

## **Attuale ruolo della chirurgia nel trattamento multimediale della malattia neoplastica**

S. STELLA<sup>1</sup>

con la collaborazione di V. PASTA<sup>2</sup>, A. SOLURI<sup>3</sup>, S. CHIARINI<sup>1</sup>

La chirurgia oncologica, proprio per la sua complessità in relazione ai diversi organi interessati, a situazioni le più varie e al suo carattere curativo o palliativo, tende non infrequentemente a basarsi su conoscenze ormai superate dai rapidi progressi scientifici-tecnologici, talora sostenute da dogmi con pochi fondamenti scientifici.

Proprio riflettendo sugli aspetti più innovativi che hanno caratterizzato in questi ultimi anni l'evoluzione delle conoscenze sul trattamento multimediale della malattia neoplastica, non possiamo non riconsiderare il ruolo che in esso attualmente svolge la chirurgia. Tale ruolo ovviamente si modifica costantemente in relazione ai progressi degli altri trattamenti ed in funzione dei progressi e limiti della chirurgia stessa.

Per definizione ogni cancro, che abbia coinvolto la sottomucosa, è una malattia diffusa, capace di diffondersi per via ematica, linfatica o per contiguità. Pertanto sarebbe improprio parlare di neoplasia localizzata. In via teorica la chirurgia, proprio per la natura di trattamento locale, non dovrebbe trovare una sua logica attuazione. E ciò in considerazione anche del fatto che l'intervento chirurgico può comportare una disseminazione delle cellule neoplastiche, uno stato di immunodeficienza, nonché l'attivazione di fenomeni di cicatrizzazione ad opera dei fattori di crescita (TGF, EGF) che, a loro volta, sono responsabili di crescita tumorale.

Tuttavia la chirurgia si rivela ancora uno strumento basilare nella terapia oncologica e questo per tre ragioni fondamentali: 1) realizza una riduzione della massa tumorale e quindi aumenta le possibilità che una chemioterapia possa agire sulle cellule neoplastiche; 2) elimina la principale e permanente sorgente di disseminazione; 3) rimuove le cellule localizzate al centro del tumore (*santuario vascolare*), scarsamente vascolarizzate e quindi poco sensibili alla chemioterapia, alla radioterapia e agli inibitori della neoangiogenesi.

Ne deriva che il compito primario del chirurgo è quello di ridurre il più possibile la massa neoplastica, mediante un'exeresi macroscopicamente e microscopicamente completa. Tale considerazione vale soprattutto per quelle neoplasie solide per le quali è scarsamente efficace la chemioterapia (sarcomi, melanomi, tumori renali, pancreatici ed altri). In questi casi l'exeresi chirurgica assume un ruolo assolutamente prioritario. Il trattamento chirurgico è invece necessario ma non sufficiente in quei tumori, sempre più numerosi, che si rivelano sensibili alla chemioterapia. Come nel caso dei cancri del colon, del retto, dell'ovaio, per i quali è ormai consolidata la convinzione che la strategia terapeutica debba prevedere una chemioterapia neoadiuvante o adiuvante. Infine la chirurgia svolge un ruolo complementare nei tumori assai chemiosensibili.

*La chirurgia dei tumori, in definitiva, rappresenta attualmente una delle componenti della terapia oncologica e va considerata in una strategia generale di concertazione multidisciplinare.*

<sup>1</sup> Università degli Studi di Chieti  
Cattedra di Chirurgia Generale  
Università degli Studi di Roma, "La Sapienza"  
<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
<sup>3</sup> Istituto di Ingegneria Biomedica CNR

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Per quanto riguarda il futuro la chirurgia conoscerà diversi mutamenti, in relazione soprattutto ai progressi dell'*imaging* funzionale, della genomica, della proteomica, della robotica e delle nanotecnologie.

Da un punto di vista diagnostico, oltre ai notevoli contributi già recati dalla PET-TC (integrazione dei dati morfologici con quelli funzionali), dalla tecnica del linfonodo sentinella e dall'ecografia con mezzi di contrasto, notevoli aspettative offre la recente introduzione di alcuni sistemi computerizzati di analisi delle immagini denominati CAD (*Computer Aided Detection*). I processi previsti dai *software* dei sistemi CAD permettono, nel caso ad esempio di tumori polmonari, oltre alla localizzazione ed identificazione automatica dei noduli, la loro estrapolazione automatica dal contesto del parenchima e un'analisi morfologica, densimetrica e volumetrica tridimensionale. Un altro strumento di rilevante interesse ai fini della diagnostica pre- ed intraoperatoria di alcune patologie neoplastiche (mammella, tiroide, paratiroidi, linfonodo sentinella, prostata), recentemente realizzato nell'ambito di uno *spin-off* del CNR, riguarda una minigamma camera capace di localizzare neoplasie sub-centimetriche, il cui impiego in sala operatoria è reso possibile dal suo basso peso e dalle ridotte dimensioni. L'obiettivo di fondo è quello di ridurre ulteriormente il ricorso a manovre invasive e di formulare una diagnosi la più precoce possibile.

Tuttavia, in una prospettiva del prossimo futuro, è sicuramente una esigenza ancor più pressante quella di un più puntuale criterio diagnostico-classificativo delle lesioni. È infatti convinzione comune che l'istopatologia tradizionale non sia più in grado di fornire quelle informazioni necessarie per una terapia personalizzata e per l'identificazione di nuovi fattori predittivi, prognostici e diagnostici, che sono invece appannaggio della moderna *medicina molecolare*. Accanto, quindi, alla tradizionale attività diagnostica sta emergendo una nuova figura di patologo molecolare, che dovrà correlare i profili geno-fenotipici dei tumori con i parametri clinico-patologici pertinenti, identificando bersagli adeguati da utilizzare per migliorare non solo l'aspetto diagnostico ma anche e soprattutto quello terapeutico. L'analisi del profilo di espressione tumorale mediante cDNA *microrray* può consentire la classificazione delle neoplasie in termini molecolari e, quindi, la identificazione di sottogruppi di isotipi in entità correlate con il grado di differenziazione e di aggressività tumorali.

La chirurgia dovrà tener conto anche di nuove strategie terapeutiche che possono derivare dall'impiego di farmaci che, contrariamente ai chemioterapici, mirano specificamente a bloccare le vie di trasmissione dei segnali metabolici delle cellule tumorali. Questi sono costituiti fundamentalmente dagli *anti-proteosoma*, *inibitori tirosin-chinasi*, *inibitori dell'aromatasi*, *farmaci antiangiogenesi*, *inibitori COX-2*.

Una considerazione particolare, alla luce di una maggiore conoscenza della biologia dei tumori, merita il rapporto tra tumore primitivo e metastasi. Già dimostrata su modelli sperimentali di animali, ed ora anche in campo clinico, è la constatazione che la sola asportazione del primitivo (talora ritenuta valida per il miglioramento delle condizioni di vita e per ragioni oncologiche) è in realtà un intervento oncologicamente scorretto, in quanto comporta una notevole accentuazione dell'attività PET nelle metastasi. Come se il tumore primitivo, attraverso sostanze inibitrici, svolgesse una funzione frenante sullo sviluppo delle metastasi. E in effetti, in tali casi, si registra una significativa caduta dell'endostatina e dell'angiostatina, fattori cui viene attribuita una azione inibitrice sulla neoangiogenesi.

Voglio recare un esempio di aspetti controversi riguardanti la chirurgia dei tumori del retto, in particolare sulla TEM. È ovvio che nessuno mette in dubbio la validità di tale procedura, ma la controversia riguarda il reale ruolo terapeutico di tale tecnica alla quale le *Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery* attribuiscono un livello di evidenza III e un grado di raccomandazione C, affermando testualmente che la TEM "resterà una procedura controversa finché l'evidenza scientifica di studi randomizzati non dimostrerà un vantaggio". Ai dati a favore della TEM, provenienti da studi prospettici prevalentemente dal Nord-Europa, si contrappongono l'esperienza di molti autori che hanno riportato un'elevata frequenza (> 10%) di recidive dopo TEM e la vasta esperienza delle università di Heidelberg e di Sydney, che dimostra come il miglioramento nel tempo dei risultati della chirurgia rettale non corrisponda all'introduzione della TEM. Ma il dato di gran lunga più significativo, proprio nella logica della "nuova frontiera" del trattamento multimodale della malattia neoplastica, è quello che emerge dalla recente esperienza del *Dutch Colorectal Cancer Group* che ha evidenziato, con uno studio randomizzato, che l'associazione della radioterapia con la TEM riduce di circa 1/3 l'incidenza di recidive locali.

L'effettivo avvio di questo nuovo corso nel trattamento della malattia neoplastica lo identificherei a dieci anni orsono, quando Sugarbaker, in alternativa o in successione alla chemioterapia sistemica, propose nelle carcinosi peritoneali l'intervento chirurgico di peritonectomia totale o parziale, seguito dalla perfusione ipertermico-antiblastica intraperitoneale intra-operatoria. Questa procedura si basa su rigorosi ed efficaci studi fisiopatologici che hanno precisato i passaggi evolutivi di tale affezione e le cause dello spiccato tropismo per la membrana peritoneale, spesso in assenza di metastasi ematogene.

Infine, se è ormai diffusa e consolidata la convinzione sul rilievo oggi assunto dalla terapia neoadiuvante ai fini di indurre un effetto di retrostadiazione e forse di modificare in senso favorevole la prognosi a distanza, bisogna anche prendere in considerazione la dimostrata efficacia dell'immunoterapia in fase preoperatoria. La caduta immunitaria che si verifica inevitabilmente nell'immediato postoperatorio, specie in chirurgia maggiore, impone l'esigenza di un trattamento di immunomodulazione, da considerarsi, alla luce delle attuali conoscenze di immunologia, come un valido coadiuvante del trattamento chirurgico delle neoplasie, soprattutto quando questo abbia un intento di radicalità.

In conclusione la cancerologia non prevede più "solisti" ma un'orchestra piuttosto numerosa; il chirurgo ne è solo un autorevole membro (primo violino?). La chirurgia oncologica - che dovrà costantemente adattare il suo ruolo al progredire dei mezzi diagnostici e delle terapie mediche e radianti - conoscerà i suoi progressi non tanto nelle vie di accesso (chirurgia laparoscopica), quanto nel campo della identificazione e delle caratteristiche delle formazioni tumorali e soprattutto della loro stadiazione, anche con il contributo delle biotecnologie che potranno consentire l'impiego di marcatori tumorali ultraspecifici.

---

**M.G. Balzanelli**

# MANUALE DI MEDICINA DI EMERGENZA E PRONTO SOCCORSO

Il edizione aggiornata  
con le Linee Guida  
ILCOR 2005-2006  
per la Rianimazione  
Cardiopulmonare

Volume brossurato  
di 1.536 pagine  
f.to cm 12x19  
€ 80,00

per acquisti online  
[www.gruppocic.com](http://www.gruppocic.com)



**CIC** Edizioni Internazionali

