeguata terapia.

La chiave fondamentale per formulare una diagnosi di malattia professionale è quella di coltivare sempre il "sospetto" che ogni affezione possa avere una causa/concausa di origine lavorativa. Per alimentare e confermare questo sospetto è necessario effettuare un'attenta e dettagliata anamnesi lavorativa che, se condotta con un'appropriata metodologia, può apportare un sostanziale contributo alla pratica clinica di ciascun medico.

Le malattie professionali sono spesso difficilmente distinguibili da quelle dovute a cause extra-professionali; è quindi importante adottare sempre un adeguato approccio clinico per giungere ad una corretta diagnosi eziologica. Il primo obiettivo è la formulazione di una diagnosi clinica esatta (per esempio di "neuropatia periferica") seguendo il consueto iter diagnostico; successivamente dovrà essere indagata l'eziologia, mediante l'esecuzione di tutte le indagini necessarie per escludere/individuare le cause del disordine (per esempio misurazione della glicemia e dell'emoglobina glicosilata), tenendo in considerazione, nella diagnosi differenziale, sia i fattori professionali che quelli extra-pro-

fessionali. A tale proposito la raccolta dell'anamnesi professionale si rivela cruciale: inizialmente devono essere poste domande sistematiche per individuare eventuali associazioni, soprattutto cronologiche, fra il lavoro ed i principali sintomi del paziente. Successivamente, qualora emerga una possibile relazione patologia-lavoro sarà necessario porre al paziente domande sempre più specifiche al fine di conoscere in modo dettagliato la sua storia lavorativa. La fase iniziale della raccolta dell'anamnesi lavorativa non richiede conoscenze specifiche di tossicologia o concernenti i processi tecnologici industriali, agricoli o del terziario; tuttavia, se effettuata routinariamente, può fornire indicazioni importanti.

Un approfondimento sugli effetti dell'esposizione lavorativa (passata e presente) sulla salute del paziente può essere ottenuto con domande via via più specifiche, anche mediante la somministrazione di un questionario, per indagare sui dati relativi all'ambiente e alle modalità di lavoro.

Successivamente tale questionario potrà essere utilizzato dal medico come traccia per porre ulteriori e più dettagliate domande.

Particolare attenzione deve essere posta al legame temporale tra insorgenza e arresto dei disturbi in relazione allo svolgimento dell'attività lavorativa ("*fenomeno arresto-ripresa*"): è necessario chiedere sempre al paziente se i sintomi migliorano e/o cessano con la sospensione dell'attività lavorativa (es. nel week-end o durante le ferie). Inoltre risulta molto utile, ai fini dell'individuazione di una causa occupazionale della malattia rilevata, indagare sull'esistenza di sintomi analoghi tra i colleghi che svolgono la stessa mansione ("*dato epidemiologico*").

Nonostante l'attenzione rivolta dal medico alla vita lavorativa dei pazienti, questi ultimi tendono ugualmente a sottovalutare i livelli di esposizione e spesso non sono in grado di fornire notizie relative ai processi lavorativi anche se a rischio molto elevato. Ciò si verifica poiché sia i lavoratori che i datori di lavoro sono male informati o hanno comunque una conoscenza assai superficiale dei prodotti usati e ancora meno dei loro possibili effetti tossici. Deve essere inoltre considerato che solo di un esiguo numero di prodotti chimici impiegati attualmente in ambito industriale o agricolo è stata adeguatamente studiata la tossicità sull'uomo prima della loro immissione sul mercato.

Per fugare alcuni dubbi sulla possibile eziologia lavorativa di una malattia o di sintomi riferiti, possono essere eseguite indagini che dimostrino in modo più specifico il ruolo causale di un fattore lavorativo. Le informazioni relative alla misurazio-

ne di tossici nell'aria degli ambienti di lavoro possono essere di grande importanza come nel caso delle esposizioni a solventi organici, a gas quali il monossido di carbonio, a polveri, fibre o altri composti aerodispersi. In alcuni lavoratori può essere utile considerare i risultati del *monitoraggio biologico*, cioè della misurazione periodica in mezzi biologici di sostanze tossiche o di loro metaboliti, di regola eseguito nel corso della sorveglianza sanitaria. Il monitoraggio biologico è un valido strumento per indagare l'entità dell'esposizione presente o talvolta anche pregressa ad alcuni agenti tossici; ne sono esempio la valutazione dell'esposizione a piombo mediante la misurazione della piombemia o della piomburia, a cadmio mediante la misurazione della cadmiemia e della cadmiuria o ad n-esano mediante la misurazione del 2,5 esanedione nelle urine.

Tuttavia spesso, anche quando vengano adottati tutti i criteri metodologici tipici della medicina del lavoro, persiste una reale difficoltà nella formulazione di una corretta diagnosi di malattia professionale. Le motivazioni che più spesso vengono addotte per giustificare questa difficoltà sono:

- l'incostanza del fenomeno arresto-ripresa, quasi mai rilevabile nel caso di malattie ad andamento sub-acuto o cronico (ad esempio saturnismo, silicosi, polineuropatie);
- la mancanza di dati ambientali ed epidemiologici relativi al luogo di lavoro;
- la limitata conoscenza delle caratteristiche

tossicologiche dei singoli inquinanti e delle loro interazioni con gli altri tossici e/o con i farmaci eventualmente assunti dai lavoratori;

- la scarsità di dati attualmente disponibili sugli effetti dei tossici a lungo termine e sui possibili effetti cancerogeni;
- la coesistenza di fattori di confondimento extra-professionali (es. abitudini voluttuarie, hobbies).

In conclusione, la diagnosi di una malattia professionale, pur essendo spesso un processo molto complesso e difficile, deve essere sempre attentamente e prontamente perseguita.

Il riconoscimento di una eziologia lavorativa presenta per il lavoratore grandi vantaggi non solo dal punto di vista economico, legati all'indennizzo assicurativo, ma anche della correttezza del trattamento e quindi del miglioramento della prognosi. Infatti è certo che nel caso di malattia professionale l'allontanamento dall'agente causale può evitare che l'affezione si aggravi (es. asma, alveolite allergica estrinseca) e talvolta consentire la completa guarigione (es. saturnismo, polineuropatia da solventi).

I vantaggi per la collettività sono altresì evidenti; infatti, la dimostrazione di un rischio rilevante, consente di realizzare prontamente interventi di bonifica ambientale per impedire che altri lavoratori siano esposti, tutelando in tal modo sia i dipendenti stessi che i datori di lavoro.



Bilancia idrostatica



Principi attivi

LA SILICOSI E L'INDUSTRIA ORAFA

Giacomo Muzi, Nicoletta Orazi, Giuseppe Abbritti
Medicina del Lavoro e Tossicologia, Dipartimento di
Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia

Esposizione a silice

La silice è un composto chimico a base di biossido di silicio (SiO_2) che si presenta in forma cristallina o non cristallina (amorfa). La silice cristallina si può trovare in più di una forma (polimorfismo) ed ogni polimorfismo è fibrogeno e biologicamente tossico, mentre la silice amorfa ed i silicati sono relativamente meno fibrogeni. Le forme polimorfiche di silice cristallina sono il quarzo alfa, il quarzo beta, la tridimite, la cristobalite, la tréacite, la coesite, la stisciovite e la morganite. La silice rappresenta quasi il 28% della crosta terrestre e si trova in combinazione con molti altri metalli e minerali. Il quarzo, la forma di silice più comune in natura, è un componente comune del suolo e delle rocce, di conseguenza molti lavoratori sono potenzialmente esposti a polvere di quarzo in numerose attività (Tabella 1). La cristobalite e la

stallina e a cristobalite sono state dimostrate nel settore orafa, in particolare nelle mansioni correlate al processo di microfusione dei metalli con la tecnica "a cera persa".

Il National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) ha stimato che negli USA i lavoratori potenzialmente esposti a silice libera cristallina nel 2002 erano più di 2 milioni. Il 10% di questi lavoratori aveva esposizioni significative, ovvero a concentrazioni almeno 2-10 volte superiori al limite di esposizione raccomandato dall'OSHA ($0,05 \text{ mg/m}^3$). Per quanto riguarda la situazione italiana, le malattie correlate all'esposizione a silice sono ancora fra quelle maggiormente denunciate all'INAIL nell'area industriale e terziaria, anche se questa tendenza è in netta riduzione rispetto ai decenni precedenti. Dal 1998 al 2002 sono stati denunciati 3120 casi di silicosi; è stata però rilevata nello stesso quadriennio una progressiva riduzione; nel 1998 sono stati denunciati 821 casi mentre nel 2002 la metà (407 casi) (INAIL, 2003).

Malattie correlate con l'esposizione a silice

Le particelle di silice penetrano nell'organismo attraverso la via inalatoria; a livello alveolare determinano una reazione infiammatoria che coinvolge figure cellulari diverse tra cui macrofagi, linfociti T, neutrofili, fibroblasti. I macrofagi alveolari, stimolati in vitro da silice o dopo esposizione in vivo, rilasciano mediatori pro-infiammatori e pro-fibrogeni tra cui Interleuchina- 1β (IL- 1β), interleuchina-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Fibronectina, Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I). Le cellule dello stroma polmonare, come le cellule endoteliali e le cellule muscolari

lisce, attivate dai mediatori macrofagici quali IL- 1β e TNF- α , possono amplificare la flogosi locale mediante la secrezione di chemochine come Interleuchina-8 (IL-8). E' possibile che sia le cellule epiteliali alveolari che i fibroblasti possano essere direttamente attivati dal contatto con silice.

Settore	Mansioni
Industria estrattiva	Lavori in miniera, in galleria ed in cave
Laterizi, ceramiche, refrattari	Miscelazione delle materie prime Macinazione delle materie prime
Industria vetraria	Preparazione della miscela Molatura Smerigliatura
Cementifici	Macinatura Insacamento
Industria siderurgica	Manipolazione delle terre per formatura Sabbatura Manutenzione e ricostruzione dei rivestimenti refrattari
Lavorazione delle pietre (granito ed arenaria)	Taglio Levigatura Trapanatura Modellazione
Lavorazione metalli preziosi	Tecnica della microfusione a cera persa Incisione pietre preziose
Ortodonzia	Modellamento apparecchi ortodontici
Fonderia	Produzione-svuotamento stampi Rifinitura-levigatura prodotto finito
Tessile	Lavaggio blue-jeans (effetto "slavatura")

Tab. 1 - Attività lavorative che comportano esposizione a silice libera cristallina

tridimite si trovano nelle rocce e nel suolo e possono derivare da alcune operazioni industriali, durante il riscaldamento del quarzo alfa o della silice amorfa (ad esempio il processo di fonderia, la manifattura di mattoni e ceramiche). Recentemente esposizioni significative a silice libera cri-

Nella patogenesi della silicosi sembra essere coinvolto anche un danno tessutale autoimmune in quanto le proteine adsorbite sui cristalli di silice potrebbero agire da antigeni, ed è stato talvolta osservato che le lesioni polmonari talvolta contengono precipitati antigene-anticorpo.

L'esposizione alla silice cristallina può determinare risposte polmonari diverse come la **silicosi cronica**, la **silicosi conglomerata**, la **silicosi acuta** (silicoproteinosi acuta), la **silicosi accelerata**. Inoltre l'esposizione a silice può essere associata a malattie sistemiche ed autoimmuni come sclerodermia (S. di Erasmus), artrite reumatoide (S. di Caplan), lupus eritematoso sistemico, nefropatia e glomerulonefrite proliferativa. L'anomala funzione dei macrofagi probabilmente spiega la maggiore predisposizione alla Tubercolosi dei soggetti con silicosi e silicoproteinosi acuta; infatti il M. Tubercolosis cresce molto più rapidamente in colture di macrofagi esposti a dosi subletali di quarzo che in colture prive di quarzo. Infine studi epidemiologici ed istopatologici suggeriscono un'associazione tra esposizione a silice ed ostruzione delle vie aeree (mineral dust airway disease, BPCO, enfisema) indipendentemente dalla presenza o meno di segni di pneumoconiosi e tra esposizione a silice e cancro del polmone.

Silicosi cronica

La silicosi cronica è la forma clinica più tipica; è una pneumoconiosi collagena conseguente all'inalazione protratta di elevate concentrazioni di polveri contenenti silice libera cristallina. E' caratterizzata da una fibrosi polmonare nodulare evolutiva che può progredire verso l'insufficienza respiratoria e il cuore polmonare cronico, anche se l'esposizione a polveri contenenti silice viene interrotta. I soggetti affetti da silicosi presentano un'aumentata incidenza di tubercolosi, criptococchi, blastomicosi e coccidioidomicosi (silicosi complicata). Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato una maggiore incidenza di neoplasie polmonari in soggetti già affetti da silicosi.

Dal punto di vista anatomopatologico, l'inalazione di silice cristallina per periodi prolungati promuove la formazione dei classici noduli silicotici, localizzati inizialmente agli apici polmonari. I noduli silicotici sono caratterizzati da una distribuzione concentrica di fibre collagene, con zona centrale ialinizzata, gradi variabili di calcificazione e necrosi, e infiltrati periferici di macrofagi talvolta contenenti silice, linfociti, fibroblasti. I noduli, inizialmente di pochi millimetri di diametro, tendono a diffondersi all'intero parenchima polmonare ed a confluire in lesioni di maggiori dimensioni, talvolta di molti centimetri, fino ad assumere un aspetto pseudotumorale.

Molti pazienti sono inizialmente asintomatici, alcuni lamentano dispnea, dapprima solo da sforzo,

ma con aggravamento progressivo in relazione alla progressione della malattia. All'esame obiettivo del torace i pazienti generalmente non presentano reperti patologici, anche se in alcuni casi, soprattutto nelle fasi più avanzate, sono state segnalate crepitazioni all'auscultazione.

La diagnosi di silicosi di solito si basa sull'identificazione di alterazioni nodulari o reticolonodulari diffuse alla radiografia standard del torace e/o alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) in pazienti con una storia lavorativa compatibile con esposizione a polveri contenenti alte concentrazioni di SiO_2 . Può anche essere presente una linfadenopatia ilare (talvolta anche mediastinica), con linfonodi aumentati di volume e calcificati alla periferia (linfonodi "a guscio d'uovo"). La silicosi cronica generalmente si manifesta radiologicamente dopo un'esposizione di circa 10-20 anni.

Le prove di funzionalità respiratoria, che nelle fasi iniziali della malattia potrebbero comunque risultare nella norma, possono evidenziare alterazioni di tipo restrittivo, ostruttivo o misto. Nelle fasi più avanzate tali alterazioni sono generalmente di tipo restrittivo. La capacità di diffusione alveolo-capillare può essere compromessa. Benchè la saturazione arteriosa di ossigeno possa essere normale a riposo, l'esercizio determina l'insorgenza di ipossiemia, in particolare in pazienti con fibrosi massiva progressiva (FMP).

Contrariamente a molte altre malattie conseguenti ad inalazione di polveri inorganiche ed organiche, la fibrosi e le complicanze sono frequentemente progressive, anche dopo l'allontanamento dall'ambiente ricco di polveri. Pertanto non è raro che un paziente si presenti con sintomi di silicosi molti anni dopo la cessazione dell'impiego lavorativo responsabile dell'esposizione alla polvere silicotigena.

Silicosi conglomerata

Origina dalla coalescenza e dall'agglomerazione dei diversi piccoli noduli silicotici; in aggiunta all'aumento di volume, aumenta anche la diffusione delle lesioni nodulari, e ciò determina la cosiddetta fibrosi massiva progressiva (FMP) o silicosi complicata. La cavitazione e la distruzione estensiva del parenchima polmonare, inclusi bronchioli e vasi sanguigni, sono lesioni comuni nella fibrosi massiva progressiva. In molti casi di silicosi conglomerata severa o di FMP, l'ipertensione polmonare ed il cuore polmonare sono quadri clinici comuni e possono essere causa di morte.

Silicosi acuta o silicoproteinosi

Occorre più frequentemente nello svolgimento di particolari attività lavorative (costruzione di gallerie, perforazione e taglio di pietre, macinazione della silice, produzione di oggetti in ceramica, ope-

razioni di sabbiatura) che espongono ad elevate concentrazioni di silice libera appena lavorata. La silicoproteinosi è caratterizzata da riempimento alveolare di materiale lipoproteico simile a quello che si riscontra nella proteinosi alveolare idiopatica. La patologia è caratterizzata da edema polmonare, infiammazione interstiziale ed accumulo negli alveoli di fluido proteinaceo ricco in surfattante ed eosinofili. Questa forma di silicosi non è caratterizzata da fibrosi polmonare: è stato dimostrato che il rivestimento delle particelle di silice con materiale alveolare comporta una ridotta citotossicità macrofagica, con conseguente riduzione del rilascio di mediatori fibrogenici rispetto a quanto si verifica nella silicosi classica. Clinicamente la silicosi acuta si manifesta con dispnea, astenia, tosse, calo ponderale, riduzione della funzionalità polmonare e compromissione degli scambi gassosi polmonari fino all'insufficienza respiratoria.

La radiografia del torace, nella silicosi acuta, mostra un aspetto a vetro smerigliato, lesioni diffuse ai lobi medi e superiori, e talvolta aree di consolidamento parenchimale bilaterali, simili a quelle osservate nella proteinosi alveolare.

Silicosi accelerata

Per molti aspetti simile alla silicosi acuta, si manifesta con una lipoproteinosi alveolare essudativa associata ad infiammazione cronica, il cui elemento caratteristico è rappresentato da un granuloma fibrotico contenente collagene, reticoli ed un grande numero di particelle di silice. Contrariamente alla silicosi classica, in cui è necessaria un'esposizione di circa 10-20 anni prima che la malattia si manifesti radiologicamente, questa forma di silico-

si insorge dopo 5-10 anni di esposizione. A parte l'insorgenza relativamente precoce e la rapida progressione, i reperti radiologici, clinici ed anatomo-patologici di questa variante sono identici a quelli della forma classica.

Terapia e Prevenzione

Attualmente non esistono trattamenti specifici per la silicosi e la gestione corretta del paziente è finalizzata a rallentare la progressione della malattia e ad attenuare l'effetto negativo delle complicanze. Ovviamente, una volta formulata la diagnosi di silicosi, il lavoratore deve essere immediatamente allontanato dall'attività lavorativa responsabile dell'esposizione a silice; ma l'allontanamento è solo una misura finalizzata a ritardare l'evoluzione della malattia, non ad arrestarla. La cessazione dell'abitudine al fumo e la prevenzione delle infezioni opportunistiche, in particolare della tubercolosi, sono altre importanti componenti della gestione della silicosi. Qualora si manifestino insufficienza respiratoria e cuore polmonare cronico, l'ossigeno terapia a lungo termine ed il trattamento dei sintomi restano i provvedimenti fondamentali.

Dal punto di vista farmacologico sono state utilizzate, con scarso beneficio, sostanze come polvere di alluminio, D-penicillamina, Polivinyl pyridine N-oxide (PPNO) e tetrandina, al fine di arrestare la progressiva evoluzione in fibrosi. Una nuova frontiera terapeutica potrebbe consistere nell'impiego di citochine ed altri inibitori della biosintesi del collagene, oltre ad alte dosi di antiossidanti, soprattutto da utilizzare nella forma acuta. Tuttavia, la silicosi resta tuttora una malattia incurabile.



Luminansometro



Misuratore di fumo

INTEGRAZIONE DELLE POLITICHE E STRATEGIE DI SALUTE

Stefano Beccastrini
Coordinatore didattico SIASS

1. PREMESSA

Il titolo di questa relazione fa richiamo, innanzitutto, alla cosiddetta (e ben detta, anche se raramente ben fatta) “integrazione delle politiche”, al fine di promuovere “strategie di salute”. Chiediamoci, innanzitutto: perché, al fine di promuovere “strategie di salute” occorre perseguire la “integrazione delle politiche”? Non sarebbe sufficiente perseguire delle buone “politiche sanitarie”? Sappiamo che ciò non sarebbe sufficiente poiché la salute dipende soltanto parzialmente dai servizi sanitari. Insomma, occorre integrare le politiche sanitarie con tutte le altre politiche (sociali, ambientali, economiche, urbanistiche, educative e così via) in quanto la salute dipende non soltanto dai propri “determinanti sanitari” ma anche, e forse soprattutto, dai propri “determinanti extra-sanitari”.

2. I DETERMINANTI EXTRA-SANITARI DELLA SALUTE UMANA

Il tema del nesso tra la salute e i suoi “determinanti extra-sanitari” non è recente. Quanto a quel decisivo (sempre più, nell’odierna e drammatica epoca della crisi ecologica del Pianeta) determinante extra-sanitario che è l’ambiente, esso era già presente, oltre duemila anni fa, nella riflessione ippocratica (seppure abbia infine richiamato su di sé un’attenzione crescente nel corso degli ultimi decenni, alla luce dell’assunto batesoniano che *“Una specie che distrugge il proprio ambiente distrugge se stessa”* e della consapevolezza che noi, specie umana, a quella soglia di distruzione ci stiamo alquanto avvicinando). Anche relativamente al fattore dietologico e alimentare, anch’esso sostanzialmente extrasanitario in quanto legato a pratiche sociali ed esistenziali, la letteratura sui precetti di salute è, storicamente, ricca e cospicua (ancora dal Corpo Ippocratico a Galeno, dalla Scuola medica salernitana a vari manuali di buona vita legata al regime alimentare del Cinquecento e del Seicento). Quanto al lavoro, abbastanza ignorato come fattore extra-sanitario di salute nelle società antiche – ove il lavoro era sostanzialmente schiavistico e della salute degli schiavi pochi si interessavano, prima di Cristo – esso fu posto magistralmente all’attenzione della scienza e della politica da Bernardino Ramazzini da Carpi, medico illuminista e galileiano, il quale scrisse nel 1700 quel suo *“De morbis artificum diatriba”* (Trattazioni sulle malattie dei lavoratori) che è giustamente considerato il libro fondativo

della medicina del lavoro. Vennero poi, con l’Ottocento, con Semmelweis e la scoperta delle cause infettive della febbre puerperale, con gli studi di vari medici inglesi sul legame tra contaminazione ambientale ed epidemie quali il colera, con le scoperte di Pasteur e poi di Koch che dettero avvio all’era microbiologica, col comprendere l’origine alimentare (e sociale) della pellagra e dello scorbuto e così via, ulteriori conferme sull’importanza dei fattori extra-sanitari della salute umana. Essa fu viepiù confermata, nel corso del Novecento, dall’evidenza epidemiologica del fatto che molte di tali malattie tesero, statisticamente, a calare non soltanto e non tanto grazie alla scoperta di nuovi interventi terapeutici (quali, per esempio, i pur fondamentali antibatterici, fino agli antibiotici) bensì, soprattutto, grazie al miglioramento delle condizioni di vita della e nella società.

I medici, rispetto all’emergere poderoso – epidemiologicamente dimostrato – dei determinanti extra-sanitari come fattori decisivi, spese più di quelli sanitari, rispetto alla salute umana, hanno troppo spesso avuto, nel tempo, due oscillanti ma entrambe errate posizioni. La prima, più tipica della medicina clinica, era quella del disinteresse: se sono determinanti extra-sanitari, essendo noi operatori sanitari, non sono di nostra competenza. Sto chiaramente schematizzando ma credo di non essere molto lontano dalla realtà. L’altra, derivante dalla tradizione della “sanità pubblica”, faceva il contrario, rispetto ai fattori extra-sanitari della salute umana: tendeva non, in quanto extra-sanitari, a respingerli dalle proprie competenze, bensì a farli diventare sanitari anch’essi. Lo faceva a partire dai fondamenti di una lunga, storica, meritevole “avventura” scientifica e culturale – quella, appunto, della sanità pubblica, della medicina sociale, della cosiddetta Igiene e così via – ma alla fin fine dando l’avvio a quella insopportabile “medicalizzazione della società” che ci ha condotto al salutismo nevrotico, al dilagare massmediologico di esperti che consigliano di stare a casa quando fuori fa freddo (lo sapeva già la mia povera nonna, che imparò a leggere e scrivere guardando “Non è mai troppo tardi”) e insomma di quella allucinante situazione per cui nessun essere umano dovrebbe e potrebbe ormai mangiare una mela, fare l’amore, andare in spiaggia e così via, se non ha prima interpellato l’esperto sanitario di turno. Credo possibile, e necessario, esplorare un’altra strada: quella di immaginare una professionalità sanitaria capace di cooperare, sul versante dei determinanti extra-sanitari della salute, con altre professionalità, in modo paritario, non egemonico, giustappunto integrato.

3. LA CARTA DI OTTAWA

Le premesse per così dire teoriche, etico-epistemologiche, di un'integrazione delle politiche al fine di promuovere - nel territorio, nella città, nella comunità locale - strategie di salute non sono recenti e risalgono a una, forse la più lungimirante, delle varie Conferenze Mondiali organizzate dall'OMS dal 1948 a oggi: la Conferenza di Ottawa del 1986, dedicata al **concetto di promozione della salute**. Si trattò di una svolta importante: la salute veniva finalmente intesa come un processo da promuovere attivamente e continuamente (così relativizzando la troppo "perfetta" definizione del 1948) e come un'azione polifonica fondata sulla distinzione tra determinanti sanitari ed extra-sanitari della salute medesima. Riassumo, di corsa, i risultati di quella importantissima Conferenza. La promozione della salute venne definita **il processo che mette in grado le persone di aumentare il controllo sulla propria salute e di migliorarla**. Le condizioni e le risorse fondamentali per la salute vennero identificate: nella pace, nell'abitazione, nell'istruzione, nel cibo, in un reddito, in un ecosistema stabile, nella giustizia sociale, nell'equità. Sono tutti fattori cui la sanità può contribuire (non ignorandoli) ma non può governare (se non facendolo in maniera incompetente, qualora non integrata con le competenze degli altri). In tal senso, le azioni che occorre progettare e realizzare sono, come venne scritto nella Carta di Ottawa approvata alla fine della Conferenza, quelle orientate a:

q Costruire una politica pubblica per la salute. La promozione della salute, infatti, va al di là dell'assistenza sanitaria. Essa colloca la salute nell'ordine del giorno di coloro che compiono le scelte politiche in tutti i settori e a ogni livello, per renderli più consapevoli delle conseguenze che hanno le loro decisioni sulla salute e per far accettare le loro responsabilità

□ **Creare ambienti favorevoli per la salute.** Le nostre società sono complesse e interdipendenti, e non è possibile separare la salute dagli altri obiettivi di sviluppo. Gli inestricabili legami che esistono tra le persone e il loro ambiente costituiscono la base per un approccio socio-ecologico alla salute e si inseriscono in quelle strategie che poi verranno chiamate "sviluppo sostenibile" (o, come mi piace di più dire, sviluppo salubre e sostenibile).

□ **Dare forza all'azione della comunità.** La promozione della salute deve essere sempre, oltre che integrata, partecipata: essa agisce, insomma, attraverso una concreta ed efficace azione della comunità nel definire le priorità, assumere le decisioni, pianificare e realizzare le strategie che consentano di raggiungere un migliore livello di salute. Al cuore di tutto ciò

vi è il processo che attribuisce un maggior potere (un empowerment, come ormai si usa dire) alle comunità, vi è il possesso e il controllo da parte delle comunità stesse dei propri impegni e dei propri destini (qui troviamo lo spunto iniziale per quelle che poi chiameremo nuove forme di "governance" territoriale per lo sviluppo salubre e sostenibile: il Movimento Città Sane, le Agende XXI, i Piani Integrati di Salute e così via: l'occasione concreta, di progettazione territoriale, per perseguire quell'integrazione delle politiche e quelle strategie di salute di cui parla il titolo di questo mio intervento).

□ **Sviluppare le abilità personali.** La promozione della salute sostiene lo sviluppo individuale e sociale fornendo l'informazione e l'educazione alla salute, e migliorando le abilità per la vita quotidiana. In tal senso, le politiche della salute si vanno a sposare con quelle educative e formative e non a caso proprio alla sostenibilità dello sviluppo e alla qualità della vita farà riferimento, nel 2000, il Memorandum UE sull'educazione permanente (o lifelong learning che dir si voglia). Insomma, la formazione permanente di tutti, anche degli operatori sanitari, è giustamente individuata come leva strategica dell'innovazione necessaria, a tutti i livelli e non soltanto a quello sanitario, per promuovere realmente la salute. Sul tema tornerò, ma mi preme già adesso ricordare come in Toscana, con sede ad Arezzo, è nata, proprio per attivare occasioni di formazione permanente, atta a far acquisire competenze di intervento integrato, degli operatori sanitari e non sanitari, sulle questioni sanitarie e non sanitarie, della promozione della salute, la SIASS, Scuola Internazionale Ambiente Salute e Sostenibilità, di cui sono il Coordinatore Didattico).... Chiuso il breve Spot pubblicitario (scherzo: voleva essere una notizia importante, non uno spot) veniamo al successivo e ultimo messaggio-chiave della Carta di Ottawa e cioè:

□ **Riorientare i servizi sanitari.** Ciò significa che deve sempre più entrare a far parte della professionalità degli operatori sanitari e della qualità del loro lavoro il saper partecipare, senza pretesa egemonica alcuna e con molta competenza relazionale e transdisciplinare, a strategie intersettoriali di promozione della salute nei termini fin qui detti. Insomma, a lavorare con gli altri, nel senso di altri operatori tecnico-scientifici - appartenenti ad altri livelli istituzionali e ad altri profili professionali - e nel senso dei cittadini, della società civile, dei portatori d'interessi sociali, delle ONG e così via.

Vorrei far notare a questo punto che il 1986 – anno della conferenza OMS di Ottawa - è anche, e non casualmente, l'anno in cui la Commissione Brundtland, istituita dall'ONU per affrontare la questione della crisi ecologica del Pianeta, pubblicò il suo rapporto finale *Il nostro comune futuro*, il quale lanciò il concetto, a mio avviso assai importante (politicamente, eticamente, filosoficamente) di *sviluppo sostenibile* (come ho già detto, a me piace parlare di sviluppo salubre e sostenibile, anche se a rigor di termini il concetto di "salubrità" è già presente in quello, più ampio, di "sostenibilità"). Credo che oggi proprio di queste cose (seppur circa venti anni dopo Ottawa) stiamo parlando perché, in fondo, la "mortalità evitabile" è rappresentata soprattutto da quelle cause di sofferenza, malattia, morte giustappunto, che sono legate alla insostenibilità (sociale, ambientale e così via) dello sviluppo umano.

3. L'INTEGRAZIONE TRA AMBIENTE E SALUTE

Il tema dell'integrazione tra problemi socio/ambientali e promozione della salute ha trovato in un intero quindicennio di scelte dell'UE il proprio fondamento orientativo, a partire da:

- ❑ la Dichiarazione di Londra (III Conferenza interministeriale "Ambiente e salute", giugno 1999),
- ❑ la Decisione 1296/99 del Parlamento e del Consiglio Europeo per l'adozione di un Programma d'azione per gli stati patologici legati all'inquinamento e al degrado ambientale,
- ❑ il VI Programma di azione in materia di ambiente, che dedica il proprio articolo 7 agli "obiettivi e aree di azione prioritaria per l'ambiente, la salute e la qualità della vita",
- ❑ il recente (giugno 2003) Documento della Commissione UE "Strategia europea per l'Ambiente e la Salute".

A livello nazionale, il Decreto 229/99, con il suo articolo 7-quinquies, intendeva rilanciare nel nostro Paese una seria strategia di sviluppo salubre e sostenibile e, dunque, di reale promozione della salute, individuando nella *epidemiologia ambientale* e nella *comunicazione del rischio* i due terreni prioritari di integrazione tra ambiente e salute. Purtroppo son venuti poi governi del Paese in tutt'altre faccende affaccendati e non se n'è fatto di nulla. In Toscana, attraverso una serie di protocolli di cooperazione coinvolgenti l'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS), l'Agenzia regionale per la protezione ambientale (ARPAT), l'istituto scientifico regionale per la prevenzione oncologica (CSPO), l'Ospedale pediatrico regionale Meyer, l'ISDE e così via, si è dato avvio, da alcuni anni, alla sperimentazione di innovative modalità di integrazione tra mondo della sanità e mondo della protezione ambientale. Due importanti approdi

istituzionali di tale sperimentazione sono rappresentati dal Piano Sanitario Regionale e dal Piano Regionale di Azione Ambientale (PRAA): entrambi, infatti, individuano nell'integrazione Ambiente-Salute uno dei propri, principali elementi strategici. E' in questo scenario che va collocata anche la nascita di gruppo di lavoro regionale sul tema "Salute infantile e ambiente" il cui compito era quello di preparare una significativa presenza toscana alla Conferenza OMS, alla salute infantile collegata con l'inquinamento ambientale dedicata, di Budapest 2004 nonché di progettare, oltre Budapest, un percorso toscano di lavoro comune sull'argomento. Quello che, a Budapest, ha soprattutto suscitato interesse è proprio il modello d'integrazione, tra politiche ambientali e politiche sanitarie che in Toscana stiamo cercando di costruire e far funzionare. Esso poggia su tutta una serie di processi, percorsi e piani.

Quanto ai *processi* attraverso i quali l'integrazione può quotidianamente consolidarsi, i principali di essi appaiono legati alla raccolta, elaborazione, diffusione dei dati relativi all'ambiente, alla salute, ai nessi reciproci tra l'uno e l'altra. In tal senso, rappresentano processi ineludibili quelli relativi all'integrazione di:

- a) sistemi informativi, ivi compresa la individuazione di comuni indicatori di "criticità" ambientale-sanitaria;
- b) forme di reporting integrato sullo stato della salute e dell'ambiente. Si tratta di un obiettivo di elevato interesse sia politico che scientifico, anche per le sue potenzialità di conoscenza partecipata. Un primo concreto risultato, in Toscana, è costituito dal fatto che la Relazione 2003 sullo stato di salute dei cittadini toscani sia stata elaborata da ARS, su incarico della giunta Regionale, in collaborazione con ARPAT e con IRPET (Istituto regionale per la programmazione economica) e contenga al suo interno un capitolo sul nesso ambiente-salute e uno sul nesso economia-salute. Parimenti, un capitolo sul nesso Ambiente-Salute compare per la prima volta nell'edizione 2003 di "Segnali ambientali", l'annuale Rapporto (curato dal Dipartimento Ambiente e territorio con la collaborazione di ARPAT) sullo stato dell'ambiente in Toscana;
- c) attività di comunicazione del rischio alla popolazione, anche attraverso l'utilizzo di congiunti strumenti d'informazione e comunicazione: cartacea, audio-visiva, informatica e così via. Si tratta, anche alla luce della convenzione di Aarhus 1999 sull'informazione e la comunicazione del rischio, di un'attività di particolare rilievo per lo sviluppo di una cittadinanza responsabile e di una consapevole e attiva partecipazione della società civile alla gestione dei problemi ambientali e di salute collettiva.

Quanto ai *percorsi* destinati a facilitare l'integra-

zione, uno soprattutto di essi va richiamato con forza: la formazione congiunta degli operatori dei sotto-sistemi regionali di prevenzione (quello sanitario e quello della protezione ambientale, prima di tutti, ma non soltanto). Come possono essi lavorare assieme, in maniera integrata, se non si formano e non si aggiornano mai assieme, in forma integrata? E' dunque necessario varare un vero e proprio Piano pluriennale di formazione per l'integrazione che ponga in situazione d'apprendimento efficace, sugli obiettivi e sulle metodologie dell'integrazione, tutti gli operatori dei Dipartimenti di Prevenzione delle ASL, quelli delle ARPA, i medici di medicina generale, i funzionari e i tecnici degli Enti Locali e così via. Azione prioritaria di tale piano, sono gli interventi di formazione sulle metodologie dei Piani integrati di salute (PIS) a livello territoriale, da evidenziare come contesti istituzionali e sociali ottimali per la costruzione partecipata di strategie concrete di promozione della salute sul territorio. Su questo orizzonte vuol giustappunto misurarsi la Scuola Internazionale Ambiente Salute e Sostenibilità (SIASS), che ho già in precedenza ricordato. Restando in ambito educativo e formativo (questa volta indirizzato alla popolazione, non agli operatori) va sollevata la questione della *educazione allo sviluppo salubre e sostenibile*. Sono ormai molti i documenti d'indirizzo della UE che spingono verso la valorizzazione della educazione permanente e di comunità, a partire da quella delle giovani generazioni ma in un quadro più allargato di lifelong learning, quale strumento di crescita dei diritti di cittadinanza, di empowerment partecipativo per il governo eco-democratico del territorio, per la promozione di modelli culturali e stili di vita sociale e personale di qualità e di benessere. Fondamento di tale visione è la costruzione di un *sistema educativo integrato*. Non è più sostenibile, giustappunto, una situazione in cui ciascuna agenzia educativa (oltre a quella primaria, ovverosia la scuola) presente nel territorio (dalle Asl alle ARPA agli Enti Locali ai vari associazionismi con la salute e l'ambiente collegati) si presenti ai destinatari dell'offerta educativa, siano essi ragazzi in età scolare o adulti, in forma

frammentata, separata, spesso persino competitiva. L'educazione allo sviluppo salubre e sostenibile non può che essere integrata, andando oltre le vetuste concezioni dell'educazione sanitaria e dell'educazione ambientale. Lo propongo come tema d'interesse, mi pare, anche per i medici di medicina generale.

Quanto ai *Piani*, intesi come scenari innovativi di governance eco-democratica del territorio, essi possono contemporaneamente facilitare ed essere a loro volta facilitati dall'integrazione dei percorsi e processi suddetti, andando a costituirne lo sfondo virtuoso, partecipativo, strategico. Il riferimento è, prima di tutto, ai *Piani integrati di salute* in quanto strategia fondata sulla costruzione partecipata dello sviluppo salubre e sostenibile a livello territoriale ma senza trascurare le problematiche ambiental-sanitarie che dovrebbero essere assunta anche nell'ambito delle Agende XXI locali e (in un'ottica avanzata di integrazione delle politiche regionali) dai Piani di sviluppo locale. Sottolineo nuovamente, in tal senso, che il già citato Piano pluriennale di formazione per l'integrazione non casualmente ha preso avvio, in Toscana, proprio dalla tematica dei Piani integrati di salute, per contribuire a definire il necessario sfondo nel quale tutti i processi e i percorsi d'integrazione fin qui ricordati vadano a collocarsi, trovandovi uno scenario complessivo e programmatico di meta-integrazione.

Tale scenario farebbe diventare l'integrazione culturale tra gli operatori sanitari e quelli ambientali un momento importante di qualcosa di assai più vasto e socialmente utile: l'integrazione delle politiche da una parte e la promozione della partecipazione dei cittadini dall'altra. Se ha ragione il maggiore storico della medicina del nostro Paese, quel grande medico umanista che è Giorgio Cosmacini, nell'affermare che i due mali più gravi della sanità italiana sono la burocratizzazione della medicina e la solitudine (usa proprio questa espressione, assai bella) del medico di medicina generale, mi verrebbe da dire, concludendo, che proprio attraverso i Piani integrati di salute si potrebbe cercare di superare entrambi questi mali.



Termometro Beckman



19 Febbraio 2005

Novità sui trattamenti integrati radio-chemioterapici

Centro di GeoTecnologie CGT
S. Giovanni Valdarno

Segreteria Scientifica: Michela Rinaldini, Pietro Ponticelli
e-mail: m.rinaldini@usl8.toscana.it - tel. 055 9106284

Comitato Organizzatore: Azienda Usl 8 Arezzo - Calcit Valdarno

Programma

ore 8,00: Verifica pre-iscrizioni

ore 8,30: Apertura dei lavori congressuali

Introduzione

M. Rinaldini

Saluto delle Autorità

ore 9,30: **I Sessione**

Moderatori L. Fioretto, G. Cariti

Trattamento integrato dei tumori della cervice uterina in stadio localmente avanzato

Relatore: A. Chiavacci

Discussant: G. Amunni

Intervento preordinato: L. Lastrucci - S. Scali

ore 10,30: **II Sessione**

Moderatori G. Gotti, P. Ghezzi

Trattamento integrato nei tumori polmonari non a piccole cellule in stadio III B

Relatore: E. Baldini

Discussant: L. Pirtoli

Intervento preordinato: P. Bastiani

ore 11,30: **Coffee break**

ore 12,00: **III Sessione**

Moderatori C. Fucini, G.P. Biti

Trattamento integrato nei tumori del canale anale

Relatore: P. Ponticelli

Discussant: F. Di Costanzo

Intervento preordinato: R. Bagnoli

ore 13,00: Discussione e chiusura della sessione scientifica

Colazione di lavoro

Nel pomeriggio, presso il Teatro Masaccio di San Giovanni Valdarno, incontro dibattito tra le Istituzioni, il Volontariato e la popolazione del Valdarno per la presentazione del progetto di una struttura di Radioterapia che sarà realizzata presso l'ospedale di Santa Maria alla Gruccia.

INTRODUZIONE ALLE RELAZIONI SUCCESSIVE SUL TRATTAMENTO INTEGRATO DI RADIO E CHEMIOTERAPIA

Pietro Ponticelli *, Michela Rinaldini**

*U.O. di Radioterapia, Ospedale San Donato, Arezzo.

**Oncologia Medica, Ospedale S.M. La Gruccia, Montevarchi.

L'oncologia è forse il campo della medicina in cui la multidisciplinarietà è più sperimentata e la combinazione di terapie diverse è sempre stata la regola. Ad esempio la radioterapia o la chemioterapia adiuvanti dopo chirurgia hanno una lunga storia e si sono dimostrate estremamente efficaci nel ridurre il rischio di riprese di malattia in molti tipi di neoplasie (vedi tumori della mammella, dell'utero, della testa e del collo, del colon-retto, ecc.).

Quando però si parla di trattamenti combinati radio-chemioterapici si intende prevalentemente una strategia che viene messa in atto perché le singole terapie da sole non si sono dimostrate in grado di controllare adeguatamente neoplasie localmente estese e, in certi casi, anche per evitare interventi chirurgici particolarmente mutilanti. Si tratta, in genere, di tumori che per la loro estensione, presenza di cellule ipossiche e per la verosimile presenza di microlocalizzazioni fuori dai limiti della eventuale resezione chirurgica o dai tradizionali campi di irradiazione, difficilmente possono essere trattati con successo con una sola metodica terapeutica. Come esempi di situazioni simili possiamo citare i tumori localmente avanzati del polmone e del collo dell'utero.

Quando l'obiettivo è anche il tentativo di conservazione dell'organo si tratta di neoplasie che, alle stesse problematiche sopra ricordate, uniscono la sede particolarmente critica che porterebbe, in caso di trattamento chirurgico, a importanti mutilazioni, per esempio una laringectomia totale nei tumori della testa e del collo localmente estesi oppure una amputazione addomino-perineale nei tumori del canale anale o una cistectomia radicale nei tumori infiltranti della vescica.

I trattamenti combinati radiochemioterapici vengono, però, utilizzati anche a scopo neoadiuvante (preoperatorio) o adiuvante (postoperatorio), nei casi in cui hanno dimostrato di dare dei vantaggi rispetto all'utilizzo di una sola delle due metodiche: ad esempio nei tumori del retto (neoadiuvante con possibilità di ridurre la estensione dell'intervento chirurgico), esofago (neoadiuvante), pancreas, polmone, testa-collo, ecc..

Il razionale della associazione tra radioterapia e chemioterapia si basa su diverse osservazioni di tipo radiobiologico che semplicemente elenchiamo:

- inibizione da parte di certi farmaci (cisplatino, nitrosouree, ecc.) della riparazione del danno subletale da radiazioni sulle cellule neoplastiche;
- modificazione nella distribuzione delle cellule nelle fasi cellulari cioè possibilità da parte dei farmaci (idrossiurea) di sincronizzare le cellule in modo che si trovino contemporaneamente in fasi del ciclo più radiosensibili
- effetto sia della radioterapia che della chemioterapia sul volume tumorale e quindi sulla vascolarizzazione del tumore
- effetto inibente la ripopolazione neoplastica
- effetto selettivo di certi farmaci (cisplatino, mitomicina C) sulle cellule ipossiche
- alterazione delle curve di sopravvivenza cellulare dopo irradiazione (il 5 fluorouracile rende la curva più ripida e riduce la "spalla")
- modificazione dell'apoptosi: in presenza di normale espressione del gene p53, farmaci come doxorubicina, etoposide e 5 fluorouracile potenziano l'effetto di morte cellulare da irradiazione attraverso il meccanismo apoptotico.

Dal punto di vista clinico la associazione tra radioterapia e chemioterapia può configurare innanzitutto una classica **cooperazione spaziale** ovvero la presenza di bersagli spazialmente differenziati tipo il tumore primitivo come bersaglio della radioterapia e le metastasi come bersaglio della chemioterapia, oppure la chemioterapia come trattamento di base e la radioterapia come trattamento di eventuali "santuari" nel sistema nervoso centrale, come in certe leucemie.

Ma lo scopo clinico della associazione è essenzialmente quello di ottenere un **miglioramento dell'effetto terapeutico** che sia superiore a quanto ottenibile con le singole terapie da sole. Questo miglioramento può essere **superadditivo** (superiore alla somma dei due effetti terapeutici), oppure **additivo** (equivalente alla somma) o **subadditivo** (inferiore alla somma, ma comunque in grado di aggiungere qualcosa al trattamento, dei due, più efficace).

Purtroppo, però, al miglioramento dell'effetto terapeutico, dimostrabile in molti casi, si associa un potenziamento anche degli **effetti collaterali** sia acuti che tardivi, per cui devono essere messe in atto delle modificazioni della somministrazione ottimale della radioterapia (dose per frazione, dose totale, tempo totale) e/o modificazioni degli sche-

mi di chemioterapia (riduzione della dose per ciclo, del numero dei giorni di infusione, numero dei cicli), oppure adottare uno schema sequenziale, cioè separando temporalmente la radioterapia e la chemioterapia. Questa ultima soluzione poteva sembrare la più logica per garantire la somministrazione di entrambi i trattamenti con le modalità alle quali siamo abituati e che si sono dimostrate efficaci. Però si vengono a perdere molti dei vantaggi dimostrati sperimentalmente nella somministrazione concomitante e, d'altra parte, molti studi clinici hanno dimostrato la superiorità dei trattamenti concomitanti. Per esempio nei tumori della testa e del collo è ormai chiaramente dimostrato che, mentre con il trattamento sequenziale (chemioterapia seguita da radioterapia) non si ottiene nessun vantaggio rispetto alla sola radioterapia, si ottiene invece un indiscutibile vantaggio nel controllo locale utilizzando schemi di trattamento concomitante. Anche in altre neoplasie, come nei tumori del polmone vengono riportati risultati migliori se si associano precocemente le due modalità terapeutiche.

Pertanto, per ottenere i risultati terapeutici desiderati (massimo controllo di malattia con effetti collaterali accettabili) mediante un trattamento radiochemioterapico concomitante, è necessario rinunciare alla pretesa di utilizzare la propria metodica terapeutica con le stesse modalità con cui si utilizzerebbe come unica terapia. I risultati terapeutici danno ragione a questa impostazione: per esempio nei tumori del canale anale si ottengono risultati migliori somministrando 45-54 Gy in associazione a chemioterapia piuttosto che 60 Gy senza chemioterapia.

Infine, sempre allo scopo di ottimizzare il trattamento, cioè di ridurre più possibile gli effetti collaterali a parità di effetto terapeutico, si è molto discusso sulla miglior modalità di somministrazione dei farmaci, cioè se in infusione continua o in bolo, ovvero se a dosi piene ogni 3 settimane oppure a dosi basse durante tutto il ciclo di radioterapia (per esempio somministrazione settimanale). La scelta dipende da vari fattori tra i quali: il tipo di tumore (verosimile alta o bassa percentuale di cellule in ciclo), il tipo di farmaco (ciclo specifico o fase specifico), il tipo di tossicità attesa e se c'è o no sovrapposizione tra tossicità del farmaco e quella della radioterapia. In generale, però, si può affermare che in molti casi la introduzione di schemi di chemioterapia concomitante con somministrazione del farmaco in infusione continua protratta (es. il 5 fluorouracile nei tumori del retto) ha ridotto considerevolmente la tossicità rispetto a quando il farmaco veniva somministrato in bolo.

In conclusione per eseguire trattamenti radiochemioterapici è necessaria una notevole esperienza, un grande affiatamento tra le varie figure professionali e grande attenzione nelle fasi cruciali del trattamento a cominciare dal porre le corrette indicazioni (necessarie condizioni generali adeguate per tollerare trattamenti che sono comunque più tossici), alla accurata esecuzione e alla massima cura nel diagnosticare e trattare la comparsa di eventuali effetti collaterali. Però i risultati terapeutici sono in genere di tale rilevanza per cui si può affermare che questa è una delle strade in campo oncologico che, in questi ultimi anni, hanno dato le maggiori soddisfazioni.

TRATTAMENTO INTEGRATO DEI TUMORI DELLA CERVICE UTERINA IN STADIO AVANZATO

Chiavacci Andrea

U.O. Radioterapia Oncologica USL 3 Pistoia.

Per corrispondenza:

Dott. Chiavacci Andrea

U.O. Radioterapia Oncologia USL 3 Pistoia

Viale Matteotti 9 51100 Pistoia – 0573.352088 – a.chiavacci@usl3.toscana.it

Riassunto

In Italia vengono stimati circa 3700 nuovi casi/anno con una incidenza dei 12/100000 donne/anno. L'incidenza del tumore ha subito dopo cinquant'anni dall'introduzione del Pap-test una riduzione dei nuovi casi e del rischio di morte. Lo stadio rappresenta uno dei più importanti fattori prognostici, in quanto ad esso sono direttamente correlati il rischio

di metastasi linfonodali e la sopravvivenza. Negli ultimi anni si sono sviluppate terapie integrate nella cura dei tumori in stadio avanzato. La paziente deve essere adeguatamente informata delle alternative terapeutiche esistenti, quando disponibili, e le devono essere spiegati i risultati, gli effetti collaterali, e deve essere opportunamente coinvolta nell'albero decisionale. Le basi razionali del trattamento sono legate in parte alle caratteristiche del tumore (estensione anatomica (stadio), dimensioni, vie di diffusione, istologia) e in parte del paziente (condizioni generali, malattie associate, età pre/postmenopausale).

Testo

I trattamenti impiegati per il cervicocarcinoma sono principalmente due: la chirurgia e radioterapia, le quali sono riconosciute come ugualmente

efficaci sia per il controllo locale della malattia, sia per i risultati positivi sulla sopravvivenza. Recentemente si è affiancata a queste due armi terapeutiche anche la chemioterapia. Ai fini delle scelte terapeutiche è indispensabile eseguire la stadiazione della malattia, secondo la classificazione TNM (AJCC 2002) o FIGO (Montreal 1994):

TNM	FIGO	
T1	I	Carcinoma cervicale limitato all'utero (l'estensione al corpo non dovrebbe essere considerata)
T1a	Ia	Carcinoma invasivo pre-clinico, diagnosticato solo microscopicamente
T1a1	Ia1	Minima invasione stromale microscopica
T1a2	Ia2	Tumore con componente invasiva di 5 mm o meno in profondità, calcolata dalla base dell'epitelio, e 7 mm o meno in diffusione orizzontale
T1b	Ib	Tumore di dimensioni maggiori di T1a2
T2	II	Carcinoma cervicale con invasione oltre l'utero ma che non raggiunge la parete pelvica o il terzo inferiore della vagina
T2a	Ila	Senza invasione del parametrio
T2b	Iib	Con invasione del parametrio
T3	III	Carcinoma cervicale con estensione alla parete pelvica e/o invasione del terzo inferiore della vagina e/o idronefrosi o rene non funzionante
T3a	IIIa	Tumore invadente il terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica
T3b	IIIb	Tumore con estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante
T4a	IVa	Tumore con invasione della mucosa della vescica o del retto e/o estensione oltre la piccola pelvi

CHIRURGIA: la chirurgia è utilizzata prevalentemente quando la malattia è in fase iniziale. Con il progredire dello stadio la terapia prevalentemente scelta è quella radiante. La scelta è condizionata anche dall'età della paziente, trattandosi spesso di donne giovani, nelle quali il trattamento radioterapico può influire negativamente sulla funzione endocrina ovarica e sessuale. Inoltre, la chirurgia permette la reale valutazione dei fattori istopatologici con significato prognostico (profondità di invasione stromale, estensione orizzontale, dimensione del tumore, stato linfonodale, diffusione neoplastica degli spazi capillaro-simili ematici e linfatici ecc). Nel caso di tumore di stadio avanzato, l'intervento chirurgico radicale prevede l'asportazione dei linfonodi otturatori, iliaci esterni, iliaci comuni ed interiliaci seguita dall'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, nell'asportazione del terzo superiore della vagina e dei parametri.

RADIOTERAPIA: la radioterapia comprende due tipologie di trattamento, la brachiterapia e la radioterapia dall'esterno.

La brachiterapia prevede l'inserimento di preparati radioattivi all'interno della cavità uterina (vedi foto sotto) con tecniche di remote loading, sorgenti di Cs¹³⁷ o Ir¹⁹², e può essere effettuata con regime LDR, HDR, PDR. Gli applicatori possono essere personalizzati tipo Chassagne o standard.

La radioterapia esterna viene eseguita con fotoni di alta energia e tecniche a campi multipli, in fun-

zione delle dimensioni del tumore. Può essere eseguita da sola oppure prima o dopo la chirurgia. **CHEMIOTERAPIA:** la chemioterapia può essere modulata in rapporto alle altre due terapie, soprattutto con la chirurgia:

a) neoadiuvante, nella malattia localmente avanzata con l'intento di ridurre l'estensione del tumore primitivo ripristinando condizioni

migliori alla chirurgia o la radioterapia b) adiuvante, non è ancora considerata un trattamento standard, valutando il singolo caso c) radiosensibilizzante, modalità di trattamento in via di sperimentazione. La chemioterapia di salvataggio trova indicazione nella malattia metastatizzata e nella malattia pelvica persistente o recidivante dopo i trattamenti loco-regionali.

ASSOCIAZIONI TERAPEUTICHE:

Analizziamo le associazioni terapeutiche più utilizzate nei vari stadi della malattia, partendo da un quadro sinottico e scendendo poi nei particolari

Stadio I°B 1 – II°A <4cm

L'isterectomia radicale con linfadenec-

STADIO FIGO	OPZIONI TERAPEUTICHE
I° B 1 IIA < 4 cm	1- Radioterapia esterna + curieterapia 2- Chirurgia (II-III Piver) + linfadenectomia
I° B 2 IIA > 4 cm II° B iniziale	1- Radioterapia esterna + curieterapia 2- Radiochemioterapia (HU/CDDP+FU) 3- Radioterapia + chirurgia 4- Radiochemioterapia + chirurgia 5- Chemioterapia neoadiuvante + chirurgia
II° B distale II° B bulky III°	1- Radio(chemio) terapia + curieterapia (?) 2- Radio(chemio) terapia + chirurgia palliativa (?) 3- Chemioterapia neoadiuvante alla radioterapia
IV°	- Chemio - radio - chirurgia personalizzate
Recidive	- varia da caso a caso

tomia pelvica sistematica e la radioterapia transcutanea con brachiterapia conseguono gli stessi risultati in termini di sopravvivenza (80-90%), ma si diversificano per le sequele iatrogene.

La scelta dipende dall'età, dal performance status (PS), dalla patologia associata della paziente, dall'esperienza del chirurgo e del radioterapista, e dalla disponibilità di adeguate strumentazioni e apparecchiature radioterapiche.

Quando si opta per il trattamento radiante esclusivo, questo deve comprendere la radioterapia esterna con alte energie sulla pelvi associata a brachiterapia.

La paziente deve essere valutata congiuntamente dal ginecologo e dal radioterapista al momento della diagnosi per meglio stabilire il comportamento più idoneo nel singolo caso. Le complica-

ze postoperatorie precoci sono rappresentate soprattutto dalle emorragie, dagli enti tromboembolici, dalle infezioni, dall'ileo e dalle fistole urinarie, mentre quelle tardive comprendono il linfedema agli arti inferiori, le alterazioni della continenza della funzione vescicale, e la stenosi ureterale. Le complicanze post-radioterapiche precoci includono la cistite e la proctite acuta, mentre quelle tardive sono rappresentate dalla fibrosi pelvica, dalla stenosi vaginale con dispareunia o impossibilità ai rapporti, dalla stenosi ureterale e dall'occlusione intestinale. L'isterectomia radicale classe II-III di Piver con linfadenectomia pelvica è utilizzabile soprattutto in pazienti di età < 70 anni, con buon PS, prive di significative patologie associate, ed è consigliabile in presenza di alterazioni della statica pelvica (alterazioni dell'anatomia vaginale, voluminosi fibromi) che possono rendere difficoltoso il trattamento radioterapico, o di condizioni (malattia infiammatoria pelvica, colite ulcerosa, morbo di Chron, e diverticolosi grave), che possono controindicare la radioterapia. L'isterectomia può essere presa in considerazione anche in casi selezionati di donne > 70 anni in ottime condizioni generali. È importante verificare l'adeguatezza dei margini di resezione chirurgica, essendo la radicalità dell'intervento un importante fattore prognostico. In particolare, il tumore che interessa il margine di resezione chirurgica all'esame microscopico può essere assunto corrispondere a residuo tumorale nel paziente. L'accurato esame istopatologico del pezzo operatorio può evidenziare una serie di fattori prognostici negativi a carico del T (entità invasione dello stroma cervicale, diametro tumorale, spazi pascolo-linfatici, diffusione parametricale, diffusione vaginale, margini di resezione chirurgica, diffusione al corpo uterino) o dell'N, che possono richiedere l'effettuazione di una terapia adiuvante postoperatoria. In presenza di una positività dei linfonodi pelvici è indicata una radioterapia esterna con alte energie sulla pelvi, anche concomitante con la somministrazione di cisplatino 40 mg/m² settimanale. Qualora i linfonodi pelvici siano negativi è indicata una radioterapia esterna sulla pelvi in presenza di interessamento microscopico dei parametri, di positività dei margini di resezione chirurgica e di diametro tumorale valutato sul pezzo operatorio > 4 cm. Questo trattamento adiuvante può anche essere indicato in presenza di positività degli spazi vascolo-linfatici o di infiltrazione cervicale superiore al 50%. La radioterapia esterna pelvica può essere seguita dalla brachiterapia in presenza di interessamento vaginale (stadio IIA clinico o patologico).

In casi particolari, può essere presa in considerazione la radioterapia esterna con alte energie sulla pelvi, concomitante a chemioterapia con cisplatino 40 mg/m² anche in pazienti con linfonodi nega-

tivi ma con fattori di rischio sul T.

I criteri per la terapia adiuvante dopo l'isterectomia radicale sono indipendenti dall'istotipo.

STADIO I^B 2, IIA > 4 cm, IIb iniziale (interessamento terzo mediale del parametrio)

Esistono sostanzialmente due alternative terapeutiche rappresentate dalla chemio-radioterapia concomitante esclusiva [1] e dalla chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale [2]. Altre possibilità meno frequenti sono date dalla radioterapia esterna + curieterapia, dalla radioterapia + chirurgia, e dalla radiochemioterapia + chirurgia. A proposito di queste ultime opzioni però vi è da dire che l'integrazione di chirurgia e radioterapia non ha prodotto alcun incremento terapeutico, e a fronte di una riduzione delle recidive pelviche si assiste ad un significativo incremento delle recidive a distanza senza alcun impatto sulla sopravvivenza. La chemioterapia neoadiuvante alla radioterapia poi consente di ottenere risposte obiettive nel 50% dei casi ma non modifica la prognosi né i termini di sopravvivenza né nel controllo locale della malattia.

La chemio-radioterapia concomitante è ritenuta il trattamento standard nei paesi anglosassoni. Tale metodo determina una sopravvivenza a 5 anni tra il 38 ed il 60%.

La chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia è stata ampiamente utilizzata in Argentina ed in Italia con buoni risultati terapeutici. È stato programmato uno studio randomizzato del gruppo di Ginecologia Oncologica dell'EORTC che confronta queste due modalità terapeutiche.

La paziente deve essere valutata congiuntamente dal ginecologo e dal radioterapista al momento della diagnosi per meglio stabilire il comportamento più idoneo in quel singolo caso.

Per valutare se la paziente è tecnicamente proponibile per una chirurgia è consigliabile il ricorso alla visita in narcosi, oltre all'impiego della TC e/o della RMN.

Il trattamento chemio-radiante esclusivo prevede una radioterapia esterna sulla pelvi con alte energie concomitante a cisplatino settimanale 40 mg/m², seguita da brachiterapia. La radioterapia esterna pelvica prevede dosi comprese tra i 45 ed i 50 Gy somministrati con tecnica a 4 campi conformata 3D. La brachiterapia prevede tecniche di remote loading, sorgenti di ¹³⁷Cs o ¹⁹²Ir e può essere effettuata con regime LDR, HDR, PDR. È auspicabile che la durata del trattamento sia compresa tra 8 e 10 settimane. La chemioterapia concomitante alla radioterapia può anche prevedere l'associazione di taxolo 30 mg/m² settimanale + cisplatino 40 mg/m² settimanale.

La chemioterapia neoadiuvante prevede l'utilizzo di un regime a base di cisplatino per 3 cicli. In pazienti con istotipo a cellule squamose è consi-

gliabile l'associazione taxolo 175 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (regime TP) ovvero l'associazione ifosfamide 5000 mg/m² + MESNA 5000 mg/m² + taxolo 175 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (regime TIP) ogni 3 settimane; in pazienti con ipersensibilità al taxolo si può usare il cisplatino in associazione con l'ifosfamide o il 5-fluoro uracile. Se l'istotipo della neoplasia è un adenocarcinoma, è indicata l'associazione di epirubicina 80 mg/m² + taxolo 175 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (regime TEP) ovvero l'associazione epirubicina 80 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² (regime EP) ogni 3 settimane. L'intervento chirurgico, che deve essere programmato entro 3-5 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia, deve consistere nell'isterectomia radicale (classe III-IV di Piver) con linfadenectomia pelvica. La linfadenectomia lombo-aortica deve essere eseguita in casi accuratamente selezionati (positività linfonodali all'imaging o alla palpazione intraoperatoria).

Stadio II°B distale, II°B bulky, III°

È indicata una radio(chemioterapia) con alte energie sulla pelvi eventualmente seguita da brachiterapia (in caso di risposta a radioterapia esterna), o da chirurgia palliativa. Vi sono anche esperienze di chemioterapia neoadiuvante alla radioterapia.

Stadio IV°

La radioterapia esterna e la brachiterapia rappresentano lo standard terapeutico in questi stadi. La sopravvivenza a 5 anni al III stadio è compresa tra il 20 ed il 40%, mentre al IV stadio oscilla tra il 5 ed il 20%. In casi accuratamente selezionati può

essere presa in considerazione la chirurgia eviscerativa in prima istanza. Nel IV° stadio avanzato è indicata un trattamento con cisplatino in monochemioterapia o in regime di combinazione seguito da radioterapia o chirurgia palliativa.

Recidive

La terapia di una recidiva varia in base alla terapia precedentemente eseguita ed alla sede della recidiva.

È possibile effettuare una terapia curativa solo nelle pazienti con recidiva pelvica centrale senza segni di metastasi linfonodale o a distanza.

Nelle pazienti trattate con radioterapia in prima istanza è improponibile un secondo trattamento radioterapico per la costante associazione con complicanze inaccettabili. La pelvectomia anteriore, posteriore o totale rappresenta la procedura di scelta nella recidiva pelvica centrale dopo radioterapia primaria in assenza di diffusione extrapelvica del tumore e/o di metastasi linfonodali. Questo intervento, altamente mutilante, comporta una notevole percentuale di complicanze postoperatorie e seri problemi psicologici.

Per tali ragioni non deve essere effettuato a scopo palliativo.

Il trattamento delle pazienti con recidiva pelvica centrale dopo intervento chirurgico primario è la radioterapia esterna con RT intracavitaria; in casi selezionati si può ricorrere alla evisceratio pelvica. In caso di recidiva laterale o periferica (invasione dei parametri, fissazione alla parete pelvica, metastasi linfonodali) è indicata la chemioterapia.

TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO CONCOMITANTE NELLE NEOPLASIE DELLA CERVICE UTERINA IN STADIO AVANZATO

**Lastrucci Luciana*, Menichelli Claudia*
Scali Simona**.**

**U.O. di Radioterapia, Ospedale San Donato, Arezzo.*

***Oncologia Medica, Ospedale S.M. La Gruccia,
Montevarchi.*

Per corrispondenza:

Dr.ssa Luciana Lastrucci

U.O. di Radioterapia, Ospedale San Donato, via Pietro Nenni, 52100 Arezzo.

tel. 0575-254086.

e-mail: l.lastrucci@usl8.toscana.it

Riassunto

Il presente studio retrospettivo analizza outcome e tossicità

di 32 pazienti con neoplasia della cervice uterina in stadio avanzato trattate con radiochemioterapia combinata (RTCT).

28/32 pazienti ricevettero un trattamento radiochemioterapico con intento radicale mentre 4/32 un trattamento radiochemioterapico neoadiuvante seguito poi da chirurgia radicale.

Le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico furono 26 e le istologie disponibili 24/26. Nella metà dei casi l'esame del pezzo chirurgico risultò negativo per malattia residua (risposta patologica completa).

Le risposte cliniche complete (RC) furono 27 (84.3%); le riprese di malattia 6 (18.6%).

La sopravvivenza globale attuariale (OS), libera da malattia (DFS) e causa specifica (DSS) è risultata rispettivamente del: 66%, 75% e 71% a 7 anni.

Dal confronto interno dei vari sottogruppi prognostici clinico-terapeutici è emerso un trend positivo in termini di Disease Free Survival (DFS) per le pazienti con risposta patologica completa ($p=0.07$).

Il trattamento radiochemioterapico con intento radicale nelle neoplasie della cervice uterina in stadio avanzato si conferma quindi essere altamente efficace.

Il trattamento radiochemioterapico a scopo neoadiuvante seguito da chirurgia radicale trova indicazione negli stadi IB2 e IIA.

Introduzione.

Il trattamento delle neoplasie della cervice uterina in stadio avanzato è oggi rappresentato dalla radiochemioterapia concomitante. Cinque studi clinici randomizzati^{1, 2, 3, 4, 5} hanno mostrato un significativo vantaggio sulla sopravvivenza globale e libera da malattia nelle pazienti sottoposte a trattamento RTCT concomitante (schedule contenenti cisplatino) rispetto alla sola radioterapia. In questi studi sono state incluse pazienti con stadio di malattia da IB2 fino a IVA (FIGO) e, nonostante la diversità di stadio, di dose di radioterapia ricevuta, di schedule di chemioterapia e della associazione delle due metodiche, è emerso l'impatto significativo sulla sopravvivenza per l'approccio combinato. Un solo studio⁶ non ha confermato tali risultati. Negli stadi di malattia più limitati sono riportate esperienze di chemioterapia neoadiuvante (7) seguita da isterectomia radicale. Uno studio clinico randomizzato (EORTC) è in corso al fine di testare l'efficacia di quest'ultima questa modalità terapeutica versus RTCT concomitante a scopo radicale.

Materiali e Metodi.

32 pazienti con neoplasia della cervice uterina in stadio avanzato (IIA, IIIA, IIB, IIIB) sono state sottoposte a trattamento radiochemioterapico (RTCT) concomitante, da gennaio 1996 a dicembre 2004.

La mediana d'età è stata di 59 aa (range 32-73); in 24 casi si trattava di carcinoma squamocellulare e in 8 casi di adenocarcinoma.

La suddivisione per stadi clinici è la seguente: 2 pazienti in stadio IIA, 15 in stadio IIB, 1 in stadio IIIA e 14 in stadio IIIB.

28 pazienti (**gruppo I**) hanno ricevuto un trattamento RTCT con intento radicale seguito da isterectomia semplice (20/28 casi); 4 pazienti (**gruppo II**) hanno invece ricevuto un trattamento RTCT neoadiuvante seguito da chirurgia radicale.

La radioterapia è stata somministrata sia con fasci esterni di fotoni ad alta energia (15 MV) sia con radioterapia endocavitaria.

In 12 casi appartenenti al I gruppo, il trattamento radiante è stato condotto esclusivamente con fasci esterni per una DTF (Dose Totale Focolaio) di 59-68 Gy (parametri infiltrati, impossibilità all'inserimento dell'apparecchio di Fletcher per brachiterapia), negli altri 16 invece la DTF con fasci ester-

ni è stata ≤ 50 Gy al fine di consentire il sovradosaggio con brachiterapia per ulteriori 24-30 Gy.

Nel gruppo II il protocollo neoadiuvante prevedeva l'intervento chirurgico dopo 46 Gy di DTF.

Il regime chemioterapico è stato nella maggior parte dei casi costituito da Carboplatino 75 mg/m²/die gg 1-4 e 5-FU 1 g/m²/die gg 1-4 i.c., 1 volta ogni 28 gg, e solo in 4 casi, quelli più recenti, da CDDP 40 mg/m² settimanale per sei somministrazioni.

Delle 32 pazienti esaminate, 26 sono state sottoposte a chirurgia: 20 con isterectomia semplice (dopo RT-CT radicale) e 6 con isterectomia radicale (dopo RT-CT neoadiuvante).

Sono state valutate le percentuali crude di sopravvivenza e recidive locali, le sopravvivenze attuariali secondo il metodo di Kaplan-Meier, ed è stato effettuato un confronto interno fra gruppi prognostici con il log-rank test.

Risultati

Delle 32 pazienti trattate 27 (84.3%) hanno avuto una Risposta Completa (RC) e solo 5 una Risposta Parziale (RP) o progressione di malattia.

Nella metà dei casi operati (13/26) è stata ottenuta una risposta patologica completa; in 8 casi un residuo minimo di malattia e in 3 casi comunque un down-staging.

Il 92.3% (12/13 casi) delle pazienti con esame istologico negativo avevano ricevuto un trattamento RT-CT radicale.

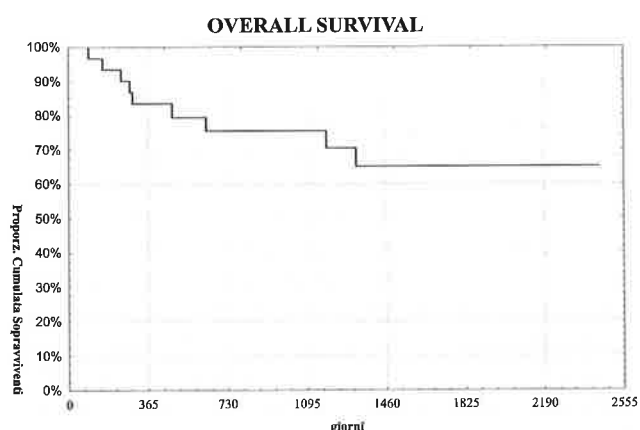
Le percentuali 'crude' di Overall Survival (OS), Disease-Free-Survival (DFS) e Disease Specific Survival (DSS) sono state rispettivamente del 72%, 62.5% e 75% a 7 anni.

Durante il follow-up (medio 3,6 anni mediana 3,2 anni) sono state osservate 6 riprese di malattia; 4 su 17 nel **gruppo I** (RT-CT radicale) e 2 su 4 nel **gruppo II** (RT-CT neoadiuvante). Nella **tabella 1** sono riportate in dettaglio le riprese di malattia relativamente alla sede di recidiva, al tipo di trattamento effettuato e alla risposta patologica.

RIPRESA DI MALATTIA (Tabella 1)

SEDE	TRATTAMENTO	ISTOLOGIA
LOCALE 1 pz	RTCT Neoadiu + CHIR	Focolaio residuo
LOCALE+ DISTANZA 2 pz	• RT + CT + CHIR	ypT1B
	• RT + CT + CHIR	Residuo a cellule chiare
DISTANZA 3 pz	• RT + CT + CHIR	y pT1B
	• RT + CT + CHIR	neg
	• RTCT neoad + CHIR	neg

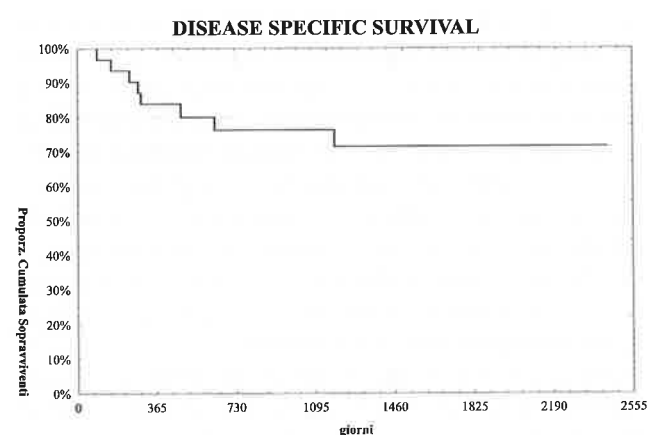
La actuarial OVERALL SURVIVAL a 7 anni è stata pari al 66%. (ES $\pm$ 0.09)



La actuarial DISEASE FREE SURVIVAL è risultata del 75% a 7 aa. (ES $\pm$ 0.09)



La actuarial DISEASE SPECIFIC SURVIVAL è stata infine pari al 71% a 7 aa. (ES $\pm$ 0.08)



Dal confronto interno (log-rank test) tra i diversi sottogruppi prognostici clinico-terapeutici è emerso un trend positivo in termini di DFS nelle pazienti che avevano ottenuto una risposta patologica completa ($p=0.07$) rispetto alle pazienti in cui all'esame del pezzo operatorio veniva dimostrato un residuo di malattia, o in quelle con istologia ignota.

Il trattamento RTCT è stato ben tollerato. Per la tossicità acuta sono stati osservati 13 casi di diarrea di grado 2 e 1 caso di grado 3; 5 casi di proctite di grado 1-2 e, infine, 2 casi di cistite di grado 1. Come tossicità tardiva è stato rilevato 1 caso di occlusione intestinale e 1 fistola vescicovaginale.

Conclusioni

Il trattamento radiochemioterapico concomitante nelle neoplasie avanzate della cervice, si conferma essere altamente efficace. I risultati presentati sono in linea con quelli riportati in letteratura.^{1, 2, 3, 4, 5}

La tossicità è risultata accettabile.

Il trattamento RT-CT neoadiuvante seguito da chirurgia radicale trova indicazione negli stadi IB2 e IIA mentre il trattamento RT-CT con intento radicale è da considerarsi standard terapeutico negli stadi IIB, III A e III B.

TRATTAMENTO INTEGRATO NEI TUMORI POLMONARI NON A PICCOLE CELLULE IN STADIO III B

Editta Baldini, Tiziana Prochilo

*U.O. Oncologia Medica, Ospedale-Universitario S. Chiara
Pisa · Italy*

Per corrispondenza:

Editta Baldini

U.O. Oncologia Medica

Ospedale-Universitario S. Chiara

Via Roma, 67 · 56100 · Pisa

Tel. 050 992501

e-mail: e.baldini@med.unipi.it

Riassunto

Lo standard terapeutico per i pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule in stadio IIIB prevedeva, fino a poco più di un decennio fa, l'impiego esclusivo della radioterapia: il ruolo di un trattamento integrato (chemioterapia e radioterapia) è stato, infatti, a lungo controverso. Nel 1995 una meta-analisi e, successivamente, due studi randomizzati, hanno dimostrato la superiorità di un trattamento integrato chemio-radioterapico, rispetto alla radioterapia esclusiva, in termini di sopravvivenza. Questi dati hanno modificato la pratica clinica: attualmente, l'integrazione di chemioterapia e radioterapia è divenuta il nuovo standard terapeutico per questi pazienti. Le modalità con cui le due strategie possono essere somministrate sono molteplici: sequenziale (chemioterapia seguita da radioterapia), concomitante (chemio+radioterapia), mista (chemioterapia seguita da chemio+radioterapia) o con consolidamento (chemio+radioterapia seguite da chemioterapia). Ciascuna di queste strategie di integrazione può offrire vantaggi e svantaggi che è opportuno tenere presenti nel momento della decisione terapeutica.

Parole chiave

Tumore polmonare non a piccole cellule; stadio IIIB; trattamento integrato

Si stima che circa il 15% dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule giunga in prima diagnosi con malattia in stadio IIIB. Le opzioni di trattamento per questo eterogeneo gruppo di pazienti dipendono, ovviamente, dall'estensione di malattia e possono andare da una resezione chirurgica, in casi molto selezionati, (es. pazienti T4 per nodulo polmonare satellite unico) ad una chemioterapia esclusiva in presenza di versamento pleurico e/o pericardico a citologia positiva (assimilabile prognosticamente al IV stadio). Per molti anni, tuttavia, il trattamento standard del tumore polmonare non a piccole cellule localmente avanzato è stato rappresentato dalla radioterapia esclusiva. Questo trattamento consentiva il controllo locale di malattia ma, la percentuale di sopravvivenza a 5 anni rimaneva inferiore al 5% a causa della comparsa di metastasi a distanza¹. I primi studi sui trattamenti integrati avevano dato risultati contrastanti, sia per l'esiguo numero di pazienti trattati sia per la rilevante tossicità riscontrata con

l'utilizzo dei farmaci chemioterapici allora disponibili. Lo sviluppo di regimi chemioterapici attivi e con migliore profilo di tossicità, ha rappresentato lo stimolo per migliorare gli insoddisfacenti risultati clinici fino ad allora ottenuti ed ha portato all'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia. La conduzione di alcuni studi di fase II ha suggerito la fattibilità di questo approccio combinato e costituito il razionale per la realizzazione di studi randomizzati di confronto fra trattamento integrato e radioterapia esclusiva. Il Cancer and Leukemia Group B (CALGB) ha pubblicato, nel 1990, i risultati preliminari di uno studio randomizzato di fase III nel quale un trattamento sequenziale, costituito da 2 cicli di chemioterapia con cisplatino e vinblastina seguiti da trattamento radiante a frazionamento standard (dose totale 60 Gy), veniva confrontato con radioterapia esclusiva in pazienti con malattia localmente avanzata e caratteristiche prognostiche favorevoli. Lo studio ha dimostrato un incremento significativo delle risposte obiettive nel braccio di trattamento integrato rispetto alla sola radioterapia (56% vs 43% $p=.012$) e, la successiva pubblicazione dei dati di efficacia, ha dimostrato la superiorità dell'approccio integrato rispetto alla sola terapia locale². Nel 1995 una meta-analisi pubblicata sul British Medical Journal sottolinea ulteriormente questo dato e dimostra che i pazienti sottoposti a chemioterapia, contenete cisplatino, e radioterapia hanno una riduzione del rischio di morte del 13% rispetto ai pazienti che ricevono solo radioterapia: questo si traduce in un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza del 4% a 2 anni e del 2% a 5 anni³. Diversi studi randomizzati di fase III hanno confermato successivamente la superiorità in termini di sopravvivenza mediana e a lungo termine del trattamento integrato rispetto al solo trattamento locale per questo stadio di malattia^{4,5,6}. Di fatto un trattamento integrato chemio-radioterapico costituisce, attualmente, lo standard terapeutico per questa popolazione di pazienti. La chemioterapia è stata combinata in vario modo con il trattamento radiante: strategia sequenziale, chemioradioterapia concomitante con chemioterapia a dosi citotossiche, chemioradioterapia concomitante radiosensibilizzante o chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia. La sequenza ottimale dei due trattamenti è, attualmente, oggetto di grande interesse e dibattito. L'EORTC ha pubblicato uno studio randomizzato a 3 bracci nel quale una radioterapia (split course) concomitante con cisplatino, a basse dosi giornaliere o cisplatino settimanale, veniva confrontata con la sola radioterapia⁷. Lo studio ha dimostrato

un miglioramento nella sopravvivenza a 2 e 3 anni a favore del braccio con cisplatino giornaliero e radioterapia rispetto alla radioterapia da sola (26% e 16% vs 13 e 2% rispettivamente); non vi era, invece, nessun vantaggio significativo per la chemioterapia settimanale + radioterapia rispetto al solo trattamento radiante e questa strategia portava ad una sopravvivenza intermedia rispetto alle altre due. Alcuni studi randomizzati hanno valutato l'impatto sulla sopravvivenza di una chemio-radioterapia concomitante rispetto ad un trattamento sequenziale. Uno studio giapponese ha randomizzato 320 pazienti a ricevere 2 cicli di chemioterapia con MVP concomitanti a radioterapia split course (56 Gy totali) oppure chemioterapia seguita da radioterapia standard. Ad un follow-up mediano di 5 anni, lo studio riporta una superiorità, in termini di sopravvivenza a 5 anni, per il braccio concomitante rispetto al sequenziale (34.6% e 15.8% vs 27.4 e 8.8%). Sorprendentemente lo studio non dimostra differenze significative in tossicità ematologica e non ematologica (esofagite in particolare) fra le due diverse strategie. Lo studio RTOG 94-10 randomizza 611 pazienti a ricevere 3 diversi trattamenti: cisplatino + vinblastina seguiti da radioterapia (dose totale 60 Gy); cisplatino + vinblastina concomitanti a radioterapia a frazionamento standard (dose totale 60 Gy); cisplatino + etoposide concomitanti a radioterapia iperfrazionata (dose totale 69.6 Gy)⁹. Benché la tossicità non ematologica (esofagite) sia risultata significa-

tivamente più severa nei due bracci di terapia concomitante, questa strategia ha determinato una sopravvivenza significativamente superiore rispetto al braccio sequenziale. In particolare, il gruppo di pazienti che avevano ricevuto chemio-radioterapia con iperfrazionamento dimostrava sopravvivenza intermedia rispetto agli altri due.

L'introduzione nella pratica clinica di regimi di ultima generazione per il trattamento della malattia metastatica, ha portato alla loro valutazione anche nello stadio localmente avanzato in associazione alla radioterapia. Vi sono, infatti, numerosi studi di fase II che valutano la fattibilità di una strategia concomitante di radioterapia con carboplatino/taxolo, cisplatino/gemcitabina, cisplatino/taxolo, cisplatino/vinorelbina¹⁰; questi regimi attendono di essere valutati in studi randomizzati di fase III. Altro argomento di grande interesse è il ruolo eventuale di una chemioterapia di induzione oppure di consolidamento rispetto ad una strategia integrata standard e vi sono numerosi studi cooperativi in corso sull'argomento. Tutt'ora in corso di valutazione è il ruolo di una chirurgia dopo chemioradioterapia di induzione in pazienti non resecabili alla diagnosi: dati preliminari sull'argomento sembrano suggerire che una chemio-radioterapia primaria possa portare ad un incremento della resecabilità, ma restano ancora scarsi e insufficienti i dati riguardanti l'impatto sulla sopravvivenza.

TRATTAMENTO INTEGRATO NEI TUMORI POLMONARI NON A PICCOLE CELLULE IN STADIO III B – RADIOTERAPIA

Luigi Pirtoli

Sezione di Radiologia Oncologica, Radioterapia e Medicina Nucleare, Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia, Università degli Studi di Siena e Dipartimento ad Attività Integrata dell'Immagine, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

Per corrispondenza:

Prof. Luigi Pirtoli

SC Radioterapia, DAI dell'Immagine, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico

Viale Bracci, 53100 Siena.

Tel. 0577 585411 - 585412 - 585410

Riassunto.

L'analisi della recente letteratura sull'argomento consente di individuare criteri ottimali per la radioterapia del NSCLC in Stadio IIIB, nell'intento di migliorare i risultati di cura, ancora oggi deludenti. Si tratta di procedimenti spesso idonei all'immediata applicazione nella pratica corrente o, in altri casi, di metodiche e tecniche ormai mature per la spe-

rimentazione clinica.

Il planning radioterapico può giovare della registrazione TC/18F-PET per l'identificazione dell'estensione intratoracica della neoplasia, con il risultato di ridurre l'estensione del volume di trattamento e la variabilità nella procedura di contornazione fra diversi operatori, sulla base di evidenze ormai consolidate. Future prospettive dell'imaging avanzato, in quest'ambito, riguardano l'uso di registrazioni TC/PET con radiofarmaci idonei alla identificazione dell'ipossia e della attività proliferativa cellulare. La SPECT con macroaggregati di albumina marcata con ^{99m}Tc è probabilmente idonea a definire le zone di parenchima ipoventilato ed ipofunzionante attraverso le quali far passare i fasci di irradiazione con minor danno al polmone.

L'irradiazione profilattica dei volumi "elettivi" (cioè privi di localizzazioni neoplastiche manifeste), principalmente a livello mediastinico, può essere ormai abbandonata, senza pregiudizio per il risultato terapeutico e con riduzione del volume bersaglio, con il vantaggio di poter somministrare dosi più elevate al tumore, mantenendo l'incidenza di pneumopatia post-irradiatoria a livelli accettabili. Il planning tridimensionale ed il trattamento conformazionale consento-

no la somministrazione di dosi elevate. La Intensity Modulated Radiation Therapy sembrerebbe idonea, sulla base di dati al momento ancora teorici, al planning ottimale nei pazienti con metastasi linfonodali mediastiniche, aspetto cruciale per l'irradiazione del NSCLC in Stadio III B. I più recenti studi di dose-escalation definiscono i livelli di dose raggiungibili in funzione del V20 polmonare e del V50 esofageo (il volume percentuale di polmone e di esofago che riceve dosi di 20 e 50 Gy, rispettivamente): se un planning accurato consente di contenere questi valori entro il 25%, possono essere somministrate dosi al tumore intorno agli 84 Gy, con frazionamento convenzionale; per valori del 25-36%, è possibile somministrare circa 77 Gy.

L'integrazione ottimale con la chemioterapia sembra essere lo schema di somministrazione concomitante. I risultati terapeutici riportati dalla letteratura oggi disponibile, derivanti da studi basati sull'impiego di derivati del platino associati ad altri farmaci, sono tuttavia dovuti a modalità radioterapiche non sempre attuali ed a dosi in genere modeste, alla luce degli standard odierni. Un miglioramento sembra possibile, almeno in termini di controllo locale della malattia, grazie alle dosi radioterapiche più elevate erogabili con le modalità sofisticate che abbiamo citato. La iatrogenia acuta limitante la praticabilità della chemio-radioterapia è principalmente l'esofagite: alcuni farmaci – come la gemcitabina – che aumentano l'incidenza e la gravità di tale complicazione, se somministrati contemporaneamente all'irradiazione, sono da evitare in questo tipo di associazione.

Le modalità e le tecniche radioterapiche, quindi, hanno subito una enorme evoluzione negli ultimi anni, grazie anche ad un parallelo avanzamento dell'imaging nel settore oncologico. Si deve però considerare che un miglioramento prognostico nel NSCLC in fase localmente avanzata, che è verosimile, sarà possibile solo attraverso l'integrazione con altre modalità di cura, fra le quali principalmente la terapia farmacologica, dato che la principale causa di insuccesso – soprattutto alla luce dei progressi descritti – tende a essere costituita, ancora più che in passato, dalle metastasi a distanza.

Parola chiave

Trattamento integrato NSCLC, Radioterapia.

Running Title

Non-small cell lung cancer, radiotherapy.

Introduzione

La radioterapia è attualmente il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) che ottiene, come modalità singola di cura, il miglior risultato in termini di controllo locale e di potenzialità di sopravvivenza nei pazienti non suscettibili di intervento chirurgico ed in cui non sono dimostrate metastasi ematogene. Circa il 30% dei pazienti affetti da questa neoplasia, all'esordio clinico, presenta un tumore in Stadio I o II e risulta operabile nella maggior parte dei casi, un altro 30% è in Stadio III A o B, con un criterio generale di inoperabilità, mentre il restante 40% dimostra metastasi ematogene ed è suscettibile di sola terapia palliativa. Il 50% circa di tutti i casi, comunque, richiede il trattamento radiante come indicazione terapeutica iniziale (esclusiva o associata ad altre modalità di cura) ed un altro 18% necessita di radioterapia in una fase succes-

siva dell'evoluzione della neoplasia¹.

L'efficacia della radioterapia è dimostrata dai risultati del trattamento radiante "radicale" (dosi di 55-70 Gy) nel NSCLC tecnicamente resecabile (Stadio I-II), ma non suscettibile di chirurgia per patologia collaterale. Una recentissima revisione della letteratura dimostra valori di sopravvivenza bruta a 3 anni in genere compresi fra il 10 ed il 35% (parametro scarsamente significativo, data l'elevata probabilità di morte per altre cause: 10-40%) e di sopravvivenza causa-specifica del 33-50%; questi risultati non sono del tutto deludenti, se paragonati a quelli della chirurgia². L'incidenza di danni gravi da trattamento è compresa fra lo 0 e l'8%.

Il principale limite della radioterapia nel NSCLC – soprattutto evidente in forme più avanzate a livello loco-regionale – è rappresentato dalla difficoltà di ottenere il controllo locale della malattia, essendo necessarie, per questo, dosi molto elevate. Nelle neoplasie epiteliali in genere, come è noto da tempo, è necessaria una dose dell'ordine di 75 Gy, frazionata in modo convenzionale (5 sedute da 180-200 cGy settimanali), per ottenere l'eradicazione di lesioni di diametro compreso fra 1 e 3 cm.³ Arriagada e Coll.⁴ in una casistica di pazienti affetti da NSCLC in tutti gli stadi, dimostrarono che la dose di 65 Gy consegue la negatività istologica solo nel 20% dei casi, a tre mesi dalla fine del trattamento. Dati estremamente recenti, derivati da un esperimento clinico in cui sono state impiegate dosi molto elevate (70.9-90.3 Gy), grazie a tecniche di trattamento sofisticate (radioterapia conformazionale tridimensionale), dimostrano che la percentuale di controllo loco-regionale di malattia a 2 anni è ottenibile nel 50-78% dei casi⁵. In particolare, il controllo locale è di circa il 66% nei pazienti con tumore allo Stadio III A-B, considerando tutti i livelli di dose impiegati complessivamente in questa esperienza.

Dosi di tale entità, però, non possono essere somministrate in sicurezza ad ampi volumi, quasi sempre necessari nel trattamento del NSCLC allo stadio III B, oggetto di questo contributo. Il parenchima polmonare, che circonda il tumore, costituisce un organo a rischio per la tossicità dovuta al trattamento: da questa considerazione derivano i principali limiti che condizionano la pianificazione del trattamento radiante. Limiti di dose importanti riguardano, inoltre, l'esofago, il midollo spinale ed il cuore.

Questo contributo riguarda, nelle successive sezioni, l'impiego dell'*imaging* avanzato nella definizione del volume bersaglio e degli organi a rischio, quindi le tecniche più attuali di pianificazione e di trattamento radioterapico (entrambi settori delle scienze radiologiche in cui è attiva la ricerca al fine di rendere possibile l'erogazione di dosi elevate al tumore risparmiando le strutture sane), infine la

possibilità di integrare la radioterapia con l'altra principale modalità di cura nei NSCLC inoperabili all'esordio clinico, cioè con la chemioterapia.

Impiego dell'imaging avanzato nella definizione del volume bersaglio e degli organi a rischio

Gli attuali procedimenti di *planning* radioterapico sono basati sulla Tomografia Computerizzata (TC), che definisce la morfologia della lesione nei suoi rapporti topografici con le strutture sane dell'organismo. La matrice di densità elettronica che genera l'immagine radiologica consente, peraltro, di determinare l'assorbimento della radiazione diretta (cioè proveniente dalle sorgenti terapeutiche) e di valutare l'apporto della radiazione diffusa (che si genera nei tessuti) ed il trasporto elettronico: tutti questi parametri, attraverso opportuni algoritmi di calcolo, sono utilizzati nel *planning* tridimensionale, o 3D. L'identificazione morfologica del tumore con la TC ha però dei limiti di accuratezza diagnostica; è stata posta la questione, infatti, se la moderna tecnologia radioterapica non superi in precisione la capacità dell'*imaging* di localizzare la neoplasia ed i tessuti normali. La letteratura più recente sull'argomento considera, quindi, alcune metodiche di indagine "funzionale" che possono migliorare la nostra conoscenza dell'estensione tumorale e dei tessuti da risparmiare. La Tomografia ad Emissione di Positroni con ^{18}F -deossiglucosio (^{18}F -PET) può rivelarsi utile nel migliorare la definizione dell'estensione tumorale nel NSCLC. La "registrazione" della acquisizione TC per il *planning* radioterapico con le immagini PET ha dimostrato di poter migliorare l'adequatezza del piano di cura. Una precedente revisione dell'argomento, effettuata di recente⁶, tratta dei possibili vantaggi di questa metodica. Essa si rivela utile, ad esempio, nell'identificazione dei margini tumorali quando esiste una zona di atelettasia in continuità: il dato della PET porta ad una modifica del piano di trattamento basato sulla sola TC in più della metà dei casi, con una riduzione del volume di trattamento in circa il 30% di essi. La registrazione TC/PET si è rivelata utile, inoltre, nel definire con maggiore accuratezza l'invasione della parete toracica, nell'esperienza dell'autore. La PET ha dimostrato particolare valore, principalmente, nella diagnosi di coinvolgimento metastatico dei linfonodi mediastinici, con valori di sensibilità, di specificità, di valore predittivo di positività e di negatività più elevati, rispetto alla TC, nei termini riportati di seguito, derivanti dall'analisi della letteratura:

	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo di positività	Valore predittivo di negatività
TC	47-60%	77-94%	44-76%	78-95%
PET	71-89%	91-99%	72-96%	93-99%

L'*imaging* PET può essere particolarmente utile, dal punto di vista radioterapico, nell'identificare metastasi linfonodali mediastiniche controlaterali al tumore primitivo (N3), situazione che comporta l'irradiazione di volumi molto ampi. L'incidenza di falsi negativi, con l'uso di questa risorsa, è estremamente contenuta: essa non supera il 10%. Meno attendibile è l'analisi dei dati concernenti i falsi positivi, che sarebbe di interesse ancora maggiore. La registrazione TC/PET per il *planning* radioterapico determina, inoltre, una significativa riduzione delle variazioni nella contornazione del volume tumorale fra operatori diversi.

Ulteriori avanzamenti nella caratterizzazione "biologica" del tumore per l'ottenimento di un piano di cura radioterapico ottimale sono possibili con l'impiego di metodiche PET di determinazione, ad esempio, delle caratteristiche di proliferazione cellulare⁷ o dell'ipossia⁸. Il limite dell'*imaging* medico-nucleare attuale, comunque, è rappresentato dallo scarso potere di risoluzione, ancora non del tutto adeguato, di per sé, ai fini del *planning* radioterapico. Sono possibili futuri sviluppi favorevoli, in questo senso, se si considerano i risultati ottenuti sperimentalmente in piccoli animali con attrezzature capaci di risoluzioni di pochi millimetri⁹, ma per il momento appare necessario orientarsi, per l'utilizzazione clinica radioterapica, su apparecchiature combinate PET/TC nelle quali la componente TC abbia caratteristiche di alta risoluzione.

Altri aspetti innovativi del *planning* radioterapico, relativi a dati funzionali, sono quelli che riguardano la possibile ottimizzazione dell'irradiazione in ordine al risparmio del parenchima polmonare funzionante. La Tomografia tridimensionale ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT) analizza le variazioni di perfusione regionali dopo iniezione endovenosa di macroaggregati di albumina marcata con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. I parametri funzionali (FEV₁, volume di espirazione forzata in 1 secondo, e DLCO, capacità di diffusione) sono correlati con i valori di perfusione. I pazienti affetti da NSCLC spesso presentano zone di polmone ipoperfuse ed ipofunzionanti, a causa di enfisema, atelettasia, versamenti pleurici e processi cicatriziali, per la frequente patologia secondaria o collaterale. Un piano di trattamento i cui fasci passino attraverso porzioni di parenchima ipoperfuso può essere vantaggioso, al confronto con un piano alternativo in cui viene irradiato in maggior misura tessuto polmonare funzionante, ai fini del risparmio della funzione respiratoria complessiva¹⁰. E' stato dimostrato,

inoltre, che il parenchima ipoperfuso, irradiato, può riportare un danno da radiazioni inferiore a quello atteso in base alla

dose; tale fenomeno viene riferito alla riperfusione dopo il trattamento¹¹.

Irradiazione con dosi elevate del NSCLC in stadio avanzato a livello loco-regionale.

Le percentuali di controllo loco-regionale ottenibili nel NSCLC con dosi radioterapiche "convenzionali" (intorno ai 60-65 Gy) sono modeste, come è stato riportato nell'introduzione. E' noto, in particolare, che il controllo locale di malattia è particolarmente contenuto per masse neoplastiche voluminose, ove il numero di elementi clonogenici è elevato [3] e prevalgono condizioni di ipossia. Solo recentemente è stato possibile valutare i risultati della radioterapia con dosi di entità maggiore, grazie all'impiego del planning 3D e delle tecniche conformazionali. La dose tossica di radioterapia (irradiazione frazionata convenzionalmente) nel 50% dei casi (TD50) per il polmone che circonda il tumore (pneumopatia post-irradiatoria), è stimata in 24.5 Gy¹²; la quantità di parenchima che riceve dosi di questa entità non può, quindi, essere molto estesa. La scala di tossicità del RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)¹³ quantifica il danno polmonare in valori da 0 (nessun sintomo o manifestazione) a 5 (decesso per danno polmonare). Il livello 2 (polmonite o fibrosi moderata con manifestazioni radiologiche e tosse) viene assunto come discriminante negli studi sull'argomento. Il planning radioterapico 3D conformazionale, basato sulla TC, fornisce alcuni parametri inerenti la probabilità di insorgenza e la severità della pneumopatia o della fibrosi. Gli istogrammi dose-volume (DVH) identificano le dosi ricevute da ogni parte percentuale dei vari organi considerati. Per il polmone, Graham e Coll.¹⁴ hanno dimostrato che il V20 (il volume percentuale del parenchima polmonare totale che riceve dosi uguali o superiori a 20 Gy) è predittivo ($p = 0.001$) del danno. La tossicità di Grado ≥ 2 RTOG non si è manifestata in alcun caso per $V20 < 22\%$ e si è presentata: nel 16% per $V20 = 22-31\%$; nel 18% per $V20 = 32-40\%$; nel 42% per $V20 > 40\%$, sui 99 pazienti totali coinvolti in questa sperimentazione. Il 4% di esiti letali (Grado 5 RTOG) verificatisi riguarda pazienti con $V20 > 32\%$. I volumi "classici" di irradiazione del NSCLC, con l'inclusione nel PTV (planning treatment volume) delle sedi "elettive" (tutte le stazioni linfonodali mediastiniche, o addirittura sopraclaveari, anche non coinvolte da metastasi, trattate profilatticamente) portano le percentuali di V20 a valori estremamente elevati, comunque ampiamente al di là dei livelli "di sicurezza" prima definiti e nettamente superiori a quelli ottenibili irradiando le sole sedi di malattia manifeste all'imaging. Alcuni autori¹⁵ hanno effettuato un trattamento radiante 3D conformazionale omettendo l'irradiazione dei volumi linfonodali elettivi; ciò non ha compromesso il risultato terapeutico in termini

di ricadute mediastiniche in sedi non irradiate. Queste si sono verificate, in assenza di altre cause di insuccesso (come la ripersa di malattia sistemica o in territorio irradiato), solo nel 6.4% dei casi. I risultati dello studio radioterapico di dose-escalation RTOG 9311 (sperimentazione di fase I-II), basato su questo tipo di impostazione, sono stati pubblicati del tutto di recente⁵. Centosettantasette pazienti sono stati stratificati in vari livelli di dose, essendo sempre il frazionamento di 215 cGy x 5 sedute settimanali, per gruppi separati in base al V20. I casi in cui il V20 era inferiore al 25% hanno ricevuto, in serie successive, 70.9, 77.4, 83.8 e 90.3 Gy (gruppo 1); i casi con V20 di 25-36% hanno ricevuto 70.9 o 77.4 Gy (gruppo 2); un gruppo 3, con $V20 > 37\%$ è stato chiuso al reclutamento precocemente (2 pazienti) per lo scarso accrual. Nel gruppo 1, la tossicità polmonare tardiva grave (uguale o superiore al grado 2) è stata del 37%, con un evento letale per 90.3 Gy; nel gruppo 2, del 51%. Altri importanti dati di tossicità di questo studio riguardano l'esofago (4.5% di tossicità tardiva grave, $\geq$ grado 2 RTOG, nel gruppo 1, con un evento letale; 8.9% nel gruppo 2) ed il cuore (rispettivamente 1.75% e 2.25%); nessun evento di rilievo è stato riscontrato, per quanto riguarda il danno al midollo spinale. Il controllo locale a 2 anni è stato ottenuto nel 50-78% dei casi, con recidive nei volumi mediastinici non elettivamente irradiati nel 6.8%, senza significative differenze nel risultato terapeutico per i vari livelli di dose. La sopravvivenza a 2 anni è stata del 42-50%, con l'unica eccezione del livello di dose inferiore del gruppo 2 (20%). Per quanto riguarda 14 pazienti in stadio IIIB, controllo locale e sopravvivenza sono rispettivamente nell'ordine del 60% e del 20%, rispettivamente, sempre a 2 anni. I livelli di dose ottimali sono risultati di 83.8 Gy per $V20 < 25\%$ e di 77.4 Gy per $V20 = 25-36\%$; il livello di dose di 90.3 Gy è eccessivamente tossico, con i due eventi fatali.

Non sono stati ancora pubblicati risultati terapeutici compiutamente valutabili della IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*). Alcune esperienze, tuttavia, suggeriscono potenziali vantaggi proprio nei casi con coinvolgimento metastatico linfonodale controlaterale al tumore primitivo, che costituiscono l'argomento di questo contributo. La IMRT è stata confrontata, in 18 pazienti, con l'irradiazione conformazionale basata sul planning 3D e con la tecnica "convenzionale" (includente l'irradiazione elettiva del mediastino)¹⁶. Lo scopo di questo studio teorico era di valutare la capacità di somministrare 70 Gy, con frazionamento convenzionale, alle sedi tumorali manifeste (il planning era basato anche sulla ^{18}F -PET) e, nel solo gruppo di irradiazione "elettiva", 46 Gy al mediastino, rispettando alcuni "constraints" (fra i quali la $V20 \leq 25\%$ al polmone e la $V50 \leq 25\%$ all'esofago). Non

sono stati dimostrati vantaggi significativi della IMRT sull'irradiazione conformazionale 3D nei casi senza coinvolgimento mediastinico, in termini di NTCP (*Normal Tissue Complication Probability*), essendo questo parametro pari al 10% per il polmone ed al 2-7% per l'esofago, rispettivamente, mentre nell'irradiazione elettiva del mediastino era del 29% e del 20%. Nei pazienti con coinvolgimento mediastinico, invece, l'irradiazione fino a 70 Gy su tutte le sedi positive con IMRT consentiva una riduzione dei valori di NTCP del 30% per il polmone e del 50% per l'esofago, rispetto alla tecnica conformazionale 3D. Nei confronti di quest'ultima, quindi, la IMRT consentirebbe di aumentare le dosi del 25-30% nei pazienti con linfonodi mediastinici positivi, secondo questi autori, rispettando i *constraints* menzionati ed a parità di NTCP.

Alcune sperimentazioni, infine, hanno adottato schemi di radioterapia basati su strategie di intensificazione della dose, mediante iperfrazionamento, frazionamento accelerato o combinazione dei due metodi, nell'intento di migliorare il risultato terapeutico. Queste sperimentazioni sono state generalmente favorevoli, in termini di controllo locale della malattia, ma una recente revisione della letteratura non dimostra alcun chiaro vantaggio di sopravvivenza con frazionamenti non convenzionali². L'iperfrazionamento della dose radioterapica, tuttavia, ha caratteristiche potenzialmente interessanti nell'associazione concomitante con la chemioterapia, nell'ipotesi di una interazione fra i due agenti terapeutici migliore che con i frazionamenti convenzionali.

L'integrazione della radioterapia con la chemioterapia.

I risultati terapeutici della chemioterapia sono oggetto di un altro articolo nella presente edizione, pertanto esulano dallo scopo di questo contributo. Sarà presa in considerazione solo l'associazione con la radioterapia. Come è noto, l'integrazione di radio- e chemioterapia nelle neoplasie estese a livello locale o loco-regionale è fondata sulla rispettiva attività nel controllo della malattia clinicamente manifesta e delle metastasi sub-cliniche ("cooperazione spaziale") e nel potenziamento, da parte della chemioterapia, dell'efficacia locale dell'irradiazione (sommazione di effetto o addirittura sinergia, quest'ultima assai difficile da dimostrare).

L'associazione chemio-radioterapica nel NSCLC inoperabile si è articolata, nelle diverse esperienze, con il trattamento farmacologico effettuato sia preliminarmente (integrazione sequenziale), sia contemporaneamente (integrazione concomitante)

all'irradiazione. Nella prima eventualità, i possibili vantaggi includono la riduzione della massa tumorale, quindi volumi radioterapici più limitati; nella seconda, la prospettiva di un miglior controllo loco-regionale, per i motivi primi accennati.

La revisione delle sperimentazioni cliniche *random* di sola radioterapia (60-70 Gy) contro chemio-radioterapia sequenziale (con impiego di derivati del platino)² dimostra, in genere, un miglioramento sia della mediana di sopravvivenza (10 mesi circa contro 12-32 mesi), sia della sopravvivenza a 3 anni (4-12% contro 12-23%, rispettivamente). I dati di una metanalisi pubblicata nel 1995¹⁷ includono i risultati di 11 *trials random* di confronto fra sola radioterapia e trattamento integrato (1780 pazienti, 1696 decessi) in cui era stato impiegato il platino; in 10 degli studi la chemioterapia era stata iniziata prima della radioterapia. Le dosi di radioterapia erano comprese fra 50 e 65 Gy. Relativamente a questo gruppo, il trattamento farmacologico migliora il risultato terapeutico ($p = 0.005$); è riportato un hazard ratio di 0.87, corrispondente ad una riduzione del rischio di morte del 13%, equivalente ad un beneficio prognostico assoluto del 4% a 2 anni (intervallo di confidenza del 95%: 1-7%) e del 2% a 5 anni (intervallo di confidenza del 95%: 1-4%). Si tratta, come è evidente, di risultati significativi dal punto di vista statistico, ma quantitativamente di importanza marginale.

La revisione prima citata² riporta, per quanto riguarda studi di fase III di confronto fra sola radioterapia (45-65 Gy) e trattamenti concomitanti basati sull'impiego del platino, valori di mediana di sopravvivenza di 8-11.5 mesi contro 10-16 mesi, e di sopravvivenza a 2 anni del 13-25% contro il 16-25%. Tali risultati non dimostrerebbero una chiara superiorità dell'integrazione concomitante nei confronti della sequenziale. A questo proposito, però, devono essere considerati i risultati della sperimentazione *random* del RTOG (studio 9410) su un grande numero di pazienti (611 casi) con NSCLC in Stadio III, suddivisi in tre gruppi (tutti sottoposti a chemioterapia con cis-platino e vinblastina): trattamento sequenziale con radioterapia alla dose di 60 Gy e frazionamento convenzionale; trattamento concomitante con lo stesso schema di radioterapia; trattamento concomitante con radioterapia iperfrazionata alla dose di 69.2 Gy [18]. I risultati, che hanno evidenziato differenze statisticamente significative, sono riportati nella tabella seguente.

	sopravvivenza mediana	controllo locale	sopravvivenza a 2 anni	tossicità acuta non ematologica grave
Seq. + RT conv.	14.6 m.	62%	16%	30%
Conc. + RT conv.	17 m.	67%	35%	48%
Conc. + RT iperfr.	15.6 m.	75%	35%	62%

Come è evidente, i risultati di sopravvivenza a 2 anni favoriscono entrambi i bracci di sperimentazione concomitante con radioterapia; il miglior valore di sopravvivenza mediana è ottenuto con la chemioterapia concomitante con radioterapia frazionata convenzionalmente. Il miglior controllo locale di malattia è invece ottenuto con l'associazione con radioterapia iperfrazionata e a dose più elevata (che conferma l'ipotesi prima accennata a tale proposito), ma a prezzo di maggiore tossicità acuta non ematologica grave. Quest'ultimo dato è riferito all'incidenza particolarmente elevata di esofagite. E' molto interessante l'analisi, eseguita in uno studio collaterale sugli stessi pazienti¹⁹, del parametro denominato QTWIST (*Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*), in altri termini del tempo di sopravvivenza trascorso in assenza di sintomi riferibili alla malattia o a tossicità: anche secondo questo criterio, il miglior risultato è stato ottenuto nel braccio di chemioterapia concomitante con radioterapia frazionata convenzionalmente. Il dato è interpretabile sulla base della maggior durata complessiva del trattamento sequenziale (quindi anche della iatrogenia connessa) e del maggiore protrarsi, a livelli più elevati di tossicità, dei sintomi correlati al trattamento concomitante con irradiazione iperfrazionata, a fronte del maggior tempo di sopravvivenza complessivo conseguente all'irradiazione convenzionale, concomitante alla chemioterapia.

Un dato di notevole rilievo, comune alla maggior parte degli studi sull'integrazione concomitante, riguarda la tossicità acuta, per l'elevata incidenza di esofagite iatrogena, che condiziona spesso la praticabilità del trattamento. Ha grande interesse attuale l'analisi dei fattori predittivi di questo fenomeno, quindi, soprattutto in relazione ai risultati dello studio RTOG prima citato¹⁸. Patel e Coll.²⁰ hanno analizzato incidenza e gravità dell'esofagite (con la scala RTOG) in 36 pazienti con NSCLC in stadio III A o B, sottoposti a irradiazione iperfrazionata con dose di 69.6 Gy, concomitante a chemioterapia con carboplatino e vinorelbina. L'esofagite di grado 2 (disfagia moderata, dieta obbligatoriamente semiliquida o liquida) o 3 (disfagia grave, necessità di sondino naso-gastrico e di supporto parenterale) è stata osservata rispettivamente in 12 (33%) e 2 (5.5%) pazienti. Non sono state osservate evenienze di lesioni esofagee più gravi (grado 4: ostruzione, ulcerazione, perforazione, fistola) o letali (grado 5). L'incidenza di tossicità di grado 2 o 3 è risultata significativamente ($p = 0.04$) correlata con l'entità del V_{50} esofageo. Anche le condizioni generali dei pazienti, considerate sulla base dell'indice di massa corporea, risultano significativamente ($p = 0.004$) correlate con l'esofagite. Questo tipo di iatrogenia, comunque, è in relazione anche al tipo di farmaci antitumorali impiegati, oltre che ai parametri dosimetrici. Nello

studio CALG-B (Cancer and Leucemia Group B) 9431, la chemioterapia con cis-platino concomitante alla radioterapia (66 Gy, frazionamento convenzionale) fu associata con criterio *random* a gemcitabina, vinorelbina o paclitaxel in 175 pazienti totali affetti da NSCLC in Stadio III [21]. L'esofagite di entità moderata o grave fu osservata, rispettivamente nel 52%, nel 39% e nel 25%.

Per completezza, deve essere riferito che l'integrazione chemio-radioterapica è stata impiegata nel NSCLC anche nell'intento di condurre a condizioni di resecabilità neoplasie tecnicamente inoperabili *d'emblée*, quindi principalmente in Stadio III, sulla base dell'opinabile assunto che, essendo la prognosi migliore nei pazienti trattati con chirurgia radicale, rendendo operabili i casi che non lo sono si possa migliorare sensibilmente il risultato terapeutico. Le esperienze condotte sono basate su numeri molto contenuti di pazienti ed i risultati terapeutici sono da considerare interlocutori. Di qualche rilievo potrebbe essere invece l'elevata percentuale di *down-staging* generalmente ottenuta, con remissioni complete patologiche nel 15-20%, combinando la chemioterapia (basata su derivati del platino) con dosi relativamente modeste di radioterapia concomitante (in genere 45-50 Gy), come risulta da una recentissima revisione della letteratura [22]. Le percentuali di resecabilità ottenute sono in genere soddisfacenti (55-75%), con mortalità iatrogena però elevata (5-13%). Il fatto che i pazienti in cui è stata possibile la chirurgia radicale e, più ancora, quelli in cui è stata ottenuta la negativizzazione istologica abbiano una prognosi migliore può essere riferito, ovviamente, ad una selezione di casi favorevoli inerente al metodo.

Conclusioni

Le risorse che la tecnologia ha reso disponibili negli ultimi quindici anni, nonché la migliore conoscenza dei parametri di radiosensibilità del NSCLC e di tolleranza dei tessuti sani, consentono metodiche e tecniche avanzate di trattamento radiante. Le percentuali di controllo locale oggi ottenibili nello stadio IIIB, grazie ai protocolli di trattamento a dosi elevate recentemente sperimentati, sono dell'ordine del 60% in alcune casistiche, risultato impensabile fino a non molti anni fa. I dati di sopravvivenza, però, restano modesti, non superando il 20% a 2 anni. In prospettiva, la principale causa di insuccesso può essere riferita alle metastasi a distanza, ancor più che per il passato. L'associazione chemio-radioterapica, quindi, è tuttora la politica di cura di scelta. La sperimentazione clinica più recente orienta per l'integrazione concomitante delle due metodiche. I risultati dei relativi *trials* disponibili in letteratura, d'altronde, derivano da protocolli radioterapici non ottimali, per tecniche di trattamento e dosi di irradiazione,

alla luce degli standard odierni. La revisione di questi parametri, negli studi da effettuare nel prossimo futuro, potrà sia incrementare la sopravvivenza, sia ridimensionare i tassi di iatrogenia non ematologica, ancora rilevanti. Le percentuali – relativamente contenute – di persistenza o recidiva locale che oggi sono conseguibili con la sola terapia radiante, però, dovrebbero far considerare

attentamente sia il *timing* dell'associazione fra i due agenti terapeutici, che dovrebbe consentire alla radioterapia di esplicare il massimo della sua efficacia, sia i costituenti degli schemi farmacologici di integrazione concomitante, che dovrebbero essere tali da non peggiorare sostanzialmente la praticabilità dell'irradiazione.

TRATTAMENTO RADIOCHEMIOTERAPICO DEI TUMORI POLMONARI NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC), STADIO III B

Esperienza clinica della Radioterapia di Firenze
Paolo Bastiani, Emilia Giudice, Carla De Luca Cardillo, Francesca Rossi, Stefano Scicolone, Giampaolo Biti
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Sezione di Radioterapia, Università degli Studi di Firenze, A.O. Careggi, Firenze

Per corrispondenza:
Dr Paolo Bastiani
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica
U.O. Radioterapia, Careggi
Viale Morgagni n°85
Tel.055 4277720
e-mail: p.bastiani@dfc.unifi.it

Riassunto

Dal 1996 al 2004 abbiamo sottoposto a trattamento radiochemioterapico 55 pazienti con carcinoma polmonare in stadio localmente avanzato (III B): tutti i pazienti avevano un accertamento istologico di carcinoma non a piccole cellule e sono stati trattati con chemioterapia e radioterapia in associazione; la chemioterapia è stata effettuata con tre schemi diversi: Cisplatino e Gemcitabina, Carboplatino e Vinorelbina e Carboplatino e Taxolo; la modalità di associazione è stata sequenziale in 29 pz, mista (induzione + concomitante) in 26 pz. La radioterapia è stata effettuata con tecnica conformazionale e dosi convenzionali.

La mediana di sopravvivenza globale è stata di 15,4 mesi, la mediana di sopravvivenza libera da malattia di 15,7 mesi, la tossicità è risultata accettabile, non sono state rilevate differenze significative né riguardo la modalità di associazione né riguardo lo schema chemioterapico utilizzato. Il trattamento è risultato fattibile, efficace e ben tollerato.

Parole chiave

Carcinoma del polmone – Trattamento radiochemioterapico

Introduzione

Il carcinoma del polmone rappresenta la prima causa di morte per neoplasia. In Italia si contano circa 30.000 nuovi casi l'anno nei maschi e 17.000 nelle femmine (1). Il numero complessivo dei casi è in progressivo aumento, nonostante la

diminuzione del consumo di tabacco, a causa dell'invecchiamento della popolazione e del lungo periodo di latenza di questa neoplasia. Il picco di incidenza del carcinoma polmonare si registra durante la quinta-sesta decade di vita. La diagnosi è spesso tardiva. La sopravvivenza globale risulta direttamente correlata allo stadio di malattia al momento della diagnosi. Il III stadio comprende un gruppo eterogeneo di pazienti con caratteristiche cliniche diverse. Per lungo tempo il trattamento standard nelle forme loco-regionalmente avanzate era rappresentato dalla sola irradiazione con frazionamento convenzionale alla dose di 60 Gy. Con questo tipo di terapia, storicamente, sono state osservate sopravvivenze intorno ai 10-12 mesi con un 5% di sopravvivenza a 5 anni. E' stato dimostrato da numerosi studi clinici randomizzati e di metanalisi che l'approccio terapeutico combinato radio-chemioterapico con o senza chirurgia determina un aumento della sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia ^{2,3,4,5,6}.

Materiali e metodi

Dal 1996 a 2004 presso il nostro Dipartimento sono stati trattati consecutivamente 2750 pazienti con carcinoma polmonare. Il 7% di questi pazienti (195/2750) è stato sottoposto a trattamento radioterapico con intento radicale impiegando dosi superiori a 60 Gy; 112 di questi pazienti sono stati trattati con associazione radiochemioterapica.

Abbiamo limitato la nostra analisi ai soli pazienti in stadio III B: 55 pazienti. Le principali caratteristiche della casistica in esame sono elencati nella tabella I.

Dei 55 pazienti 12 erano femmine e 43 maschi, l'età media e mediana è risultata di 63 anni (range 50-77). In tutti i casi la diagnosi istopatologica è stata di carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e in particolare nel 63,6% (35pz) dei casi si trattava di carcinoma squamoso, nel 20 % (11 pz) di adenocarcinoma, nel 3,7% (2 pz) di

adenosquamoso, nel 12,7 % (7 pz) di NSCLC.

Tutti i pazienti presentavano un performance status, definito secondo la classificazione WHO/ECOG, compreso tra 0 e 1, avevano adeguate prove di funzionalità respiratoria con FEV1 > 1,5 l/min.; per nessun paziente è stato riferito un calo ponderale superiore al 5 % nei precedenti tre mesi alla diagnosi. Non erano presenti altre neoplasie maligne o lesioni metastatiche note alla diagnosi. I pazienti non avevano effettuato alcun trattamento radioterapico e/o chemioterapico in precedenza.

Tutti i pazienti sono stati trattati con tecnica conformazionale (3D-CRT) ed il volume di trattamento includeva il tumore primitivo e le stazioni linfonodali considerate patologiche alle indagini diagnostiche ("involved-field"). La dose totale somministrata è stata in media di 64 Gy con range di 60-70 Gy e una mediana di 67 Gy. In tutti è stato utilizzato un frazionamento convenzionale della dose (2 Gy/die).

Gli schemi chemioterapici adottati sono stati i seguenti: Cisplatino (80 mg/mq, giorno 8-21) e Gemcitabina (1250 mq/mq giorni 1,8-21) in 26 pazienti (47,3 %), Carboplatino (AUC 6 giorno 1-28) e Vinorelbina (25 mg/mq giorni 1 ed 8-28) in 19 pazienti (34,5 %) e Carboplatino (AUC 6 giorno 1-21) e Taxolo (175 mg/m giorno 1-21) in 10 pazienti (18,2 %).

Il trattamento chemioterapico è stato effettuato in maniera sequenziale rispetto alla radioterapia in 29 casi (34,5%) e in maniera mista (induzione più concomitante) nei rimanenti 26 pazienti (65,4%): in questa ultima modalità venivano effettuati 4 cicli di chemioterapia, 2 all'inizio del trattamento e successivamente altri 2 cicli in concomitanza alla radioterapia.

I pazienti sono stati seguiti con un follow-up medio e mediano rispettivamente di 16,3 e 12 mesi.

I risultati osservati, in termini di sopravvivenza e di incidenza di effetti collaterali, sono stati valutati sia come percentuali brute sia mediante l'elaborazione di curve cumulative di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier. La risposta al trattamento è stata valutata con Tc con m.d.c. a distanza di un mese dalla fine del trattamento.

Sono state calcolate le curve relative alla:

- sopravvivenza globale della casistica (overall survival, OS), dove è stata considerata come insuccesso ogni causa di morte;
- sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival, DFS), dove è stato considerato insuccesso il fallimento loco-regionale o a distanza.

La sopravvivenza globale è stata calcolata non solo per la casistica complessiva ma anche per i diversi sottogruppi considerati. Per il confronto dei risultati osservati nei vari gruppi è stato utilizzato il log-rank test, che consente l'analisi univariata con

relativa stima della significatività statistica delle differenze riscontrate.

Risultati

Dalla nostra analisi è emerso che in 6 pazienti (11%) abbiamo ottenuto una risposta completa, in 11 pazienti (20%) una risposta parziale, in 26 pazienti (47%) una stazionarietà dei reperti e in 12 pazienti (21%) una progressione di malattia (Tab.II). La prima sede di progressione di malattia è stata per il 66 % a distanza, per il 17% locale e per il 17% entrambe le sedi (locale e a distanza). Abbiamo poi valutato le sedi più frequenti di metastasi che nel 21% sono rappresentate dal SNC, nel 13% dall'osso, nell'8,3% dal fegato e nel 37,4% da sedi multiple (Tab.III). Le tossicità legate al trattamento radioterapico sono state relativamente basse avendo riscontrato esofagite di grado 3/4 nell'11% dei pazienti e neutropenia di grado 3/4 nel 5% (Tab.IV). La sopravvivenza globale (OS) è risultata del 58%, 34%, 17% a 1, 2 e a 3 anni rispettivamente, con mediana di 15,4 mesi. La sopravvivenza libera da malattia (DFS) è risultata del 63% e del 34% a 1 e a 2 anni e mediana di 15,7 mesi. I tassi di sopravvivenza sono stati valutati in funzione dello stadio di malattia alla diagnosi (Tab V), dello schema chemioterapico (Tab.VI) e della modalità di associazione della chemioterapia (Tab.VII).

In relazione allo stadio abbiamo confrontato lo stadio T4N2 con l'N3 e

abbiamo osservato che la OS a 1 anno è migliore per gli stadi T4N2 rispetto agli N3 (88%vs 63%) tale vantaggio si mantiene anche a due anni (75% vs 52%), mentre a tre anni dalla diagnosi non si evidenziano differenze statisticamente significative. Come era ragionevole aspettarsi abbiamo avuto risultati migliori per l'N2 rispetto all'N3, mentre non abbiamo osservato nessuna differenza significativa riguardo allo schema chemioterapico impiegato ed alla modalità di associazione della chemioterapia, verosimilmente a causa della scarsa numerosità dei casi.

I nostri dati non hanno raggiunto la significatività statistica per quanto riguarda lo schema chemioterapico e la modalità di associazione (sequenziale/concomitante).

Conclusioni

La modalità di trattamento radiochemioterapico ha determinato nella nostra esperienza risposte in linea con i migliori risultati riportati dalle più recenti esperienze in letteratura^{7,8}.

La modalità di associazione radiochemioterapica definita induzione + concomitante nella nostra esperienza è sembrata la modalità migliore: essa ha permesso infatti un rapido inizio del trattamento, una miglior tolleranza generale e midollare ed una riduzione della massa neoplastica tale da consentire volumi di trattamento radioterapico limita-

ti: i 2 cicli di chemioterapia effettuati durante la radioterapia determinano inoltre un effetto radiosensibilizzante in grado di aumentare gli effetti del trattamento radioterapico stesso: nel caso di utilizzo di schemi contenenti Gemcitabina il dosaggio del farmaco è stato ridotto a 300 mg/mq per evitare una eccessiva tossicità esofagea. Gli effetti collaterali sono risultati accettabili, con percentuali di tossicità esofagea di grado 3-4 intorno al 10%. Seppure le percentuali di sopravvivenza restano basse, occorre non dimenticare la prognosi severa di questo sottogruppo di pazienti ed il

fatto che, visto l'alta incidenza, piccoli vantaggi si potranno tradurre in concreti benefici per un alto numero di pazienti, giustificando appieno lo sforzo organizzativo e terapeutico affrontato. L'associazione radiochemioterapica nel trattamento di queste forme stà assumendo sempre più un ruolo come standard terapeutico: con una precisa selezione dei pazienti e l'utilizzo di tecniche di trattamento radioterapiche sempre più sofisticate si spera nell'immediato futuro di consolidare i risultati raggiunti e di migliorarli ulteriormente.

Tab. I: Caratteristiche dei pazienti (n=55)

Maschi	43
Femmine	12
Età:range	50-77anni
Media	63 anni
Stadio	
T4N0-1	3
T4N2	30
N3	22
Follow up(range)	16,3
medio	4-45,3 mesi

Tab. II: Risposta al trattamento

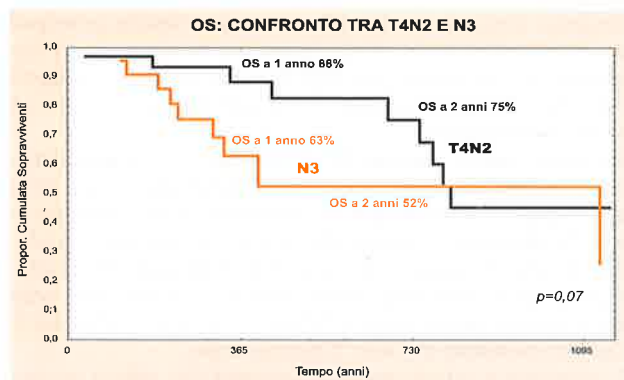
	n° pz	%
RC	6	11
RP	11	20
PD	12	21
NC	26	47

Tab. III: Sedi di progressione di malattia

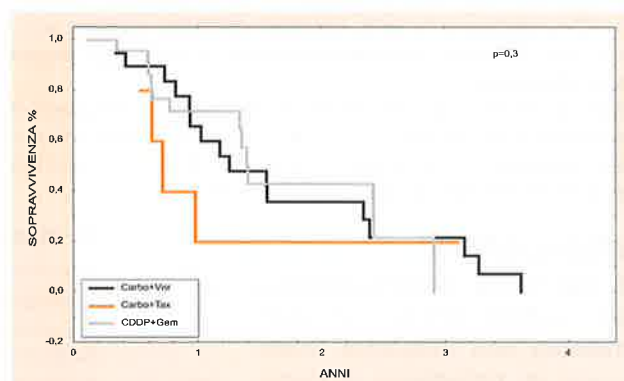
	n° pz	%
Scheletro	6	13
Fegato	2	8,3
SNC	5	21
Polmone	2	8,3
Sedi multiple	9	37,4

Tab. IV: Tossicità del trattamento

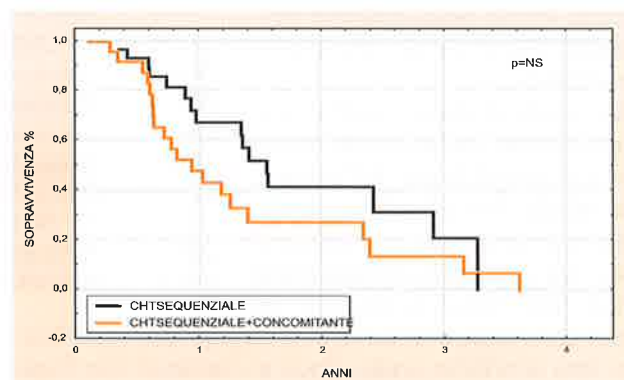
	G1-2	G3-4
Esofagite	60%	11%
Anemia	7,1%	2%
Leucopenia	7,8%	5%
Piastrinopenia	4%	1,4%



Tab. V · Sopravvivenza globale in funzione della sottostadiazione



Tab. VI · Sopravvivenza globale in funzione della chemioterapia



Tab. VII · Sopravvivenza globale in funzione di somministrazione chemioterapica

LE NEOPLASIE DEL CANALE ANALE

Ponticelli Pietro

U.O. Radioterapia – Azienda USL 8 Arezzo

Per corrispondenza:

Dr. Ponticelli Pietro

U.O. Radioterapia – Azienda USL 8 Arezzo

Ospedale S. Donato

Via Pietro Nenni, 20 - 52100 AREZZO

Tel. 0575 254089

e-mail: p.ponticelli@usl8.toscana.it

Riassunto

Vengono innanzitutto descritte le caratteristiche principali dei tumori del canale anale: la sede di insorgenza, la frequenza, le correlazioni patologiche, i tipi istologici, la storia naturale, i fattori prognostici, la classificazione in stadi e gli esami di stadiazione.

Vengono quindi trattate le problematiche terapeutiche, cominciando dai risultati terapeutici della chirurgia e della radioterapia, passando poi ai trattamenti radio-chemioterapici. Si riportano i risultati dei più importanti studi randomizzati che dimostrano la superiorità della radio-chemioterapia rispetto alla sola radioterapia e la superiorità della associazione farmacologica 5-fluorouracile e mitomicina C rispetto all'utilizzo del solo 5 fluorouracile.

Si riportano le attuali tendenze terapeutiche volte a migliorare l'indice terapeutico, da una parte modificando la chemioterapia mediante l'utilizzo del cisplatino al posto della mitomicina C e, dall'altra, cercando di ottimizzare la radioterapia con vari metodi: definire la dose ottimale (almeno 54 Gy), eliminare lo split, utilizzare tecniche conformazionali che riducono considerevolmente la dose agli organi sani circostanti.

Infine si definisce il ruolo attuale della chirurgia: recupero di persistenza di malattia o di recidiva, oppure residui linfonodali inguinali; e si accenna a situazioni cliniche particolari: gli adenocarcinomi e i pazienti HIV positivi.

INTRODUZIONE

Il carcinoma squamocellulare del canale anale, se pure malattia non frequente, costituisce un paradigma di trattamento combinato radio-chemioterapico che può portare in alta percentuale di casi al controllo locale della malattia evitando l'intervento chirurgico mutilante.

Dal punto di vista anatomico si intende per canale anale il tratto che va dal limite dell'ampolla rettale fino all'orificio anale e che è costituito, cranialmente, da una zona transizionale fino alla linea dentata, e da una zona ricoperta da epitelio squamoso modificato fino all'orificio anale, dove si continua con l'epitelio cutaneo del margine anale.

E', come dicevamo, una neoplasia rara costituen-

do circa il 3% di tutti i tumori dell'apparato digerente e circa un decimo rispetto ai tumori del retto. Però negli ultimi decenni il quadro epidemiologico di questa malattia è sensibilmente mutato: innanzitutto è aumentata la sua incidenza in assoluto e si va riducendo progressivamente la differenza tra i due sessi che vedeva la malattia colpire più frequentemente il sesso femminile.

E' stata correlata l'incidenza dei tumori del canale anale con l'infezione da HPV ed è stata messa in relazione con abitudini sessuali che favoriscono il contagio da HPV.

Dal punto di vista istologico si tratta, nell'80% dei casi, di carcinoma squamocellulare, comprendente la variante basaloide o cloacogenica, e, nel restante 20%, di forme più rare tra le quali predomina l'adenocarcinoma derivante dalle ghiandole del canale anale.

La progressione neoplastica può avvenire per estensione diretta ai muscoli sfinteriali o al connettivo perianale; frequente e precoce è l'interessamento delle stazioni linfonodali (perirettali e inguinali sono le prime ad essere interessate), mentre sono rare le metastasi per via ematogena all'esordio di malattia (5%) e sono prevalentemente a livello epatico e polmonare.

I fattori prognostici principali sono: la sede di insorgenza, in quanto i tumori del margine anale hanno una prognosi migliore di quelli del canale; le dimensioni (miglior prognosi se < 2 cm.); e la presenza o meno di metastasi linfonodali.

Per la classificazione in stadi viene comunemente utilizzato il TNM che riportiamo in Tab. 1

T - TUMORE PRIMITIVO	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore di 2 cm o meno nella sua dimensione massima
T2	Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 5 cm nella sua dimensione massima
T3	Tumore superiore a 5 cm nella sua dimensione massima
T4	Tumore di qualunque dimensione che infila gli organi adiacenti, per esempio vagina, uretra, vescica NB L'invasione diretta della parete rettale, della cute perianale, del tessuto sottocutaneo o l'interessamento esclusivo dei muscoli dello sfintere non va classificato come T4
N - LINFONODI REGIONALI	
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi in linfonodo (i) perirettale(i)
N2	Metastasi nei linfonodi iliaci interni e/o inguinali monolaterali
N3	Metastasi nei linfonodi perirettali e inguinali e/o iliaci interni e/o inguinali bilaterali
M - METASTASI A DISTANZA	
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti

Gli esami di stadiazione consigliati consistono in:

- Rettocoloscopia: in genere è il primo accertamento che consente di descrivere la neoplasia e di ottenere la diagnosi istologica;

- Ecografia trans-ano-rettale, che può darci informazioni sul grado di interessamento della parete e dei tessuti perianali nonché sui linfonodi perirettali;
- TAC addome, soprattutto ai fini dell'indagine sulle stazioni linfonodali e sul fegato;
- Rx Torace
- Biopsia di linfonodi inguinali sospetti: si ritiene infatti che sia di fondamentale importanza per una corretta programmazione terapeutica la esatta definizione dello stadio clinico e pertanto, quando rimane il dubbio sull'interessamento o meno di linfonodi inguinali, è indicato l'accertamento biotipico

TERAPIA

Il trattamento tradizionale è l'intervento chirurgico consistente in una amputazione addomino-perineale secondo Miles, che consente di ottenere buoni risultati in termini di sopravvivenza: 71% a 5 anni nella esperienza della Mayo Clinic, a prezzo di una importante mutilazione¹. La chirurgia, fino all'avvento dei trattamenti radio-chemioterapici, veniva considerata il trattamento standard.

In realtà anche la sola radioterapia, sia con fasci esterni sia combinando i fasci esterni alla brachiterapia interstiziale, ha dimostrato di poter ottenere percentuali intorno al 70-80% di controllo locale nei tumori di minori dimensioni, però venivano contemporaneamente riportate percentuali non trascurabili di effetti collaterali rilevanti.

Anche molto recentemente continuano ad essere pubblicati lavori che riportano esperienze di trattamento radicale con sola radioterapia come quella dell'Ospedale Tenon di Parigi², dove sono stati trattati dal 1972 al 1987, 305 pazienti mediante radioterapia con fasci esterni fino a 45 Gy seguita da sopradosaggio di altri 20 Gy dopo 2 settimane o sempre con fasci esterni o con brachiterapia. Gli autori riportano un elevato tasso di risposte complete nei pazienti in stadio T1, T2 e T3: rispettivamente 96%, 87% e 79%; una possibilità di recupero chirurgico del 44% nei 61 pazienti che non avevano ottenuto la risposta completa; un tasso di recidive locali = 12% con possibilità di recupero chirurgico del 54% in questi pazienti; e, infine, un controllo locale nell'84% dei casi, con buona funzione anale nel 56,5% della totalità dei pazienti.

Ma la vera svolta nel trattamento di queste malattie si è avuta nel 1974 quando è stato pubblicato il lavoro di Nigro che riportava la possibilità di ottenere remissioni complete patologiche all'intervento chirurgico dopo radioterapia a dosi medio-basse in associazione concomitante a chemioterapia con 5 fluorouracile e mitomicina C³.

Dopo questa esperienza storica, la associazione tra radioterapia a dosi medio-basse, non oberata di un elevato tasso di effetti collaterali gravi, più chemioterapia concomitante è stata sperimentata

da molti autori come trattamento radicale esclusivo in alternativa alla chirurgia. Le casistiche di pazienti trattati con radioterapia in associazione a 5FU e MitC riportate in letteratura dimostrano un tasso di RC in media superiore all'80% (più elevato nei pazienti con malattia < 5 cm) e una sopravvivenza a 5 anni superiore al 70%. La incidenza di complicazioni gravi è molto varia e dipende verosimilmente sia dalla selezione della casistica che dalla tecnica di irradiazione e, soprattutto, dalla effettuazione o meno dell'intervallo (split) tra una fase e l'altra del trattamento combinato.

La fase successiva della ricerca clinica è consistita nell'indagare se la associazione radiochemioterapica produca o meno risultati migliori della sola radioterapia. A questo scopo sono stati condotti due importanti studi randomizzati: uno inglese pubblicato nel 1996⁴ e uno cooperativo europeo pubblicato nel 1997⁵.

Nello studio inglese dell'UKCCCR (United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research) sono stati arruolati 554 pazienti, in gran parte in stadio avanzato (40% T3-T4 e 20% con linfonodi interessati). I due bracci dello studio prevedevano una prima fase in cui i pazienti, in maniera randomizzata, venivano assegnati o alla sola radioterapia (45 Gy) oppure alla stessa radioterapia associata a chemioterapia con 5FU e MitC; dopo 6 settimane di intervallo se c'era stata una risposta obiettiva superiore al 50% i pazienti venivano sottoposti a sopradosaggio radioterapico su volume ridotto, altrimenti venivano avviati alla chirurgia. L'analisi dei risultati dimostrava un controllo locale significativamente migliore nei pazienti trattati con terapia combinata (61% versus 39%) ed anche una migliore sopravvivenza causa specifica (72% versus 61%), mentre non erano evidenziabili differenze significative per quanto riguarda la sopravvivenza globale⁴.

Lo studio dell'EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) aveva arruolato una casistica numericamente inferiore (103 pazienti) e in stadio ancora più avanzato (85% T3-4 e 51% N+), che, dopo la prima fase analoga a quella dello studio inglese (randomizzazione tra sola radioterapia con 45 Gy e stessa radioterapia in associazione a 5Fu e MitC), prevedeva sempre, dopo un intervallo di 6 settimane, un sopradosaggio radioterapico che differiva nella dose a seconda della risposta ottenuta: 15 Gy nei pazienti in RC e 20 Gy nei pazienti in RP. L'analisi dei risultati, anche in questo caso, dimostrava un miglioramento nel controllo locale statisticamente significativo a favore del braccio della terapia combinata (65% versus 55%), ma nessuna differenza significativa in termini di sopravvivenza globale⁵.

In entrambi gli studi vengono riportati tassi di effetti secondari non trascurabili e in particolare anche tossicità ematologica che è stata attribuita

principalmente alla mitomicina C. Si è allora cercato di eliminare la mitomicina C nello schema terapeutico e, a questo scopo, è stato fatto uno studio clinico randomizzato da parte delle organizzazioni oncologiche americane RTOG e ECOG (studio Intergroup) che ha arruolato 291 pazienti (dei quali il 40% in stadio T3-4 e il 17% N+) che sono stati assegnati in maniera randomizzata al braccio di controllo che prevedeva radioterapia (45-50,4 Gy) in associazione a 5FU e mitC, oppure al braccio di studio che prevedeva lo stesso schema, ma senza la mitomicina C. Dopo un intervallo di 6 settimane i pazienti venivano sottoposti a biopsia ed è stata rilevata una differenza significativa di biopsie positive (15% nel braccio senza mit. C e 8% nel braccio con mitC). Nei casi di biopsia positiva i pazienti venivano trattati con ulteriori 9 Gy in associazione a 5 fluorouracile e a cisplatino. L'analisi dei tassi di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dimostravano una differenza significativa ($p=0.002$) a favore del braccio con mitC (67% vs. 50%); non era invece rilevabile nessuna differenza significativa di sopravvivenza globale⁶.

Dopo la pubblicazione di questi importanti studi clinici sembrava che non ci fossero più dubbi sul miglior trattamento dei tumori del canale anale, dal momento che si poteva affermare che lo standard è costituito da radioterapia a dosi medie (45-59 Gy) associata a chemioterapia con 5 fluorouracile associato a mitomicina C. Questo è ancora oggi da considerare lo standard di riferimento, ma molti interrogativi sono stati posti per cercare di ridurre gli effetti collaterali e, se possibile, migliorare i risultati terapeutici. Gli interrogativi posti, e non a tutti è stata data risposta, sono i seguenti:

1) la associazione della radioterapia con 5 fluorouracile e cisplatino può dare portare a risultati perlomeno equivalenti al classico schema con 5 FU e MitC, ma con minori effetti collaterali?

2) è necessaria la biopsia dopo l'intervallo di 6 settimane dai 45-50 Gy?

3) è possibile ottimizzare la tecnica radioterapica per quanto riguarda la necessità o meno dello split, la dose totale e l'eventuale utilizzo della tecnica conformazionale?

Cercheremo pertanto di rispondere a queste tre questioni.

1. Sono state pubblicati diversi lavori che riportano casistiche nelle quali si utilizza la associazione tra 5 fluorouracile, in genere in infusione continua per 4-5 giorni consecutivi, e Cisplatino con varie modalità di somministrazione (bolo, infusione continua). Inoltre questo protocollo viene utilizzato o concomitante fin dall'inizio oppure come induzione e poi concomitante, oppure solo come induzione, oppure, infine, con uno schema alternante. In ogni caso vengono riportate percentuali di risposte complete superiori all'80% e, per il significato che può avere avendo le casistiche in genere un follow

up limitato, anche una sopravvivenza in genere superiore all'80%. La cosa importante da segnalare è però la netta riduzione di effetti collaterali gravi con questo tipo di schema. A mò di esempio confrontiamo la tossicità avuta nel braccio radiochemioterapico dello studio inglese UKCCCR nel quale venivano riportate percentuali di tossicità acuta $\geq$ grado 4 superiori al 50% e una percentuale di colostomie del 42%; rispetto al recente studio del MD Anderson di Houston con 5 FU e Cisplatino in i.c. protratta⁷, nel quale la tossicità acuta di grado $\geq$ 4 è stata del 5% e non sono state necessarie colostomie. Da segnalare che nella casistica americana veniva riportata una sopravvivenza globale dell'85% a 5 anni e sopravvivenza libera da riprese di malattia del 82%. Però la risposta definitiva sulla superiorità della associazione con mitomicina C o con cisplatino non può venire che da studi clinici controllati. A questo proposito, è in corso un importante studio del RTOG che confronta la classica radiochemioterapia (45 Gy in associazione a 2 cicli di 5 FU e mitC) ad un braccio di studio che prevede 2 cicli di induzione con sola chemioterapia utilizzando 5 Fu e cisplatino seguiti dal trattamento concomitante (45 Gy in associazione ad altri 2 cicli della stessa chemioterapia). E' previsto poi un sopradosaggio di 10-14 Gy nei casi T3,T4,N+ o nei casi con residuo di malattia a 8 settimane. In realtà questo confronto non è esattamente tra due schemi di trattamento radio-chemioterapico concomitante che utilizzano farmaci diversi, ma è contemporaneamente anche un confronto tra uno schema concomitante e uno che prevede una induzione di sola chemioterapia seguita da uno schema concomitante. Finora non sono stati pubblicati risultati di questo studio.

2. Per quanto riguarda la biopsia dopo 6 settimane, questa oggi non viene più ritenuta necessaria dalla maggior parte degli autori, in considerazione della lentezza della regressione neoplastica dopo trattamento radio-chemioterapico. Per esempio i dati del Princess Margaret Hospital di Toronto dimostrano che si osserva una regressione tumorale in un lasso di tempo che va da 3 a 12 mesi dalla fine del trattamento⁸.

3. La modalità di somministrazione della radioterapia è sicuramente ottimizzabile rispetto a quella utilizzata negli studi inglese e europeo degli anni 90. Innanzitutto lo split, cioè l'intervallo programmato tra la prima parte del trattamento e il sopradosaggio, oggi è considerata una pratica da evitare, ovvero da mettere in atto solo di necessità. Si è visto che fare lo split riduce sicuramente la percentuale di tossicità cutanea di grado 3, ma riduce anche la % di risposte complete⁹. Se comunque lo split si rende necessario, è importante che sia di durata inferiore ai 37,5 giorni¹⁰. Anche la dose totale somministrata si è dimostrata importante per la prognosi: l'analisi retrospettiva del MGH di

Boston dimostrano una differenza significativa in sopravvivenza globale e in controllo locale a favore dell'impiego di dosi totali superiori o uguali a 54 Gy rispetto a dosi inferiori¹¹. Infine l'utilizzo delle moderne tecniche conformazionali 3D permette di ridurre significativamente la dose ai tessuti sani circostanti¹² e consente pertanto di poter somministrare in sicurezza dosi di 54 Gy o dosi sensibilmente superiori.

Nei casi di persistenza di malattia dopo trattamento radio-chemioterapico, valutata dopo un lasso di tempo adeguato, ci può essere talvolta anche la ulteriore opzione radio-chemioterapica, per esempio con brachiterapia se la situazione lo consente, ma nella maggior parte dei casi c'è sicuramente indicazione a chirurgia (amputazione addominoperineale), anche in questo caso se tecnicamente possibile. Alcune casistiche riportano una possibilità di recupero con chirurgia nel 50% di questi casi¹³.

La chirurgia può essere utilizzata, in maniera meno mutilante, anche per il recupero di linfadenopatie inguinali persistenti, con negativizzazione a livello del canale anale.

Vanno infine citate situazioni cliniche particolari, costituite da:

1. Gli adenocarcinomi del canale anale, che hanno una prognosi sostanzialmente peggiore dei carcinomi squamocellulari, tanto che la indicazione terapeutica elettiva rimane quella chirurgica, con

sopravvivenze a 5 anni inferiori al 50% e un tasso di recidive locali del 25% circa. Sono in corso diversi studi di radio-chemioterapia allo scopo di evitare la chirurgia demolitiva o anche come trattamento neoadiuvante, similmente agli adenocarcinomi del retto.

2. Le neoplasie del canale anale nei pazienti HIV positivi, nei quali è prevedibile in generale una peggiore tolleranza del trattamento. In particolare viene consigliato il dosaggio di CD4, che, se inferiore a 200, è un ottimo indicatore di elevata tossicità al trattamento radio-chemioterapico.

In conclusione si può affermare che oggi il trattamento radiochemioterapico costituisce la terapia standard delle neoplasie del canale anale e che il ruolo della chirurgia è limitato o alla diagnosi istologica di eventuali linfodaneopatie inguinali sospette oppure al recupero di risposte incomplete al trattamento standard. La associazione della radioterapia con 5 fluorouracile e mitomicina C resta lo schema di riferimento, ma l'utilizzo del cisplatino al posto della mitomicina C si va affermando rapidamente, per la possibilità di ottenere risultati altrettanto buoni con effetti collaterali nettamente minori, e si può prevedere che prossimamente verrà considerato lo schema standard.

Si sottolinea, infine, la importanza della ottimizzazione del trattamento radioterapico per avere i migliori risultati con minori danni: dosi adeguate, tecnica conformazionale, non split di principio ma solo al bisogno.

RADIOCHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DEL CANALE ANALE: VALUTAZIONE DI OUTCOME E TOSSICITÀ IN 30 CASI TRATTATI CONSECUTIVAMENTE

Rita Bagnoli

U.O. Radioterapia Ospedale S.Donato, Arezzo

Per corrispondenza:

Dr.ssa Rita Bagnoli

U.O. di radioterapia, Ospedale S.Donato,

Via P. Nenni, 52100, Arezzo.

Parole chiave

Anal cancer, radiochemotherapy

Riassunto

L'integrazione radiochemioterapica ha dimostrato di costituire un efficace trattamento nella cura del carcinoma dell'ano permettendo inoltre la preservazione dell'organo (1-7). Tale neoplasia prevedeva d'emblea, prima dell'applicazione della suddette terapie, un intervento demolitivo quale la amputazione addominoperineale del retto (8).

Può essere quindi affermato che, attualmente, l'associazione radiochemioterapica costituisce lo standard terapeutico

della suddetta patologia e proscrive la chirurgia demolitiva nelle recidive o nelle mancate negativizzazioni.

Negli ultimi anni però, anche i pazienti con ricaduta locale possono giovare di una chemioterapia di salvataggio con fluorouracile e cisplatino associata a una reirradiazione su volume limitato al fine di evitare, in caso di risposta, una colostomia definitiva (9).

L'analisi retrospettiva della casistica trattata presso la Radioterapia di Arezzo sembra confermare le affermazioni suddette.

Materiali

Dal luglio 1989 al dicembre 2004, presso la U.O. di Radioterapia della ASL di Arezzo, sono stati trattati 30 pazienti affetti da carcinoma anale di cui il 70% con terapia combinata radiochemioterapica.

Le donne erano in numero doppio rispetto agli uomini, l'età variava dai 38 ai 92 anni con una mediana di 72 anni. La distribuzione per T e N

(tab.1) prevedeva la maggior parte dei casi in sta-

Materiali, suddivisione per T e N

	N0	N1	N2	N3
T1	5	0	2	1
T2	9	2	1	3
T3	1	0	2	0
T4	0	0	2	2

Tab. 1

dio T1-T2 e identica distribuzione fra pazienti con linfonodi positivi e linfonodi negativi.

L'istologia maggiormente rappresentata era quella del carcinoma squamocellulare con 25 casi su 30 seguita da 4 casi di adenocarcinoma e 1 caso di carcinoide.

La radioterapia fu effettuata in tutti i pazienti, in 5 casi su 30 con radiazioni emesse da apparecchio di cobaltoterapia e nella maggior parte dei pazienti con acceleratore lineare e fasci di fotoni da 6- 15 MV e elettroni da 6-15 MeV.

Il volume di irradiazione era costituito dai linfonodi iliaci interni, inguinali e dal tumore (CTV1-2 o Clinical Target Volume 1 e 2). La DTF (Dose Totale al Focolaio) rilasciata al suddetto target fu di 36 Gy nei pazienti sottoposti a terapia combinata seguita poi da boost (sovradosaggio su volume limitato a T e N positivi) fino a 54 Gy.

Nel casi trattati con radioterapia esclusiva una DTF maggiore fu rilasciata al bersaglio tumorale progressivamente ridotto (DTF massima: 70 Gy). Il frazionamento applicato era di 1,8 Gy al di nel 90% dei casi e di 2 Gy nei rimanenti.

Il sovradosaggio a T e N positivo fu effettuato, infine, nella quasi totalità dei casi con radioterapia esterna (fotoni o elettroni) in soli 4/30 casi con brachiterapia (infezione con fili di iridio). La DTF del boost variava da 5,4 a 25 Gy.

21 pazienti su 30 furono sottoposti a trattamento associato radiochemioterapico.

Di questi, 19 casi, secondo il classico schema 5-fluorouracile (1 g/mq, giorno 1°-4°, e 28°-31°, infusione continua o bolo) e mitomicina-C (15 mg/mq, giorni 1° e 28°), in 2 casi fu effettuato cisplatino (20 mg/mq, giorni 1°-4°, e 28°-31°, infusione continua o bolo). Uno split (intervallo) di 2 settimane fu effettuato alla quarta settimana di trattamento radioterapico per permettere il recupero dell' eventuale tossicità ematologia.

La compliance alla chemioradioterapia fu eccellente: l'86% dei pazienti effettuò i 2 cicli previsti dal protocollo.

Metodi

La valutazione dei risultati è stata effettuata nei pazienti sottoposti al trattamento combinato radiochemioterapico.

Sono state stimate: tossicità acuta (in gradi 0-4 RTOG) e tardiva, risposte cliniche (completa, parziale, no- change e progressione di malattia) e l'incidenza di recidive locali e a distanza. Sono quindi state elaborate le curve di sopravvivenza attuariale, secondo il metodo di Kaplan-Meyer (sopravvivenza globale, causa-specifica e libera da malattia).

Risultati

La tossicità acuta sistemica (nausea e vomito, leuco- e piastrinopenia, anemia) è stata bassa, prevalentemente di grado 0, la leucopenia è stata l'evento maggiormente rappresentato (tab. 2)

Risultati: tossicità acuta

	0	1	2	3	4
Nausea/vomito	18	3	0	0	0
Leucop.	13	2	5	1	0
Anemia	19	2	0	0	0
PLT -penia	21	0	0	0	0

Tab. 2

La tossicità acuta locale a carico di cute e dei visceri pelvici è stata lievemente più elevata (tab. 3) anche se nella maggior parte dei casi di

Risultati: tossicità acuta

	0	1	2	3	4
Cute	2	2	13	4	0
Diarrea	12	2	6	1	0
Proctite	7	7	5	2	0
Cistite	15	0	4	2	0

Tab. 3

grado 0 e mai di grado 4. La più rappresentata è stata quella cutanea con eritema ed epiteliosi. Il trattamento pertanto è stato complessivamente ben tollerato.

Sequela tardiva sono state rilevate in due soli casi: una fistola cutanea in una anziana paziente dopo

svuotamento inguinale bilaterale post-radioterapia, e un caso di colostomia per fibrosi perirettale con conseguente alterazione dell'alvo.

Una risposta completa è stata ottenuta nel 66% dei casi (14/21), nel 28% sono state rilevate risposte parziali (3 casi) o no change (3 casi) e nel 4.7% (1 caso) una progressione di malattia.

Nei casi di risposta parziale o no change nella metà dei pazienti è stato possibile un recupero con chirurgia (Miles), la rimanente parte è invece deceduta per neoplasia locale e/o a distanza.

Il paziente con progressione di malattia a distanza è attualmente in terapia con farmaci antineoplastici.

L'analisi del sottogruppo di pazienti con risposta locale completa non ha evidenziato alcun caso di recidiva locale. Un solo caso ha presentato una metastasi epatica recuperata con chirurgia. La malata è attualmente negativa per la neoplasia anale.

La sopravvivenza globale attuariale è stata del 45% a 5 anni (E.S.: $\pm 0,1$), la sopravvivenza causa specifica del 66% a 5 anni (E.S.: $\pm 0,1$) e la sopravvivenza libera da malattia del 66% (E.S.: $\pm 0,1$) (Tab. 4-6).

La non significatività statistica è probabilmente da imputarsi alla bassa numerosità della casistica in analisi.

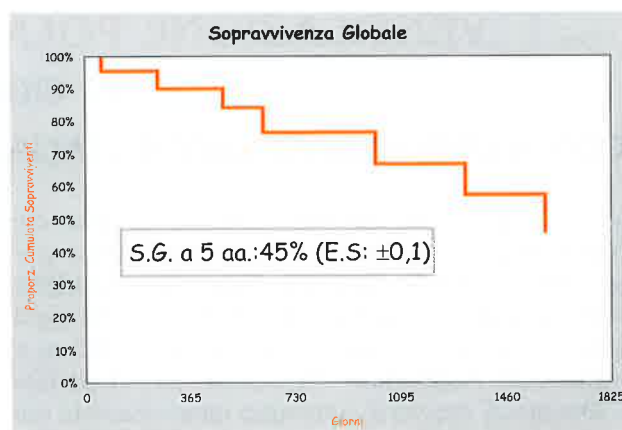
Conclusioni

L'associazione di radio e chemioterapia concomitante nel trattamento del carcinoma anale, nell'esperienza della U.O. di Radioterapia dell'Ospedale S. Donato di Arezzo conferma i dati esistenti in letteratura e cioè che l'integrazione radiochemioterapica rappresenta il trattamento elettivo del carcinoma anale^{1,7}.

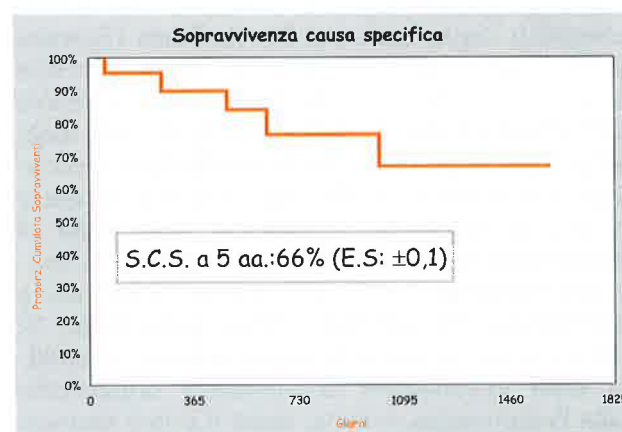
Da rilevare che il dato della sopravvivenza libera da malattia e causa specifica è da considerarsi più che soddisfacente in una casistica rappresentata nel 50% dei casi da pazienti in stadio N+ e, pertanto, a prognosi sfavorevole.

Il gruppo che ha presentato una risposta completa di malattia (66% casi) non ha manifestato ricaduta pelvica e il solo caso di ripetizioni a distanza (metastasi unica epatica) è stato recuperato con asportazione chirurgica della metastasi.

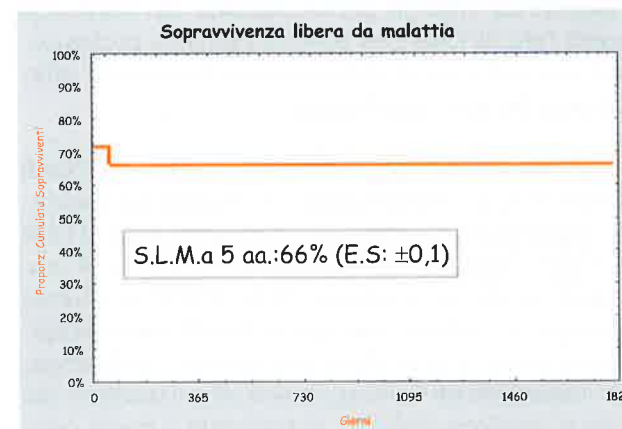
La tossicità infine è stata del tutto accettabile e le sequele tardive pressoché assenti.



Tab. 4



Tab. 5



Tab. 6

VENTILAZIONE POLMONARE NON INVASIVA

17 GIUGNO 2005

CONVEGNO ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI (AIPO)

Sotto il patrocinio dell'Associazione Italiana dei Pneumologi Ospedalieri (AIPO), della Unione per la Lotta contro la Distrofia Muscolare (UILDm) della Toscana e l'Ordine dei Medici e Chirurghi della Provincia di Arezzo, il 17 Giugno 2005 si è svolto nell'"Auditorium Pieraccini" dell'Ospedale S. Donato di Arezzo il convegno internazionale dal titolo **"La ventilazione meccanica non-invasiva nella moderna gestione pneumologica dell'insufficienza respiratoria acuta in unità di terapia semi-intensiva respiratoria"**. Il rationale dell'evento scientifico, organizzato dal **Dr. R. Scala** (*Responsabile dell'Unità di Terapia Semi-Intensiva Respiratoria di Arezzo*) e dal **Dr. M. Naldi** (*Direttore U.O. Pneumologia di Arezzo*) si fonda sul ruolo sempre più importante che la ventilazione meccanica non invasiva (VMNI) sta assumendo quale tecnica di assistenza ventilatoria nelle unità di terapia semi-intensiva respiratoria (UTSIR) di fronte alle "esigenze gestionali" spesso complesse e diversificate del paziente critico respiratorio. Si tratta oramai del secondo appuntamento scientifico sulla ventilazione non-invasiva organizzato dalla Pneumologia Aretina, dopo il primo tenutosi due anni fa sull'Area di Cura Intermedia Respiratoria.

L'evento ha visto la partecipazione dei numerosi iscritti (più di 150) con diversa qualifica professionale ma accomunati dall'interesse per questa affascinante tecnica ventilatoria.

Apprendo i lavori del convegno il **Dr. M. Naldi** (*Direttore U.O. Pneumologia di Arezzo*) ha riportato i significativi risultati già conseguiti dalla UTSIR di Arezzo, istituita recentemente in regime di isorisorse, grazie al successo della VMNI in diverse tipologie di pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta e/o limitata autonomia ventilatoria, con conseguente vantaggio nell'ottimizzazione dei costi di gestione (inferiori nettamente a quelli della Rianimazione). L'intervento della **D.ssa M. Calamai** (*Direttore Sanitario AUSL8 di Arezzo*) ha inteso a sottolineare l'importanza di avere una struttura altamente specialistica pneumologica ad Arezzo, da lei stessa istituzionalizzata alla luce dei dati positivi registrati con la ventilazione meccanica negli anni precedenti non solo nella gestione del paziente acuto ma anche nel gettare le basi per un adeguato percorso assistenziale nel territorio dopo il superamento della fase acuta. La presa in carico da parte dei Pneumologi di una parte così delicata della specialità, quale la Terapia Semi-

Intensiva e Intensiva Respiratoria, secondo la **D.ssa S. Nutini** (*Presidente dell'AIPO Toscana*), rappresenta un passo in avanti importante nel rafforzamento dello specialista pneumologo di fronte alla emergenza sanitaria sempre più evidente che le malattie respiratorie comportano nella società moderna. Il **Dr. R. Festa** (*Presidente dell'Ordine dei Medici di Arezzo*) ha con orgoglio ricordato la puntuale sensibilità dell'Ordine dei Medici di Arezzo nei confronti dei progressi culturali della Pneumologia aretina. A nome della UILDm il **Dr. C. Iannone** (*Presidente UILDm di Arezzo*) ha descritto come l'avverarsi di un "sogno" a lungo da lui coronato quello di avere una struttura specialistica ad Arezzo in grado di dare una risposta concreta ai pazienti neuromuscolari in scompenso ventilatorio.

Nella prima sessione del convegno, il **Dr. M. Rossi** (*Direttore U.O. Fisiopatologia e Riabilitazione Respiratoria di Siena*) ha illustrato i fini meccanismi fisiopatologici che sono alla base dei diversi quadri morbosi di insufficienza respiratoria acuta. Prendendo in esame il rapporto costo-beneficio della VMNI in UTSIR, il **Dr. A. Corrado** (*Direttore Unità di Terapia Intensiva Polmonare di Firenze*) ha sollevato la necessità di disegnare studi scientifici atti a confermare il vantaggio "economico-aziendale" di questa tecnica ventilatoria nell'insufficienza respiratoria acuta sulla base dei numerosi presupposti fisiologici e clinici già presenti in letteratura. Con la sua relazione brillantissima nella sua essenzialità il **Dr. M. Elliott** (*Consultant Dept. Respiratory Diseases, Leeds, UK*) ha discusso l'importanza del team nel successo della VMNI, stressando in particolar modo il ruolo ricoperto dal personale non medico, soprattutto infermieristico, per quanto riguarda gli aspetti applicativi, tecnologici, assistenziali e psicologici del paziente ventilato meccanicamente. Nell'affrontare il ruolo che ha la VMNI nella patologia in cui più consistente è l'evidenza scientifica attuale, la BPCO in fase di riacutizzazione, il **Dr. N. Ambrosino** (*Direttore U.O. Pneumologia II, Pisa*) ha sottolineato come questa tecnica possa essere impiegata non solo come strumento di "prevenzione" ma anche come "alternativa" all'intubazione da parte di team esperti e in unità a più alta intensità di cura. Apprendo la seconda sessione del convegno, il **Dr. R. Scala** (*Responsabile UTSIR di Arezzo*) ha presentato dati molto incoraggianti (alcuni dei quali frutto proprio dell'esperienza dell'UTSIR aretina) riguardo all'impiego con successo della VMNI in casi selezionati di encefalopatia ipercapnica, fino a poco tempo fa

considerata sempre una formale controindicazione all'impiego di tecniche ventilatorie non-invasive. Il **Dr. M. Gorini** (*Unità di Terapia Intensiva Polmonare di Firenze*), descrivendo il razionale fisiopatologico dell'uso della CPAP e della VMNI nell'edema polmonare acuto cardiogenico, ha riportato dati clinici a favore della CPAP nel ridurre il tasso di intubazione e i risultati ancora contrastanti riguardo l'utilità della VMNI in tale patologia. Nella sua relazione, il **Prof G. Conti** (*Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università Cattolica di Roma*) ha presentato dati interessantissimi riguardo il vantaggio di impiegare la NIV nei pazienti immunodepressi (oncoematologici e trapiantati, in

primis), in prevalenza derivati dalla sua lunga esperienza e ricerca in tal campo. Quanto alle malattie neuromuscolari, il **Dr. I. Archinucci** (*U.O. Pneumologia di Arezzo*) ha sottolineato "ombre" e "luci" sull'applicazione della VMNI che, comunque, si conferma una forma di supporto ventilatorio particolarmente efficace, specie nelle fasi iniziali della malattia e in alcune neuro-miopatie meno rapidamente evolutive. Infine, la **D.ssa G. Beccattini** (*U.O. Rianimazione di Arezzo*) ha presentato il razionale e l'esperienza del proprio gruppo sull'uso della VMNI nello svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva.

Centro di catalogazione ai fini orientativi di strumenti storico scientifici della Provincia di Arezzo

COLLEZIONE F. FELICI AREZZO

Numero Scheda:05

Oggetto: Apparecchio d' induzione

Categoria: Apparecchio Elettromedicale

Costruttore: Sconosciuto

Anno di Costruzione: fine sec. XIX

Diciture: "P" "O" "S"

Materiali: Contenitore in legno, rocchetto in legno avvolto in filo di Rame isolato a tela e carta

Dimensioni: L.16 P.10,5 H.9

Accessori: Due manici portaeccitatori legno, due eccitatori a manubrio, uno a pennello, uno a bottone, uno piano a forma ellissoidale, uno a sfera, cavi elettrici di collegamento.

Stato di Conservazione: Buono

Provenienza: Acquisto

Descrizione: Rocchetto di Ruhmkorff con graduatore di corrente da collegarsi con una pila di Grenet. La pila di Grenet poteva essere usata, oltre che per alimentare gli apparecchi elettromedicali, anche per cauterizzare.

Inventario di collezione:05

eseguito piccolo restauro



Centro di catalogazione ai fini orientativi di strumenti storico scientifici della Provincia di Arezzo

COLLEZIONE F. FELICI AREZZO

Numero Scheda:06

Oggetto: Apparecchio di induzione del prof. Dubois Reymond

Categoria: Apparecchio Elettromedicale

Costruttore: Massarotti & Bianco Torino

Anno di Costruzione: fine sec. XIX

Diciture: "Massarotti & Bianco Torino"

Materiali: Contenitore in legno, rocchetto in legno avvolto in filo di rame isolato in tessuto, contatti elettrici e guide di scorrimento in ottone.

Dimensioni: L.25,5 P.14,5 H.14

Accessori: Due eccitatori con manico, uno a rullo e uno a bottone, cavi elettrici di collegamento.

Stato di Conservazione: Mediocre

Provenienza: Acquisto

Descrizione: Questo tipo di apparecchio poteva essere usato anche per bagni idroelettrici a galvanici da farsi in apposite vasche. Il rocchetto poteva funzionare anche chiuso in quanto tutti i contatti elettrici si trovano all' esterno del contenitore. Il sistema di regolazione è formato da una bobina che scorre su una più piccola fissa, l' elemento scorrevole è collegato meccanicamente ad un' asta graduata che esce dal fianco dell' apparecchio.

Inventario di collezione:06

incompleto necessita di restauro



LA CHIRURGIA AD AREZZO NELLA
PRIMA METÀ DEL XX SECOLO

Francesca Farnetani*, **Italo Farnetani****

* Studentessa universitaria - Corso di laurea in
Medicina e Chirurgia.

** Professore a contratto presso l'Università di
Milano.

Per corrispondenza:

Prof. Italo Farnetani

Professore a Contratto di Comunicazione in
Pediatria, presso la Facoltà di medicina e chirurgia
dell'Università di Milano per l'anno accademico
2004/05.

Piaggia di Murello 44. 52100 Arezzo

cell. 339.15.36.444

e-mail: italofernnetani@tin.it

Riassunto

Si descrive la chirurgia ad Arezzo nella prima metà
del XX secolo, soffermandosi soprattutto sulla figura
di Giovanni Cocci.

La chirurgia ad Arezzo nei primi anni del
secolo scorso era dominata dalla figura di
Angiolo Mugnai che, fino al 1915 u il prima-
rio chirurgo degli "Spedali Riuniti di Santa
Maria Sopra i Ponti". Il Mugnai era nato a
Prato l'11 maggio 1858 da Giovanni e Giulia
Querchi.

Angiolo Mugnai

Fu per molti anni anche direttore
dell'Ospedale. All'attività professionale
affiancò un'attività politica, fu più volte can-
didato nei partiti popolari, prima come demo-
cratico, poi come socialista e fu maestro
venerabile della loggia massonica «Cairolì». Si
impegnò anche con una attività editoriale,
collaborando attivamente a "Il Cesalpino".
Morì ad Arezzo il 27 maggio 1915 per, come
riportato nel certificato anagrafico "cistite
cronica".

Dopo alcuni anni dalla morte del Mugnai in
cui il primariato di chirurgia non ebbe una
sistemazione stabile, anche per la coinciden-
za con il periodo bellico, nel settembre del
1920 arrivò ad Arezzo Giovanni Cocci.

Giovanni Cocci.

Nacque ad Arezzo, il 30 giugno 1882, da
Orazio e Gemma Bistei.

Si laureò in medicina e chirurgia presso l'uni-
versità di Firenze nel luglio del 1903. si orien-
tò subito verso la chirurgia, infatti dal 1904 al
1906 fu assistente nei reparti chirurgici di
Firenze.

Dal 1906 al 1909 fu assistente presso la cli-

nica chirurgica dell'università di Firenze diretta da
Enrico Burci.

Dal 1909 al 1912 fu aiuto chirurgo presso
l'Arcispedale di Firenze. In questo periodo diresse
anche per brevi periodi gli ospedali di Poppi, Città
della Pieve, Subbiano.

Nel 1911 conseguì la libera docenza in patologia
chirurgica presso l'università di Firenze.

Nel 1912 vinse il concorso per primario chirurgo
all'ospedale di Marino (Roma), ove rimase fino al
1916 quando vinse il posto di primario a Città di
Castello (Perugia), ove rimase fino al settembre
del 1920 quando vinse il concorso per primario
chirurgo di Arezzo.

Nel 1923 fu nominato commissario prefettizio
dell'Ospedale di Arezzo.

La nomina gli fu conferita dall'allora Prefetto
Enrico Cavalieri su segnalazione di Fiumicello
Fiumicelli, radiologo, che fu sindaco di Arezzo dal
19 agosto 1923 all'8 luglio 1924. In tale veste rior-
dinò la struttura organizzativa dell'Ospedale, com-
piendo cambiamenti piuttosto radicali e ordinando
il trasferimento dall'antica sede di Corso Italia alla
nuova posta nell'attuale via della Fonte Veneziana.
Il trasferimento avvenne il 14 maggio 1924.

Dal 1923 fu direttore dell'ospedale di Arezzo e lo
restò fino alla morte.

Si era specializzato in ostetricia e ginecologia.

Fondò, diresse e finanziò la rivista "La pratica chi-
rurgica e delle discipline affini" che uscì dal feb-
braio 1926 al 1940. La rivista non aveva periodici-
tà, ma ogni anno ne uscirono 2 o 3 numeri. 6
numeri costituivano un volume e ne furono stam-
pati 5. Ogni numero era formato da un fascicolo
che conteneva contributi originali. I lavori erano
realizzati soprattutto presso le cliniche universita-
rie di Firenze e di Siena. La rivista conteneva
anche uno "schedario bibliografico" (la pubblica-
zione iniziò nel 1930) che era curato personalmen-
te dal Cocci che operava una selezione della lette-
ratura scientifica più attuale, riassumendo i conte-
nuti delle varie pubblicazioni, soffermandosi
soprattutto sugli aspetti pratici e sintetizzando la
parte più strettamente scientifica. Il fine infatti era
quello di fornire ai medici, soprattutto a coloro che
operavano nei piccoli ospedali, di avere a disposi-
zione una sintesi del panorama scientifico interna-
zionale. Lo schedario era formato da un certo
numero di schede che alla fine avrebbero dovuto
formare un volume. Al momento di sospendere le
pubblicazioni nel 1940 l'abbonamento a 6 numeri
costava 100 lire. La rivista era pubblicata dalla
Casa Editrice - Tipografia "Leonardo Da Vinci" di
Città di Castello.

Del Cocci sono da segnalare, fra le altre pubblicazioni: *Contributo alla diagnosi ed alla cura della frattura della colonna vertebrale*, in "Il Cesalpino", V (1909), n. 2, pp. 25-32; *La chirurgia operativa eseguita in due mesi di interinato alla direzione dell'Ospedale civile di Città della Pieve: Quadro clinico statistico*, Tip. Galletti e Cassato, 1908; *secondo rendiconto del servizio chirurgico dal 1 Maggio al 24 novembre 1909 (Ospedali riuniti di Città di Castello)*, pp. 1-41, Tip. Galletti e Cassato, 1910; *Una maniera pratica di sterilizzare i guanti di gomma per l'uso chirurgico*, Milano, F. Vallardi, 1915.

Dal 1915 al 1919 fu richiamato in qualità di tenente medico dell'esercito e partecipò alla prima guerra mondiale. Durante le operazioni militari ricevè un encomio solenne e una promozione per meriti speciali in operazioni in zone di guerra. Fu congedato con il grado di tenente colonnello medico. L'esperienza accumulata nei vari ospedali da campo confluì in una pubblicazione intitolata *Una cura dei più gravi congelati di terzo grado in La gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, 1918.

Il 19 febbraio 1921 si iscrisse all'ordine dei medici di Arezzo, nel 1926 al sindacato provinciale fascista dei medici di Arezzo, nel 1932 al partito fascista e nel 1938 entrò nella Milizia con il grado di I seniore.

Durante gli anni della II guerra mondiale continuò a dirigere l'Ospedale e il reparto di chirurgia anche quando fu trasferito presso l'Ospedale "Boschi" di Subbiano, durante i mesi in cui Arezzo fu sottoposta a intensi bombardamenti. Durante il periodo bellico operò in uno dei tre ospedali militari presenti in Arezzo che si trovavano presso l'Istituto "Santa Caterina" di Via Garibaldi che aveva un orientamento medico, infatti vi venivano ricoverato soldati affetti da tubercolosi, mentre gli altri due avevano un orientamento chirurgico, il primo si trovava presso il Convitto Nazionale "Vittorio Emanuele II" e l'altro presso l'Istituto Thevenin di Via Sassoverde, chiamato "Maria Federici" gestito dalla Croce Rossa Italiana. L'ospedale era diretto da Giuseppe Ficai e il Cocci vi curava la parte chirurgica.

Fu insignito dell'onorificenza di cavaliere ufficiale della Corona d'Italia.

Nel 1944, negli ultimi giorni dell'occupazione nazifascista di Arezzo di propria iniziativa trasferì un ambulatorio chirurgico presso il complesso "Galli Tassi" dell'ospedale di Via Fonte Veneziana che era stato precedentemente evacuato a causa dei bombardamenti alleati.

Durante gli anni della guerra eseguì un numero notevole di interventi chirurgici e di altre prestazioni sanitarie in condizioni di disagio ed emergenza. Morì ad Arezzo, il 13 settembre 1944 per scarlattina, infezione contratta in ospedale.

Nel 1904 aveva sposato Elisa Cateni di Mantova

dalla quale ebbe un figlio di nome Giovanni, nato a Poppi il 18 aprile 1907 che divenne ingegnere e si trasferì a Milano nel 1931 ove si occupò di telecomunicazioni, acquisendo nel capoluogo lombardo un discreto prestigio.

Il dopoguerra

Dopo la morte del Cocci la direzione dell'Ospedale fu affidata a Riccardo Arrigoni, mentre il primariato chirurgico a un fiorentino, Raffaello Pazzagli, nato a Firenze il 14 maggio 1904 da Adolfo, che si era laureato in medicina e chirurgia il 9 luglio del 1927 e abilitato nello stesso anno presso l'Università di Padova. Dal 1936 era stato direttore e primario chirurgo dell'Ospedale di San Giovanni Valdarno. Il 18 aprile 1948 fu eletto senatore della repubblica per la Democrazia Cristiana nel collegio di Montevarchi.

Dobbiamo riferire anche che l'Ordine dei Medici di Arezzo fu, a livello nazionale, uno dei pochi a non comunicare, come era stato richiesto dagli organi centrali, la presenza di candidati medici fra i propri iscritti.

Questa omissione generò un ulteriore errore.

Nel 1948 con l'elezione del primo parlamento, sia la Camera dei Deputati sia il Senato della Repubblica diffusero l'elenco dei medici risultati eletti, ma fra questo non risultò il nome del Pazzagli.

Si considerò sempre un fiorentino e proprio durante il mandato parlamentare cercò invano di vincere il primariato di chirurgia presso l'Ospedale "San Giovanni di Dio" di Firenze. Restò in carica come parlamentare fino al 1953.

Chirurgia extraospedaliera

Abbiamo già riferito che sia durante la prima sia durante la seconda guerra mondiale esistevano ad Arezzo due ospedali militari gestiti dalla Croce Rossa Italiana che si trovavano presso l'attuale Convitto "Vittorio Emanuele II" in Via Carducci e l'Istituto Thevenin di Via Sassoverde e che avevano proprio una indicazione chirurgica.

Il Cocci praticava la chirurgia anche privatamente: durante la prima guerra mondiale attrezzò un piccolo presidio sanitario presso la villa "La Godiola" a San Fabiano che però dovette chiudere per contrasti con le autorità locali, in seguito ricoverava i pazienti presso la propria abitazione di Via Cavour 50, che ancora oggi si chiama "Palazzo Cocci".

Durante la seconda guerra mondiale fu allestita una sala operatoria, molto efficiente e ben fornita, presso l'Ospedale della Croce Rossa Italiana posto nei locali del Convitto Nazionale "Vittorio Emanuele II".

La sala operatoria era sistemata al primo piano nella stanza ove ha sede l'ufficio del Rettore.

Vi fu operato un solo paziente, un soldato indiano. Nel 1944 le truppe anglo-americane che avevano

liberato Arezzo, compiuto un sopralluogo, notarono le attrezzature chirurgiche e, smontato tutto il gruppo operatorio, lo trasferirono in un loro ospedale militare.

Va ricordata anche la presenza in Arezzo di una casa di cura che si caratterizzò fin dall'inizio per una netta impronta chirurgica perché fondata da Federico Tanganelli, oculista.

FEDERIGO TANGANELLI

Nacque a Poppi (AR), l'8 gennaio 1884 da Ulisse e Sofia Bager. Si laureò in medicina e chirurgia presso l'Università di Roma il 14 luglio del 1908. Partecipò in qualità di ufficiale medico della marina militare alla guerra italo-turca del 1911-12 e

alla prima guerra mondiale dal 1916 al 1918.

Fu aiuto oculista nell'ospedale "San Giovanni di Dio" di Firenze e direttore del reparto oftalmico dell'ospedale dipartimentale di La Spezia.

Conseguì la libera docenza in clinica oculistica. Fondò nel 1924 la casa di cura "Poggio del Sole". Si iscrisse all'albo dei medici della provincia di Arezzo il 14 febbraio 1922, nel 1926 si iscrisse al sindacato provinciale fascista dei medici di Arezzo e il 31 luglio 1933 al partito fascista. Il Podestà Pier Ludovico Occhini lo nominò Ispettore onorario del Verde Cittadino del Comune di Arezzo. Fu insignito dell'onorificenza di Cavaliere della Corona d'Italia e raggiunse il grado di tenente colonnello medico della marina.

Morì ad Arezzo il 25 marzo 1954.

QUANTO GUADAGNAVANO I MEDICI ARETINI NEL 1940

Nome del medico e qualifica	Stipendio annuo	Stipendio mensile
Giovanni Cocci Primario chirurgo e direttore dell'Ospedale	45.000	3.750
Federico Tanganelli Oculista	22.000	1.800
Enzo Nucci Direttore dell'Istituto pediatrico provinciale e dell'ONMI	16.000	1.300
Giuseppe Fikai Direttore del Laboratorio provinciale d'igiene	8.500	700
Giovanni Paglicci Brozzi Medico legale	7.000	600

NORME EDITORIALI

- Il Cesalpino pubblica i lavori inediti ed originali, di carattere medico scientifico. La rivista ha una periodicità quadrimestrale.
- I lavori devono essere indirizzati a : Redazione "Il Cesalpino" c/o Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo - Viale Giotto 134 52100 Arezzo - Tel 0575/22724 Fax 0575/300758 - E-mail chirurghi@omceoar.it così pure le pubblicazioni da recensire, i volumi omaggio e in cambio, ecc.
- Le relazioni dovranno essere contenute in un dischetto scritte in programma Word con le seguenti specifiche: margine 0-13, interlinea singola, righe per pagina 50, tipo di carattere Times, dimensione carattere 11, con massimo di 5 pagine comprese tabelle e fotografie (risoluzione foto 300 dpi). Se possibile, dovrà essere inviata una stampa in duplice copia. Ogni parte del lavoro deve iniziare su una nuova pagina con il seguente ordine: frontespizio, riassunto, testo, bibliografia, tabelle, didascalie. Tutte le pagine, ad eccezione del frontespizio e del riassunto, devono essere numerate progressivamente. Possono essere trasmesse con e-mail a chirurghi@omceoar.it
- Nel frontespizio devono essere indicati cognome e nome (per esteso) di tutti gli Autori, denominazione ed indirizzo dell'Istituzione di appartenenza. Deve inoltre essere indicato, anche, l'indirizzo ed il numero telefonico dell'Autore a cui inviare la corrispondenza.
- Il riassunto non dovrà superare le 150 parole. Si dovranno fornire anche le parole chiave in numero non superiore a 6.
- La stesura del testo deve essere conforme a quella abituale dei lavori scientifici: introduzione materiali o casistica, metodologia, risultati e conclusioni.
- I riferimenti bibliografici devono essere numerati secondo l'ordine con cui vengono citati nel testo e non devono superare il n. di 10.
- Per gli articoli di Riviste devono essere riportati il cognome e l'iniziale del nome degli Autori, il titolo del lavoro, la Rivista, il numero, le pagine e l'anno di pubblicazione: es: De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenetic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. A multicenter italian study. *Hepatology* 1994; 20:1225 - 1230. Nel caso di libri devono essere citati gli Autori, il titolo, l'edizione, l'editore, la città, l'anno. Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il sito. I lavori non ancora pubblicati possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.
- Il materiale iconografico deve essere corredato dall'indicazione della precisa collocazione nell'ambito del lavoro. Le tabelle dattiloscritte devono

essere numerate in numeri romani e essere autoesplicative e non particolarmente complesse. Le illustrazioni devono recare sul retro il numero arabo progressivo, l'orientamento ed il nome degli Autori. Le didascalie vanno dattiloscritte su foglio separato, con chiaro riferimento alle figure. Le illustrazioni di radiografie si accettano stampate in positivo e di buona qualità. Disegni e grafici devono essere fotografabili in forma definitiva.

- Le illustrazioni saranno pubblicate in bianco e nero. Qualora gli autori ritengano importante l'utilizzo del colore, potranno richiedere, accollandosi le spese, la pubblicazione a 4 colori.

- Il Comitato di Redazione, sentito eventualmente il parere degli esperti, accetta i lavori a suo insindacabile giudizio e si riserva di chiedere agli Autori eventuali modifiche al testo e del materiale iconografico. I lavori verranno distribuiti, in rapporto alle intrinseche peculiarità, nelle diverse rubriche in cui si articola la Rivista (ricerche cliniche, casistica clinica, aggiornamento, ecc.).

- I lavori accettati vengono pubblicati gratuitamente. Sono a carico degli Autori la spesa per la stampa di eventuali illustrazioni a colori e per la stampa, la confezione e la spedizione degli estratti.

- Gli Autori sono tenuti a restituire le bozze di stampa corrette a stretto giro di posta (senza apportare variazioni al testo e alle figure) alla Segreteria della Redazione de "Il Cesalpino" c/o l'Ordine Provinciale dei Medici di Arezzo Viale Giotto 134 - 52100 Arezzo. Le bozze saranno inviate al primo Autore (INDICARE INDIRIZZO PRECISO), se non altrimenti richiesto. Ogni Autore è comunque tenuto a indicare il proprio recapito postale ove poter spedire una copia della rivista pubblicata.

La richiesta di estratti va fatta direttamente a:

L. P. Grafiche - Via F. Filzi 28/int.

Tel.0575/907425 - 52100 Arezzo.

- La redazione si riserva direttamente la correzione delle bozze quando particolari esigenze editoriali lo rendano necessario.

- I dattiloscritti dei lavori non accettati e gli originali delle illustrazioni pubblicate non vengono restituiti. La proprietà dei lavori pubblicati è riservata. E' vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore.

- E' prevista, inoltre, una sezione "news": pertanto coloro che vorranno comunicare l'organizzazione di Congressi o altre informazioni di interesse per i colleghi, potranno inviarle alla redazione che, compatibilmente con i tempi di pubblicazione, provvederà ad inserirle.

