



Fondazione Tonolli

News

Semestrale a cura della Fondazione di Cultura per la Cardiologia e le Scienze multidisciplinari
Livia e Vittorio Tonolli

Scienza - Cultura - Società

Le nuove frontiere della scienza, della medicina e delle cure fra mito e realtà

**Chi desidera ricevere il nostro semestrale
soltanto via email,
può segnalarlo a info@fondazionetonolli.it**

Verso una Medicina personalizzata **Il parere del chirurgo: l'essenziale nell'innovazione** **Dott. Fabio De Cesare**

a cura di Giuseppe Riggio

Premessa

La medicina di oggi, ipertecnologica, basata su biomarkers e su imaging è indispensabile per valutare criticamente le informazioni della tecnica in un contesto clinico riferito al singolo paziente avvalendosi della immunologia e della genetica.

*È questa la medicina del futuro, già in corso ma con i rischi della autoimmunizzazione e la necessità di ricorrere direttamente alla stimolazione del sistema immunitario escludendo le cellule neoplastiche; altrettanto importante è prevedere la risposta individuale avvalendosi della farmacogenetica e della farmacogenomica cioè della conoscenza del corredo enzimatico indispensabile a prevedere e a prevenire la potenziale tossicità e/o efficacia dei farmaci e individuare i percorsi della personalizzazione della terapia. Il Dott. Fabio De Cesare ha moderato con competenza e chiarezza didattica la sessione relativa a questo argomento, analizzando i percorsi del distretto epato-bilio-pancreatico con personalizzazione basata dunque non sul tipo di malattia, ma sulla mutazione genetica di base e sulla scelta diagnostica e terapeutica sempre più vicine al singolo malato, quindi con una visione internistica, come ci insegna la grande **Scuola Oncologica dell'Università di Verona**.*

Lo scorso ottobre ho avuto il privilegio di moderare la sessione "La medicina personalizzata in area chirurgica" nel contesto del Convegno dedicato dalla Fondazione Tonolli alla Medicina Personalizzata: difficile esprimere l'emozione di condurre una discussione in cui gli esperti invitati dalla Fondazione sono stati, anche se indirettamente, punti di riferimento all'inizio, ahimè lontano, della mia vita di chirurgo.

Il livello scientifico e umano della scuola chirurgica veronese, cui fanno capo i Chirurghi Prof. Alfredo Guglielmi e Prof. Calogero Iacono, non ha bisogno di presentazioni: essa si colloca fra le prime al mondo per lo studio e la terapia delle malattie del distretto epato-bilio-pancreatico, ma i risultati mostrati in questa sessione sono anche frutto di anni di collaborazione con colleghi di altre specialità con i quali si è costituito un team di eccellenza. Alla sessione hanno infatti partecipato anche la Dott. ssa Ivana Cataldo, anatomopatologa (Dip. di chirurgia e oncologia, Unità di Ch. epato-bilio-pancreatica, Università di Verona), e il Dr. Davide Melisi, oncologo (Dip. di chirurgia e oncologia, Unità di Ch. epato-bilio-pancreatica, Università di Verona).

La Dott.ssa Ivana Cataldo ci illustra le novità nel suo campo: "Grazie alla biologia molecolare il ruolo del patologo sta cambiando: oggi possiamo identificare potenziali marcatori istopatologici e molecolari che possono essere utili nella predizione della risposta alla terapia; d'altronde morfologia e genetica sono due facce della stessa medaglia. La dimensione rimane un fattore fondamentale per la prognosi nei tumori del pancreas, così come nel fegato la presenza di lesioni nifocali o multifocali; nel colangiocarcinoma, "l'intraepatico" ha una sostanziale differenza biologica: va meglio degli extraepatici. Nel tumore del pancreas ci troviamo di fronte a molte alterazioni genetiche: la sua mappa molecolare è stata studiata attraverso il sequenziamento di 456 tumori; in base alle mutazioni genetiche presenti nelle cellule i tumori sono stati classificati in 4 sottotipi base per studiare nuovi trattamenti e personalizzare la

terapia medica, cioè pattern di alterazioni macroscopiche del genoma; il gruppo degli instabili (piccola percentuale dei tumori del pancreas) risponderebbe molto bene alle nuove terapie e immunoterapia; pannelli genici costruiti ad hoc per analizzare diversi aspetti della malattia (follow up, fattore prognostico, potenziale metastatico)."

Medicina in divenire quindi, ma anche personalizzata sul paziente; le nuove conoscenze sono sempre più specifiche, come ci spiega bene il Dott. Melisi referente del gruppo per l'oncologia: "Lo studio della patologia molecolare consente trattamenti più moderni per quella percentuale di pazienti che non arriverà mai a chirurgia o recidiverà, ottenendo un trattamento personalizzato; la differenza la stanno facendo più che i nuovi chemioterapici i farmaci a bersaglio



foto 1

Dott. Fabio De Cesare, moderatore
Direttore SOS D Day Surgery Asl VCO;
A sinistra il Prof. Alfredo Guglielmi, Uni VR

continua a pag. 3

Ritengo che i nostri studi dovrebbero essere pressoché privi di scopo. Essi vogliono essere perseguiti con castità, come le matematiche.

J. Emerich D. Acton

Fondazione Tonolli: scienza cultura etica società



UN NUOVO CUORE PER SAMIPYA, OPERATO IN NEPAL DAL DOTT. BHATTARAI

Samipya Adhikari è un bambino di 3 anni, abita in Nepal ed è nato con una cardiopatia congenita (trasposizione dei grandi vasi). La Fondazione Tonolli, attraverso l'acquisto di un condotto Contegra, ha sostenuto i costi dell'intervento per aiutare la famiglia in condizioni di difficoltà. Il piccolo è stato operato nella capitale, Kathmandu, dall'equipe del Dott. Anil Bhattarai (intervento di Rastelli e impianto del condotto Contegra). Il Dott. ha perfezionato la propria formazione in cardiocirurgia pediatrica prima in Italia, a Padova, e poi negli USA grazie a una borsa di studio finanziata dalla nostra Fondazione e in Nepal ha dato vita all'Associazione Save the heart che sostiene i bambini cardiopatici che vivono in zone periferiche rispetto alla capitale, zone estremamente povere, organizzando e finanziando il viaggio e gli interventi. Samipya è uno di loro.



2 BORSE DI STUDIO PER IL VCO

Anche quest'anno la Fondazione Tonolli mette a disposizione degli studenti del VCO iscritti all'ultimo anno delle scuole superiori, 2 contributi allo studio da 1.500 euro ciascuno, per sostenere l'iscrizione alla Facoltà di Medicina presso una università italiana per l'a.a. 2018/19.

I candidati dovranno scrivere un elaborato dal titolo "La rappresentazione del mondo medico e dell'ospedale nelle fiction televisive: spunti di riflessione critica".



PROGETTO "TONOLLI CUORE" PER SOSTENERE LA RICERCA CLINICA IN CARDIOLOGIA

Nel 2018/19 la Fondazione Tonolli finanzia 2 borse di studio da 2.500 euro ciascuna per sostenere un progetto di ricerca in Cardiologia denominato "Tonolli Cuore", in ricordo della fondatrice Livia Tonolli, aperto a medici specializzandi, dottorandi o specializzati in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, di età inferiore ai 35 anni con l'obiettivo della valutazione clinica della malattia e circoscritto ai 3 atenei di BO, PD e TS.



GIORNATA MONDIALE DEL CUORE 2018

Venerdì 28 settembre presso L'Hotel Il Chiostro di Verbania, il Prof. Giovanni Stellin, Direttore di Cardiocirurgia pediatrica, dell'Università/Ospedale di Padova terrà una lezione agli studenti delle scuole superiori di Verbania per raccontare "L'avventura in Nepal e in Eritrea per salvare i bambini malati di cuore". L'incontro coincide con la Giornata Mondiale del Cuore, che ricorre tutti gli anni alla fine del mese di settembre.

SEMINARIO RESIDENZIALE ALTAMENTE INTERATTIVO

Le nuove sfide diagnostiche e terapeutiche della cardiologia fra nuove conoscenze, linee guida, ragionamento individuale e metodo clinico

Hotel "Il Chiostro" - Verbania Intra

Venerdì 22 giugno 2018

Ore 14.30: Introduzione e apertura del Corso

Saluto del Presidente dell'Ordine dei Medici di Verbania, Dott. Daniele Passerini

Modulo 1: L'insufficienza mitralica nello scompenso cardiaco avanzato con modello dilatativo-ipocinetico

Modulo 2: Stenosi aortica severa degenerativa: problemi di diagnosi e trattamento

Ore 20.00: Sala di rappresentanza della Prefettura di Verbania, Saluto del Prefetto Dott. Iginio Olita

Letture: La rappresentazione del mondo medico e dell'ospedale nelle fiction televisive: spunti di riflessione critica
Claudio Rapezzi, Bologna

Sabato 23 giugno 2018

Modulo 3: Cardiomiopatie e scompenso

Modulo 4: Come sfruttare al meglio gli esami ematochimici di routine e l'ECG standard per gestire il paziente con (o a rischio di) cardiopatia ischemica

Presidente onorario: Prof. Sergio Dalla Volta (PD)

Coordinazione scientifica: Prof. Ottavio Alfieri (MI S.R.), Prof. Gianfranco Sinagra (TS), Prof. Claudio Rapezzi (BO) con la collaborazione del Dott. Marco Bobbio (CN), Prof. Luciano Daliento (PD), Prof. Gino Gerosa (PD) e del Prof. Giuseppe Riggio, Prof. Eros Barantani, Dott. Leonardo Rotolo

Interventi preordinati: Dott. Alessandro Lupi, Primario di Cardiologia a Verbania e Dott. Fabio Di Stefano, Primario di Medicina Interna e Geriatria

Fondazione Tonolli: partecipazione coordinazione scientifica

Victory Project: segreteria organizzativa



molecolare. Nell'epatocarcinoma sono stati individuati 20 geni la cui alterazione ha un impatto prognostico sfavorevole: 4 sottogruppi hanno impatto prognostico differente; così le alterazioni molecolari che sottendono il suo sviluppo hanno indicato dei nuovi bersagli terapeutici, in particolare quelli che sembrano più importanti sono della famiglia della angiogenesi, tanto che oggi il farmaco di prima linea indicato nel trattamento degli epatocarcinomi non resecabili è il sorafenib, farmaco a bersaglio molecolare che inibisce la funzione di diversi recettori coinvolti nell'angiogenesi; esistono poi fattori che ci possono aiutare a capire quali pazienti ne beneficeranno di più. Il regorafenib ha come bersaglio più recettori (seconda linea); sull'angiogenesi la strategia non può essere solo quella dell'inibizione di piccole molecole, ma anche quella con anticorpi monoclonali: il ramucirumab, cioè immunoterapia: come nel melanoma o carcinoma polmonare anche l'epatocarcinoma sembra beneficiare di questa terapia, quella più comune inibisce le proteine di membrana a prescindere dallo stato del paziente (nivolumab). Per il tumore del pancreas, patologia molto complessa, ci siamo focalizzati su alcuni recettori: galunisertib è in grado di inibire l'attività del TGF β fattore di crescita trasformante (TGF, dall'inglese transforming growth factor), uno dei fattori principali di crescita e diffusione della malattia: l'inibitore di questo recettore che spegne questa via di segnale + gemcitabina, chemioterapico classico, aumenta la sopravvivenza dei pazienti (personalizzazione con individuazione non solo dei fattori prognostici ma predittivi). Nei tumori delle vie biliari, con prognosi dei pazienti non resecabili molto severa, abbiamo pochi farmaci a disposizione. Per il trattamento della malattia avanzata cisplatino e gemcitabina è la cura tradizionale; oggi conoscendo la biologia di questi tumori è possibile individuare dei bersagli molecolari verso i quali sono sviluppati dei farmaci che li inibiscono". Possiamo quindi affermare oggi che stiamo andando verso una medicina personalizzata non sul tipo della malattia ma sulla mutazione dei geni che ne sottendono lo sviluppo. Importanti novità le abbiamo anche nell'aspetto più pratico e per me più affascinante della cura dei tumori di questo distretto: la terapia chirurgica, anche se è innegabile che si tratta di un capitolo avaro di soddisfazioni; le metastasi epatiche sono operabili solo nel 20/30% dei casi, con una sopravvivenza del 50% a 5 anni; il ca del pancreas è operabile in un caso su 5 e gli

operati hanno una sopravvivenza a 5 anni del 20-25%, così come nel tumore della via biliare.

Il progresso tecnologico con nuovi dispositivi a disposizione (ULTRASUONI), le nuove conoscenze dalla fisiopatologia e dell'anatomia di questo distretto, le valutazioni preoperatorie tridimensionali con TC ci danno qualche arma in più; ci sono nuove tecniche per aumentare la resecabilità del tessuto epatico, sfruttando la capacità del fegato di rigenerarsi, anche con metodiche laparoscopiche; ce ne parla bene il Prof. Alfredo Guglielmi (vedi foto 1) specificamente per il distretto fegato e via biliare superiore: "Ci troviamo di fronte a una chirurgia molto complessa, per la vicinanza a portati a chirurgia: dal 2000 ad oggi la risposta alla chemioterapia passa da poco meno del 30% all'80% mentre i pazienti che possiamo operare con intento radicale sono passati dal 4% al 50%: il progresso e la personalizzazione stanno qui: integrazione tra un trattamento preoperatorio (folfox + biologico) e uno chirurgico. E così la mortalità nella chirurgia epatica per neoplasia passa dall'11% negli anni 90 a circa il 2% del periodo attuale". Ecco che quindi studi molecolari, anatomopatologici, oncologici e chirurgici insieme, stanno cambiando le modalità di cura nelle malattie neoplastiche di questo particolare e complesso distretto, la conclusione carica di speranza è del **Prof. Alfredo Guglielmi**: *"Si intravede una rivoluzione: gli oncologi stanno facendo una rivoluzione, non curo una malattia ma con gli studi di genetica uso gli stessi farmaci per tumori diversi; l'obiettivo finale sperato sarebbe una diagnosi precoce su campioni*

*Non cesseremo di esplorare
e il fine di ogni nostra esplorazione
sarà là dove siamo partiti e
conosceremo il luogo per la prima volta.*
Thomas S. Eliot

liquidi e uso del farmaco in funzione del profilo genetico: chemioterapia intelligente, personalizzata in modo preciso da affiancare o meno a una chirurgia sempre più specifica e attenta alla tipologia dei pazienti".

Anche il **Prof. Iacono** (vedi foto 2) sulla chirurgia della via biliare distale, papilla e pancreas, distretto che meglio di ogni altro si presta alla confezione specifica del tipo di intervento chirurgico, modulato nella sua estensione sulla sede della malattia al fine di risparmiare strutture vitali o parenchima utile ad evitare temibili complicanze come il diabete: "Le tre opzioni classiche di resezione sono enucleoresezione, duodenocefalopancreasectomia oppure splenopancreasectomia distale; purtroppo in questo distretto il problema è anche diagnostico: senza possibilità di screening ci affidiamo alle metodiche di imaging, ecoendoscopiche e biotiche, scintigrafia, pet, sino all'approccio laparoscopico e intraoperatorio; nella terapia chirurgica di tumori benigni o a bassa malignità si può demolire solo il segmento di pancreas interessato, in quelli maligni si effettuano gli interventi classici demolitivi associando una linfadenectomia estesa; dagli anni 70 si affianca pure la pancreasectomia centrale, intervento messo a punto dalla nostra scuola.



foto 2

Prof. Calogero Iacono, Uni VR

Aifa: Davide Caparini sostituisce Massimo Garavaglia nel Cda.

Davide Caparini, 51 anni, ingegnere e imprenditore nel settore dell'editoria fino allo scorso anno, deputato nel 1996 quando è stato anche eletto presidente della Commissione bicamerale per le questioni regionali, è entrato a far parte del Cda dell'Aifa in Regione Lombardia, al posto del neo deputato Massimo Garavaglia.

<http://www.quotidianosanita.it>

Correlazione tra trasposizione congenitamente corretta dei grandi vasi e gravidanza

Il numero di donne con malattia cardiaca congenita a rischio complicanze da gravidanza sta aumentando. Un recente lavoro di Niwa K. Passa in rassegna le principali possibili complicanze legate a gravidanza e parto per le donne con la patologia in esame tra cui aritmia, trombosi, infarto e per il feto, come prematurità, basso peso alla nascita e aborti. La review conclude che il potenziamento dei controlli e l'implementazione del management in centri specializzati di questo gruppo di donne potrebbe apportare un miglioramento sostanziale degli esiti sia per la madre che per il nascituro, soprattutto per le mamme con malattia cardiaca congenita complessa o ad alto rischio. Nel management di queste donne, sarebbero necessari: una mirata valutazione del rischio, procedure preconcezionali che potrebbero prevedere anche la chirurgia ripartiva o l'ablazione delle aritmie, monitoraggio materno e fetale con ecocardiogramma fetale, parto programmato con il coinvolgimento di un team multidisciplinare e monitoraggio cardiaco postpartum.

Koichiro Niwa. Korean Circ J. 2018 Apr; 48(4): 251-276

Ruolo della dieta nel rischio delle malattie cardiache

La riduzione e la sostituzione degli acidi grassi saturi con gli acidi grassi polinsaturi rappresentano la principale raccomandazione dietetica per prevenire le malattie cardiache. Recenti studi sembrerebbero rivalutare il ruolo dannoso precedentemente dichiarato degli acidi grassi saturi e ridimensionare il ruolo positivo degli acidi grassi polinsaturi nel rischio delle malattie coronariche e cardiovascolari. Rimane invece ancora poco chiaro il ruolo degli acidi grassi monoinsaturi. Al contrario, gli effetti negativi degli acidi grassi trans sembrano più forti di quanto si pensasse in precedenza. Questa review pubblicata di recente pone l'accento sul dibattito scientifico sulle raccomandazioni dietetiche evidenziando come, negli ultimi anni, la forza delle prove scientifiche alla base di questo consiglio dietetico è stata messa in dubbio. Le critiche scaturirebbero da un approccio di raccomandazione dietetica incentrato su singoli componenti piuttosto che su vasti prodotti alimentari e abitudini alimentari.

Fattore E. et al. Int J Food Sci Nutr. 2018 Apr 4:1-12.

La sedentarietà: un fattore di rischio

Un adulto su quattro nel mondo non fa attività fisica ed è inattivo fisicamente oltre l'80% dei ragazzi. Eppure praticare più sport può essere un'arma in più per sconfiggere gravi malattie come il cancro, il diabete e le malattie cardiovascolari. Al contrario la sedentarietà può portare a un aumento dal 20 % al 30% della mortalità per queste patologie. L'allarme lo lancia l'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) che ricorda come sia stato pianificato a livello globale l'obiettivo di portare al movimento fisico almeno un 10% di sedentari entro il 2025. Per farlo, ricorda però l'Oms, servono politiche attive incentivanti e sensibilizzanti considerando che attualmente solo il 56% degli Stati membri è già

impegnato in tal senso con politiche e azioni operative. Per "attività fisica" si intende un qualsiasi movimento corporeo che richiede un dispendio energetico, comprese le attività intraprese durante il lavoro, il gioco, lo svolgimento di lavori domestici, il turismo e il coinvolgimento in attività ricreative.

<http://www.quotidianosanita.it>

Associazione tra obesità e malattia reumatoide

Gli effetti dell'obesità sull'evoluzione della malattia reumatoide non sono ancora stati ben caratterizzati. Studi con disegno cross-sectional hanno riportato un maggior tasso di disabilità in pazienti obesi affetti da malattia reumatoide. Un recente studio del Dr. Baker J et al ha valutato l'associazione tra obesità, perdita di peso e peggioramento della disabilità analizzando i dati presenti in due grandi registri di studi con un follow-up a lungo termine. I disability scores erano più alti nel gruppo di pazienti obesi se confrontati con quelli del gruppo di pazienti in sovrappeso. Gli stessi pazienti obesi presentavano un maggior rischio di progressione della disabilità.

Baker et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Feb 26.

Collaborazione scientifica a cura di:

Dott.ssa Irene De Simone
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri, Milano

Comitato di Redazione:

Dott.ssa Gloria Nucera Direttore Responsabile
Prof. Eros Barantani, Primario Endocrinologo f.r., Ist. Auxologico, Piancavallo, Verbania
Dott. Massimo Riggio, Dirigente di Industria, Milano
Dott. Leonardo Rotolo, UOC Cardiologia, Verbania

FONDAZIONE TONOLLI NEWS

Direttore Responsabile Gloria Nucera
Registro periodico del Tribunale di Verbania
al numero 340/2017

finito di stampare nel mese di giugno 2018
Stampa in proprio

Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione

Per garantire la privacy. In conformità alla legge n. 196/2003 sulla tutela dei dati personali, la "Fondazione di Cultura per la Cardiologia e le Scienze multidisciplinari" garantisce a tutti i suoi lettori che i più assoluti criteri di riservatezza verranno mantenuti sui dati personali forniti da ognuno. A tal fine si precisa che le finalità della Fondazione sono relative solo alla spedizione del "Fondazione Tonolli News". Con riferimento all'art. 7 L.n.196/2003, le richieste di eventuali variazioni, integrazioni e cancellazioni dovranno essere indirizzate a: Fondazione Tonolli
Corso Nazione Unite, 64 -28925 Verbania Suna.

La "Mission" della Fondazione di Cultura per la Cardiologia e le Scienze multidisciplinari "Livia e Vittorio Tonolli", ispirata ai principi fondamentali dei diritti umani, sociali ed etici, è formare i giovani in assoluta libertà di insegnamento e apprendimento nei vari campi e senza confini, con un orientamento particolare verso la prevenzione delle malattie cardiovascolari, cura del singolo malato e dei bambini cardiopatici in Italia e nei Paesi in via di sviluppo.



Fondazione di cultura per la cardiologia
e le scienze multidisciplinari
Livia e Valerio Tonolli
con il patrocinio del Consiglio nazionale delle Ricerche

Consiglio di Amministrazione

Prof. Giuseppe Riggio, *Presidente* – Verbania
Dott. Ugo Palmieri, *Vice Presidente, Tesoriere* – Verbania
Dott. Alessandro Amendolito – Verbania
Dott. Ugo Gabino – Milano
Dott. Leonardo Rotolo – Verbania
Avv. Lorenzo Rotolo – Verbania

Corso Nazioni Unite 64 28925 Verbania Suna (VB)
Tel. Segr. 0323 501374 Presidente 3482654957
Fax 0323 508160
email: info@fondazionetonolli.it
www.fondazionetonolli.it

Comitato Scientifico

Prof. Sergio Dalla Volta, *Presidente* – Padova
Prof. Ottavio Alfieri – Milano
Dott. Marco Bobbio – Cuneo
Prof. Luciano Daliento – Padova
Prof. Silvio Garattini – Milano
Prof. Benedetto Marino – Roma
Prof. Claudio Rapezzi – Bologna
Dott. Rosario Russo – Padova
Prof. Gianfranco Sinagra – Trieste

Secondo lo Statuto le cariche in seno alla Fondazione sono a titolo gratuito