AGOSTO 2017

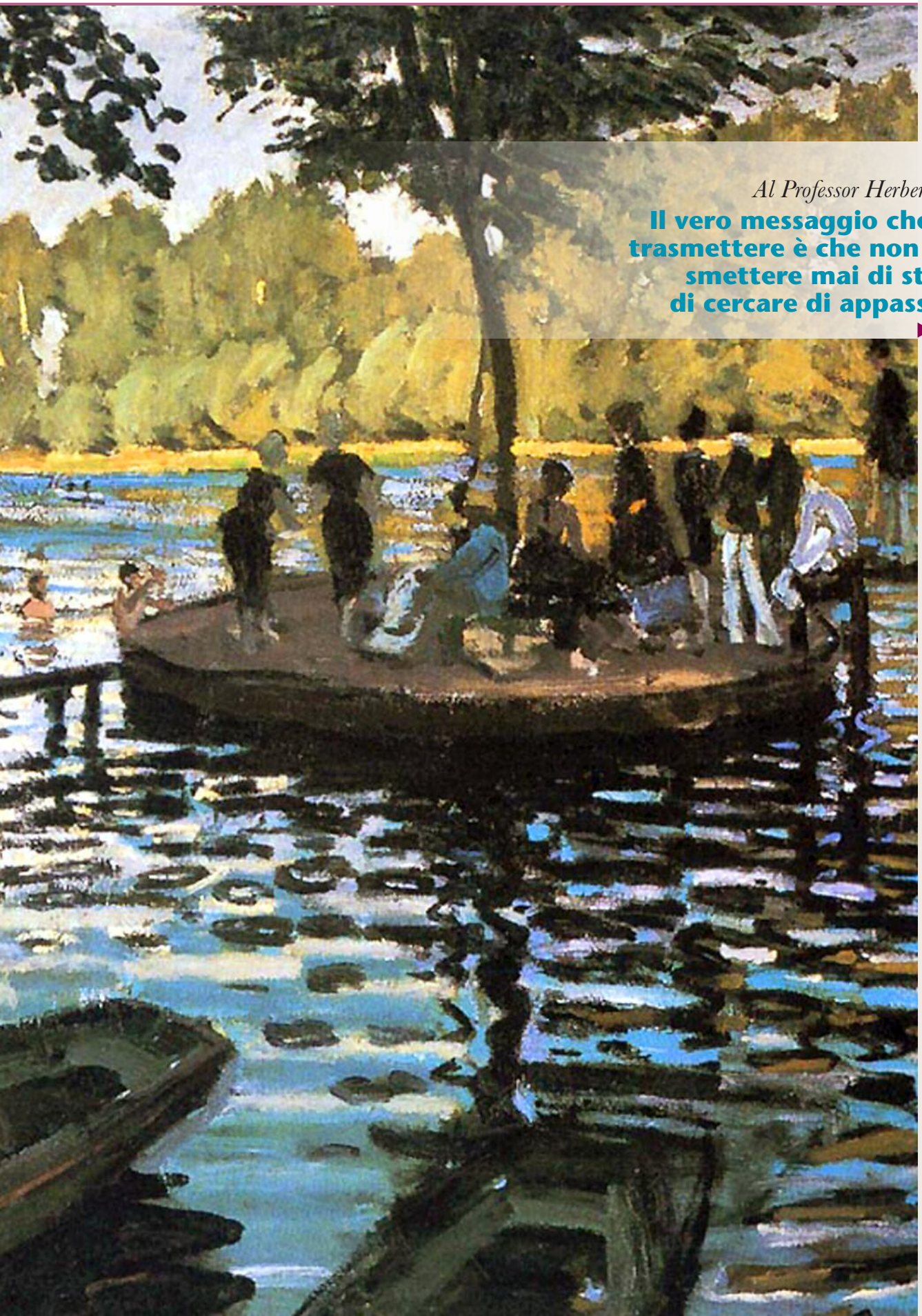
www.obegyn.com

OB&GYN JOURNAL CLUB

PERIODICO ONLINE
DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Gemelli
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

A cura degli Specializzandi della Scuola di Ginecologia e Ostetricia | Fondazione Policlinico Gemelli | Roma



INTERVISTA

Al Professor Herbert Valensise

Il vero messaggio che vorrei trasmettere è che non si deve smettere mai di studiare, di cercare di appassionarsi

▶ 4

La Grenouillere (particolare)
Claude Monet (1869)

SOMMARIO

INTERVISTA

Al Professor Herbert Valensise

Il vero messaggio che vorrei trasmettere è che non si deve smettere mai di studiare, di cercare di appassionarsi 4

AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

The Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes 7

COMMENTO Dottor **Stefano Uccella** 11

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers 13

COMMENTO Dottor **Andrea Borini** 18

Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer 20

COMMENTO Professor **Florenzo De Cicco** 25

Ultime novità in Ginecologia e Ostetricia

Workforce planning and training in Obstetrics and Gynaecology across Europe: A survey of national trainee societies 27

COMMENTO Professoressa **Lucia Masini** 29

Ultime novità in Uroginecologia

Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal slings, and Midurethral tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence 31

COMMENTO Professor **Giuseppe Ettore** 34

SOMMARIO

Ultime novità in Senologia
Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations 36
COMMENTO Professor **Enrico Vizza** 42

AGGIORNAMENTO GIURIDICO
Legge n. 24/2017 "Gelli-Bianco", cosa cambia negli scenari assicurativi per gli esercenti l'attività sanitaria 44

EVENTI
Le attività didattiche degli ultimi quattro mesi dell'anno
Save the date 47

BACHECA 49

Intervista al Professor Herbert Valensise, Professore Associato di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Roma Tor Vergata, Direttore Unità Operativa Complessa Ginecologia e Ostetricia, Policlinico Casilino Roma

Il vero messaggio che vorrei trasmettere è che non si deve smettere mai di studiare, di cercare di appassionarsi

A cura della Dottoressa ***Annalisa Vidiri***

Il Professor Herbert Valensise

Professore, ci racconta brevemente le tappe della sua carriera? Cosa l'ha spinto a occuparsi della salute delle donne?

Da laureato in medicina e chirurgia sono diventato specialista in ginecologia e ostetrica nel 1984. Ho poi seguito il mio maestro Carlo Romanini ad Ancona dove ho lavorato come volontario fino al 1992. Ho poi vinto il concorso di ricercatore universitario. Successivamente sono rientrato a Roma Tor Vergata dove nel 2002 ho vinto il concorso di professore associato. Nel 2012 ho avuto la direzione dell'Unità di Patologia Ostetrica presso l'Ospedale Fatebenefratelli convenzionato ▶

Intervista al Professor Herbert Valensise

Il vero messaggio che vorrei trasmettere è che non si deve smettere mai di studiare, di cercare di appassionarsi

Tra le tante specialità affrontate, Ginecologia e Ostetricia era sicuramente la più completa. Al suo interno, oltre al fascino del meccanismo della nascita e del parto, elementi di chirurgia, di endocrinologia, di oncologia, di semeiotica strumentale si combinavano insieme realizzando una disciplina che lasciava spazio a mille possibilità d'interesse, di approfondimento, di ricerca. Al centro dell'attenzione poi l'organismo femminile, una struttura biologica affascinante con modificazioni continue dalla pubertà all'adolescenza, alla vita fertile, alla gravidanza alla menopausa, con modificazioni ormonali, somatiche strutturali e neuroendocrine in continuo divenire: un mondo in cui ogni aspetto aveva dietro ancora mille sfaccettature da scoprire e approfondire.

con l'Università di Roma Tor Vergata; nel 2016 sono passato a dirigere la UOC di ginecologia ed ostetricia del Policlinico Casilino sempre in convenzione con l'Università di Tor Vergata.
Ho iniziato ad appassionarmi di ginecologia e ostetricia durante il corso di studi in Medicina e Chirurgia all'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Tra le tante specialità che venivano affrontate era sicuramente la più completa. Al suo interno, oltre al fascino del meccanismo della nascita e del parto, elementi di chirurgia, di endocrinologia, di oncologia, di semeiotica strumentale si combinavano insieme realizzando una disciplina che lasciava spazio a mille possibilità d'interesse, di approfondimento, di ricerca. Al centro dell'attenzione poi l'organismo femminile, una struttura biologica affascinante con modificazioni continue dalla pubertà all'adolescenza, alla vita fertile, alla gravidanza alla menopausa, con modificazioni ormonali, somatiche strutturali e neuroendocrine in continuo divenire: un mondo in cui ogni aspetto aveva dietro ancora mille sfaccettature da scoprire e approfondire. Ancora oggi a distanza di anni le ricerche sulla fisiologia e fisiopatologia dell'organismo femminile lasciano aperti spazi di ricerca e d'interesse clinico che avranno grande rilevanza nel futuro.

Professore, quella che è stata la Sua esperienza lavorativa era ciò a cui aspirava da specializzando? Cambierebbe qualcosa nel suo percorso?

Il percorso della specializzazione fatto all'Università Cattolica è stato molto importante. In quegli anni gli specializzandi non avevano borse di studio per cui lo spirito e la voglia di apprendimento di tutti i giovani era al massimo livello. Si rubavano con gli occhi le tecniche diagnostiche e chirurgiche, si viveva il più possibile in Ospedale per guadagnare la fiducia degli 'anziani' che piano piano ti svelavano i trucchi e le tecniche vitali. ▶

Intervista al Professor Herbert Valensise

Il vero messaggio che vorrei trasmettere è che non si deve smettere mai di studiare, di cercare di appassionarsi

Il sapere era concentrato in poche persone; la diffusione delle conoscenze basata sui congressi, sui libri, su contatti personali. Oggi per fortuna la diffusione del sapere attraverso la rete, attraverso la velocità della comunicazione rende la formazione dello specializzando più facile e a un livello più elevato. Tuttavia rimane importante che sia ieri che oggi alberghi nell'animo del giovane il sacro fuoco dell'apprendimento, la voglia di chiedersi sempre il perché di alcuni eventi di alcune risposte fisiopatologiche, di alcune impostazioni terapeutiche. Ora come allora è la voglia del singolo di apprendere che fa la differenza, più che la disponibilità degli strumenti di apprendimento.
Il vero messaggio che vorrei trasmettere agli specializzandi è che non si deve smettere mai di studiare, di cercare di appassionarsi. La formazione ricevuta è una base da cui partire ogni giorno per nuove avventure mentali, tecniche e pratiche quotidiane. Chi alla fine della specializzazione si ferma o pensa di essere arrivato è veramente perduto… non si va avanti!

C'è qualcosa nell'ambito della Sua professione che ritiene ancora di dover esplorare?

Sono attratto dalle possibilità di utilizzare i dati della fisiologia cardiovascolare materna per prevenire, trattare e migliorare la patologia ipertensiva della gravidanza e soprattutto il ritardo di crescita intrauterino. In questo campo assisteremo nei prossimi dieci anni ad una rivoluzione copernicana che ci fara' scoprire la "faccia nascosta della luna", migliorando l'outcome gestazionale delle nostre mamme e dei nostri neonati.

La gestione della paziente è innegabilmente cambiata negli ultimi tempi,e si avvale sempre di più di strumentazione avanzata sia in ambito diagnostico che terapeutico. Come ha vissuto Lei questa trasformazione?

Non dobbiamo mai rimanere indietro rispetto al progresso tecnologico. Chirurgia, oncologia, diagnostica strumentale fanno quotidianamente passi in avanti nella evoluzione tecnologica applicata. È obbligatorio avere la forza di seguire questa evoluzione e, se possibile, di indirizzarla noi attraverso le nostre ricerche applicate.

Spesso i neospecialisti si affacciano al mondo del lavoro con tanto entusiasmo, tuttavia pieni di incertezze sul futuro e di paure medico-legali. Cosa si sente di consigliare a questi giovani colleghi?

Il mio consiglio è di non avere paura di nulla. Se si lavora con attenzione, dedizione, applicazione delle linee guida non esiste nessun problema medico legale che possa dare preoccupazione. La capacità di spiegare il nostro obiettivo terapeutico e le modalità di come raggiungerlo, registrando nelle cartelle cliniche il percorso diagnostico terapeutico scelto è la chiave della tranquillità del nostro lavoro.
Il punto più importante da seguire nella propria vita professionale è il rispetto della persona che si ha di fronte. Rispetto per il suo essere debole nelle nostre mani, dipendente dalle nostre decisioni, dipendente dai nostri comportamenti.
La negligenza, la disattenzione volontaria, la mancanza di abnegazione nell'ascoltare la persona che si ha di fronte sono gli elementi che al contrario portano dritto al contenzioso medico legale e al rischio di condanne.
Sono certo che i neo specialisti saranno in grado di trovare la loro strada lineare nell'esercizio della professione che darà loro tante tantissime soddisfazioni e riempirà la loro vita! ●

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes

Gabriel J. Rendon, Lina Echeverri, Francisco Echeverri et al.

Gynecol Oncol. 2016 Nov;143(2):352-356.

*A cura del Dottor **Marco D'Indisonante***

OBIETTIVO

Il cancro della cervice uterina è il secondo tumore maligno ginecologico più comune nel mondo; circa 560.505 nuovi casi sono stati diagnosticati nel 2015 e quasi 284.923 decessi dovuti a cancro della cervice sono stati riportati in letteratura durante lo stesso anno. Il trattamento più comune per le donne con diagnosi di carcinoma cervicale "early stage" (stadio IA2-IB1) è l'isterectomia radicale con linfoadenectomia pelvica. Tale trattamento può essere eseguito per via addominale, vaginale, laparoscopica o robotica. Più di 1.200 isterectomie radicali laparoscopiche sono state riportate in letteratura. Nonostante l'isterectomia extrafasciale laparoscopica, eseguita in regime ambulatoriale, sia divenuta popolare grazie al largo consenso delle pazienti e dei chirurghi, vi è una limitata informazione riguardo la chirurgia laparoscopica ambulatoriale nell'ambito della ginecologia oncologica.

A nostra conoscenza, in letteratura, vi è un singolo studio retrospettivo che descrive 21 pazienti sottoposte a isterectomia radicale laparoscopica in regime di day-surgery, in un gruppo di 303 pazienti sottoposte a intervento laparoscopico ambulatoriale per neoplasie ginecologiche, senza un incremento del tasso di morbidità perioperatoria.

Scopo di questo studio è mettere in luce la fattibilità dell'isterectomia radicale laparoscopica ambulatoriale. Inoltre, ci proponiamo di confrontare gli esiti perioperatori della pazienti sottoposte a isterectomia radicale laparoscopica ambulatoriale rispetto a un gruppo di controllo formato da pazienti che non soddisfano i criteri per questo tipo di approccio, durante lo stesso arco di tempo. Definiremo, infine, i criteri per attuare un'isterectomia radicale laparoscopica in regime ambulatoriale.

MATERIALI E METODI

Sono stati revisionati i registri clinici di 76 pazienti sottoposte a isterectomia radicale laparoscopica presso l'Istituto di Oncologia-Clinica Las Americas fra Gennaio 2013 e Luglio 2015. Di queste, 31 pazienti sono state reclutate perché soddisfacevano i criteri di inclusione mentre le restanti 45 sono state prese come gruppo di controllo.

I criteri di inclusione sono stati suddivisi in: pre-operatori (firma del consenso informato, residenza a meno di 50 km dall'ospedale, avere un badante a casa, ECO 0, ASA 1, età <65 anni, BMI <35 kg/mq), intraoperatori (inter- ▶

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes

vento completato entro le 14.00, tempo chirurgico <180 min, perdite ematiche stimate <200 ml, preservazione del nervo ipogastrico almeno monolaterale, possibilità di eseguire il TAP-block degli anestesisti) e post-operatori (canalizzazione a 4 ore dall'intervento, visual plane scale score < 3 e desiderio di essere dimesse) [**Tabella 1**]. Le pazienti sono state considerate appartenenti al gruppo della laparo-isterectomia ambulatoriale se erano dimesse nella medesima giornata dell'intervento. Su tutte le pazienti è stata utilizzata la medesima tecnica chirurgica. Come primo passo, dopo l'accesso sovra-ombelicale e il posizionamento di 2 trocars laterali, visualizzato l'alto addome, si è proceduti ad aprire il cavo del Douglas. Come secondo passo, si è proceduto alla preparazione degli spazi para-vescicali (mediale e laterale) e pararettali, ponendo attenzione alla visualizzazione e all'isolamento del nervo ipogastrico. Successivamente si è preparato lo spazio vescico-uterino e si è provveduto alla coagulazione e sezione delle arterie uterine a livello dell'arteria iliaca interna (Isterectomia di tipo III sec. Piver e classe C2 secondo Querlieu-Morrow). Infine sono stati coagulati e sezionati gli infundiboli, i legamenti utero-sacrali, i legamenti larghi ed i parametri. Quindi si è proceduto alla colpotomia, assicurandoci di ottenere un margine di 2 cm della porzione più craniale della vagina.
In ultimo si è eseguita la linfadenectomia. Tutti i pazienti hanno eseguito una antibiotico-terapia di profilassi ed al termine è stato eseguito il TAP-block bilateralmente ("Transverse abdominis pale"), tecnica di analgesia usata per anestetizzare i nervi della parete addominale. In fase di dimissione alle pazienti veniva prescritta una terapia antidolorifica domiciliare con paracetamolo 1.000 mg ogni 8 h e ibuprofene 400 mg ogni 8 h. Tutte le pazienti gestite in regime ambulatoriale sono state contattate il primo e il secondo giorno post operatorio per assicurarsi del buon controllo del dolore e delle loro condizioni generali. ▶

Tabella 1 **Criteri di inclusione per isterectomia radicale laparoscopica in regime ambulatoriale**

Pre-operatori:

- Firma del consenso informato
- Residenza < 50 km dall'ospedale
- Avere un badante a casa
- ECOG 0
- ASA 1
- Età < 65 anni
- BMI < 35 kg/mq

Operatori:

- Intervento completato prima delle 14.00
- Durata dell'intervento < 180 min
- Perdita ematica stimata < 200 ml
- Salvaguardare il nervo ipogastrico su almeno un emilato della pelvi
- Disponibilità del TAP block

Post-operatori:

- Tollerare la nutrizione enterale a 4 ore dall'intervento
- Canalizzazione a feci a 4 ore dall'intervento
- Visual pain scale score < 3 prima della dimissione
- Desiderio di essere dimessa che prevale sopra ogni sopracitato criterio

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes

RISULTATI

Durante l'arco di tempo in analisi, sono state eseguite 99 isterectomie radicali presso l'IDC - Clinica Las Americas - a Medelin in Colombia, di cui 23 con approccio laparotomico mentre 76 con quello laparoscopico. Di queste ultime, 45 non sono state candidabili ad una gestione ambulatoriale per i seguenti motivi: 19 pazienti perché non volevano essere dimesse nella medesima giornata dell'intervento, 13 perché vivevano a più di 50 km dall'ospedale, 1 per età maggiore a 65 anni, 3 per BMI> 35 kg/mq, 3 per non aver eseguito una isterectomia radicale nerve-sparing (data la mancata visualizzazione dei nervi ipogastrici da parte del chirurgo) e 6 per aver cambiato idea rispetto all'assenso iniziale di essere dimesse nella stessa giornata operatoria. Quindi, un totale di 31 pazienti sono state sottoposte a isterectomia radicale laparoscopica con gestione ambulatoriale.

Le pazienti a regime ambulatoriale che hanno riportato uno stadio FIGO IB1 sono state 30 (96,8%) rispetto alle 42 (93,3%) delle pazienti con gestione di ricovero (p=0.106); il BMI mediano è stato, rispettivamente, di 24,4 kg/mq (range 19,1-34,2) contro 26,2 kg/mq (range 20,9-37,5) (p= 0,034). Gli istotipi nelle pazienti a gestione ambulatoriale sono stati: 19 adenocarcinoma (61,3%), 11 carcinoma squamosi (35,5%) e 1 carcinoma adenosquamoso (3,2%). Invece nelle pazienti ricoverate si sono riscontrati: 25 carcinomi squamosi (55,6%), 15 adenocarcinomi (33,3%) e altri istotipi in 5 pazienti (11,1%) (p= 0,046). Il tempo di intervento mediano è stato di 150 min (range 105-240) contro 170 min (range, 97-300) (p=0,023). La perdita ematica media stimata per intervento è stata di 50 ml delle pazienti a gestione ambulatoriale (range, 20-150) rispetto ai 120 ml (range, 20-1000) nella pazienti ricoverate (p= 0,001). Nessuna paziente ha necessitato di trasfusioni nel periodo intra e post-operatorio tra quelle del gruppo non ricoverato, invece 1 singola paziente ha richiesto 1 trasfusione di emazie concentrate nel corso dell'intervento, a seguito di una lesione della vena iliaca esterna, nel gruppo di ▶

Tabella 2 Caratteristiche demografiche e peri-operative delle pazienti

	Gruppo Ambulatoriale (n=31)	Gruppo Ricovero (n=45)	P value
Età media	42 (29-61)	45 (28-71)	0,106
Stadio del tumore IA2 IB1	 1 (3,2%) 30 (96,8%)	 3 (6,7%) 42 (93,3%)	0,641
Istologia del Tumore Squamoso Adenocarcinoma Altro	 11 (35,5%) 19 (61,3%) 1 (3,2%)	 25 (55,6%) 15 (33,3%) 5 (11,1%)	0,046
Perdita ematica stimata mediana (ml)	50 (20-150)	120 (20-1000)	0,001
Tempo d'intervento mediano (min)	150 (105-240)	170 (97-300)	
Conta mediana di linfonodi asportati	20 (8-38)	20,9 (9-45)	0,895
Trattamento adiuvante	5 (16,1%)	12 (26,6%)	0,3
Follow-up mediano	14,5 (1-29,5)	9,4 (1-30,4)	0,2
Tempo mediano di ricovero (min)	350 (255-420)		

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes

controllo. Non ci sono state ulteriori complicanze intraoperatorie riportate nei due gruppi. Tutte le pazienti hanno eseguito il "TAP-block"(Tranversus abdominis plane block).
Nelle pazienti a gestione ambulatoriale, tutte le quali si sono canalizzate spontaneamente, si erano alimentate prima della dimissione e sono state dimesse prima delle ore 19,00 con una mediana di ricovero di 350 min.
Invece nelle pazienti ricoverate dopo intervento chirurgico, la mediana di degenza è stata di 1 giorno (range 1-6) e 39 (87%) sono state dimesse in prima giornata post-operatoria.
Nel primo gruppo, 3 pazienti hanno presentato complicanze post operatorie e, di queste, 2 hanno necessitato di ricovero, entrambe in 5ª giornata post-operatoria (dolore addominale in fossa iliaca destra per stenosi ureterale destra e fistola uretero-vaginale); mentre nel gruppo delle pazienti ricoverate, sono state 3 le pazienti che hanno necessitato di un ulteriore ricovero (una fistola vescico-vaginale e 2 fistole uretero-vaginali).
Il numero mediano di linfonodi asportati è stato di 20 per entrambe i gruppi di studio. Tutte le pazienti hanno presentato margini vaginali negativi e mancata infiltrazione parametriale all'esame istologico.
Il tempo mediano di follow-up è stato di 14,5 mesi nelle pazienti non ricoverate rispetto ai 9,4 mesi del gruppo posto a confronto (p= 0,2).
Nella gestione ambulatoriale dell'isterectomia radicale laparoscopica, 5 pazienti (16,1%) sono state sottoposte a terapia adiuvante per positività dei linfonodi (1 paziente), invasione stromale profonda e LVSI positivi (2 pazienti) e dimensioni della neoplasia con invasione stromale (2 pazienti); mentre 12 pazienti (26,6%), fra le pazienti ricoverate dopo isterectomia, hanno ricevuto un trattamento adiuvante (p=0,3).
In corso di follow-up, nessuna recidiva è stata registrata nelle pazienti a gestione ambulatoriale rispetto alle 3 (6,6%) di quelle ricoverate.

CONCLUSIONI

A nostra conoscenza, questo rappresenta il primo studio comparativo pubblicato sulla gestione ambulatoriale dell'isterectomia radicale laparoscopica, che dimostra la fattibilità della procedura. I nostri risultati mostrano la mancanza di differenze fra le pazienti dimesse nella medesima giornata dell'intervento e quelle ricoverate.
Conosciamo le debolezze del nostro studio, come il ristretto numero di pazienti, la sua natura retrospettiva, gli interventi chirurgici eseguiti da 2 chirurghi e il fatto che gli stessi risultati potrebbero non essere raggiunti da un personale senza lo stesso livello di allenamento ed esperienza. Inoltre, riconosciamo che i criteri di ammissione al gruppo delle pazienti a gestione ambulatoriale non siano mai stati valutati da altri gruppi di studio, sebbene ogni centro dovrebbe stabilirne dei propri, e questi sono stati selezionati come linea guida. Inoltre non abbiamo valutato la funzionalità urinaria pre e post intervento, mediante delle prove urodinamiche. In conclusione il nostro studio dimostra che la gestione ambulatoriale dell'isterectomia radicale laparoscopica è praticabile in pazienti ben selezionate. Il nostro obiettivo è di valutare prospettivamente le pazienti sottoposte a questa procedura e catturare informazione per quanto concerne la qualità di vita. Siamo in attesa dei risultati del trial LACC, un trial clinico multicentrico randomizzato prospettico che compara l'isterectomia radicale mini-invasiva rispetto alla chirurgia open in pazienti con carcinoma della cervice early-stage. Questo studio apporterà ulteriori informazioni nella gestione chirurgica delle pazienti con questa tipologia di carcinoma.

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes

COMMENTO

Dottor **Stefano Uccella**
Polo Scienze Salute della Donna e del Bambino | Fondazione Policlinico Gemelli | Università Cattolica del Sacro Cuore | Roma

L'articolo scritto da Gabriel J Rendon presenta una serie di 76 pazienti operate in laparoscopia per carcinoma della cervice in stadio iniziale. 31 di queste pazienti sono state trattate con un approccio *Outpatient* e confrontate con 45 donne colpite dalla stessa patologia ma gestite con ricovero ordinario. Gli autori concludono che le procedure con *same-day discharge* in questo contesto sono fattibili e sicure, in quanto il tasso di complicanze e di re-ricoveri è risultato simile tra i due gruppi.

L'approccio *Outpatient* consiste nella dimissione della paziente la sera dello stesso giorno della chirurgia (quello che noi spesso chiamiamo comunemente "ricovero in Day Hospital"). Sebbene in Italia non siamo abituati a gestire pazienti con patologie complesse in regime *Outpatient*, questo approccio è stato ampiamente descritto in Letteratura per procedure quali l'isterectomia, con risultati soddisfacenti in termini di fattibilità, accettazione da parte della paziente e sicurezza.

L'aspetto innovativo del presente articolo è costituito dal fatto che le 76 pazienti arruolate nel periodo tra gennaio 2013 e luglio 2015 sono state sottoposte in tutti i casi a isterectomia radicale con tecnica *nerve-sparing* (tipo C1 secondo la classificazione di Querleu e Morrow) + linfadenectomia pelvica sistematica bilaterale per tumori in stadio IA2-IB1. È interessante notare come la mediana di linfonodi asportati sia stata di 20 per paziente e che il tempo operatorio sia risultato di 150 minuti nel gruppo *outpatient* versus 170 minuti nel gruppo sottoposto a trattamento con ricovero ordinario.

Ovviamente, l'approccio *outpatient* è stato proposto solo in presenza di chiari e stringenti criteri di selezione.

Nel caso in cui tutti i criteri fossero stati rispettati, le pazienti sono state gestite con approccio *outpatient* e pertanto sono state dimesse entro le 19 del giorno della chirurgia. La fattibilità della *same-day* discharge in questo contesto, si basa sul fatto che un ricovero standard che duri qualche giorno non è comunque in grado di prevenire o per lo meno identificare in modo più precoce ed efficace le possibili complicanze della chirurgia radicale per tumore della portio. Oltre naturalmente all'utilizzo della *minimally-invasive surgery*, uno dei punti chiave della dimissione in giornata 0 appare l'utilizzo del TAP-block, una tecnica anestesiologica relativamente semplice, che consiste nell'iniettare anestetico locale sotto guida ecografica a livello della fascia del muscolo trasverso dell'addome. Questa procedura riduce sensibilmente il dolore post-operatorio, come testimoniato dagli ottimi valori della VAS scale alla dimissione, riportati nell'articolo.

Gli autori dello studio riconoscono in modo onesto le limitazioni della loro analisi, incluso il basso numero di pazienti arruolate, la natura retrospettiva dell'analisi ed il coinvolgimento di solo due chirurghi esperti (aspetti che riducono la generalizzabilità dei risultati). Vengono inoltre riportate con estrema precisione tutte le complicanze che hanno portato a re-ricovero: la mag-

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Outpatient laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A feasibility study and analysis of perioperative outcomes

gior parte di tali eventi avversi era costituita da fistole urinarie (6,5% nell'intera popolazione, percentuale sicuramente elevata per un gruppo di pazienti con tumori IA2-IB1). Ritengo tuttavia che l'assenza di una precisa descrizione (e soprattutto del timing) delle complicanze post-operatorie che non hanno determinato re-ricovero rappresenti un'ulteriore importante limitazione del lavoro, in quanto non ci è dato sapere se qualcuna di esse si è verificata a ridosso della chirurgia e se un ricovero più lungo avrebbe fornito la possibilità di prevenire tale evento.

In conclusione, il lavoro in oggetto rappresenta uno spunto decisamente interessante per valutare i benefici (psicologici ed economici) dell'introduzione di un approccio *outpatient* su larga scala nella gestione delle pazienti oncologiche. Penso sia estremamente utile discutere questo aspetto e portare dati che testimonino la fattibilità e sicurezza di questo tipo di gestione. L'applicazione di essa su vasta scala in Italia non può prescindere da un cambiamento profondo a livello culturale nella mentalità dei medici ma soprattutto delle pazienti, le quali spesso interpretano una dimissione molto precoce come una scarsa cura nei loro confronti da parte della struttura ospedaliera.

È in ogni caso da lodare il lavoro degli autori in quanto articoli come questo stimolano chi esegue interventi oncologici radicali ad abbandonare tutte quelle procedure (come ad esempio la cateterizzazione a permanenza per molti giorni o l'utilizzo di drenaggi senza indicazione) che sono basate solo sull'abitudine o sulla tradizione e non sull'evidenza scientifica, e che ritardano di molto in modo immotivato la dimissione di una paziente oncologica. ●

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers

Lauren Johnson, M.D., M.S.C.E., Mary D. Sammel, Sc.D., c Susan Domchek, et all.

Fertility and Sterility® Vol. 107, No. 5, May 2017

*A cura della Dottoressa **Federica Bernardini***

Le mutazioni dei geni BRCA1 e 2 sono associate ad un aumento del rischio di cancro al seno e ovarico nelle donne in età riproduttiva. Il rischio delle donne con mutazioni dei geni BRCA di sviluppare cancro al seno e ovarico è rispettivamente pari al 65% e al 39% nel corso della vita. Alcuni autori hanno ipotizzato che le donne BRCA-mutate possono essere anche a rischio d'infertilità. Un piccolo studio condotto su pazienti con cancro al seno, sottoposte a stimolazione ovarica per la preservazione della fertilità, ha mostrato che le portatrici della mutazione BRCA presentavano una risposta inferiore alla stimolazione ovarica rispetto alle donne BRCA negative. Lo stesso studio ha, inoltre, mostrato che l'espressione del gene BRCA1 negli oociti umani si riduce con l'età. La menopausa spontanea può insorgere più precocemente nelle donne portatrici della mutazione BRCA, suggerendo una più rapida deplezione del patrimonio follicolare. Considerando la parità, alcuni studi dimostrano che le donne BRCA-mutate presentano una parità media più bassa rispetto alle donne BRCA-negative. L'esame istopatologico delle ovaie delle donne BRCA-mutate, sottoposte a ovariectomia profilattica, evidenzia un numero inferiore di follicoli ovarici rispetto alle donne BRCA-negative, sottoposte allo stesso intervento per altra causa. Se le mutazioni del gene BRCA fossero realmente implicate con una diminuzione della riserva ovarica o con una riduzione della fertilità, questo potrebbe avere delle importanti implicazioni per le donne portatrici e potrebbe aiutare nel delucidare i meccanismi genetici implicati nell'invecchiamento ovarico. Per questo motivo l'obiettivo dello studio è quello di comparare i livelli di AMH nelle donne ad alto rischio per cancro ereditario al seno ed ovarico con donne sane a basso rischio. L'ipotesi che viene posta è che i valori di AMH siano significativamente più bassi nelle donne BRCA-mutate rispetto ai controlli a basso rischio.

MATERIALI E METODI

L'institutional Review Board dell'Università della Pennsylvania ha approvato questo studio prospettico di coorte. Per valutare l'eleggibilità allo studio, è stato somministrato un questionario online; donne di età compresa tra 18 e i 45 anni, con alto rischio di cancro ereditario al seno e all'ovaio, che avevano già eseguito un test per valutare la mutazione ▶

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers

del gene BRCA sono state incluse nel gruppo dei casi; donne sane, di età compresa tra 18 e i 45 anni, con basso rischio di cancro ereditario al seno e all'ovaio, che non avevano mai eseguito un test per valutare la mutazione del gene BRCA sono state incluse nel gruppo dei controlli. Sono state considerate a basso rischio le donne che presentavano una probabilità <5-10% di avere una predisposizione ereditaria al cancro al seno e all'ovaio e che non rispondevano ai criteri di screening in base alle linee guida dell'America Congress of Obstetricians and Gynecologists. I criteri di esclusione allo studio sono stati: precedente isterectomia, precedente ovariectomia monolaterale o bilaterale, precedente trattamento chemioterapico o irradiazione pelvica, gravidanza in atto o entro un mese dall'allattamento, sindrome dell'ovaio policistico, o storia di condizioni associate a POF (premature ovarian failure). Le donne con diagnosi di cancro, per il quale non erano ancora state sottoposte a trattamento sistemico sono state incluse nello studio. Le donne eleggibili hanno compilato un dettagliato questionario che includeva informazioni sulla storia clinica, sulla storia riproduttiva, l'uso di contraccettivi, storia d'infertilità e precedenti trattamenti per infertilità. Le donne portatrici delle mutazioni BRCA sono state invitate a specificare la loro mutazione. Le partecipanti sono state arruolate da febbraio 2014 a febbraio 2016 ed hanno ricevuto un collection kit con un collegamento ad un video didattico. Alle donne selezionate è stato chiesto di raccogliere una goccia di sangue secco (DBS) nei giorni di ciclo 1-5 e registrare il primo giorno del loro ultimo ciclo mestruale, la data di raccolta e l'uso recente di anticoncezionali. Il campione di DBS è stato analizzato dall'Anish Labs (Webster, Texas) attraverso l'uso del picoAMH ELISA per valutare il livello di AMH nel sangue. Un sottogruppo di partecipanti ha eseguito anche un dosaggio sierico dei livelli di AMH con l'uso dell'ELISA kits cosicché i risultati del DBS fossero convalidati. È stato pianificato di includere 213 donne. Il valore medio per l'AMH su DBS riportato da McDade et al. era di 1,96 ng/ml (SD1,79 ng/mL) per l'intera coorte e 1,29 ng / mL (SD1,20 ng/ml) per le donne con infertilità, rilevando una differenza di 0,67 in AMH (P=0.05). Dopo l'avvio del reclutamento, il progetto di studio è stato modificato per includere una popolazione sana di controllo a basso rischio. Quindi, le partecipanti sono state suddivise in quattro gruppi: donne BRCA1-mutate, BRCA2-mutate, BRCA-negative e gruppo di controllo di donne a basso rischio. Sono state escluse le donne con mutazioni di indeterminato significato e quelle con mutazioni sia di BRCA1 che di BRCA 2. Le variabili continue sono state analizzate mediante test Student t o Wilcoxon rank sum test, mentre per i dati categorici sono stati utilizzati il Pearson chi-square e il Fisher exact test. Un modello di regressione lineare multivariabile è stato messo a punto per il controllo dei dati per tutte le variabili di interesse, compreso l'età, utilizzo di contraccettivi ormonali, regolarità mestruale, razza afro-americana, storia di cancro, fumo, la fase del ciclo mestruale durante la raccolta campioni e i giorni intercorsi tra la raccolta del prelievo e l'esecuzione dell'esame. Nel corso dell'analisi dei dati è stato creato un sottogruppo per le donne con mestruazioni regolari ed età <40 anni per limitare l'effetto di PCOS non diagnosticato e perché si è osservato che l'effetto delle mutazioni BRCA sulla fertilità si verifica solo tra le donne in tarda età riproduttiva. Ulteriori analisi di sottogruppo sono state eseguite per le donne senza storia di infertilità, per le donne la cui mutazione BRCA è stata verificata e per le donne il cui indice di massa corporea (BMI) era disponibile. ▶

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

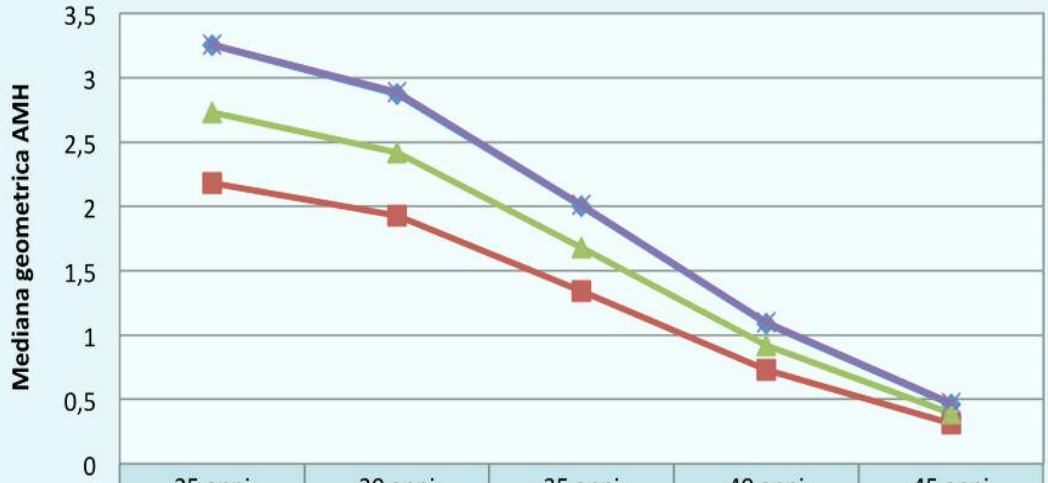
Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers

RISULTATI

Le donne che hanno completato il questionario sono state 490; 284 erano idonee a completare la DBS, 274 hanno accettato di completare il DBS, e 198 hanno inviato il DBS. Sono stati esclusi tre campioni: un soggetto aveva una variante di significato indeterminato e due soggetti hanno avuto mutazioni in entrambi geni. In 195 soggetti inclusi, 55 erano BRCA1 positivi, 50 erano BRCA2 positivi, 26 erano BRCA negativi e 64 pazienti erano controlli a basso rischio. L'età media della coorte era di 31,5 anni (range 19-45 anni). Le donne BRCA negative erano, in media, tre anni più grandi delle donne appartenenti agli altri gruppi. Non c'era alcuna differenza tra l'etnia, la storia personale di fumo, l'uso di contraccettivi ormonali o la regolarità mestruale tra i gruppi. Nove soggetti hanno riportato una storia di cancro (4,6%) e tutti i soggetti arruolati rispondevano ai criteri d'inclusione. La maggioranza delle donne erano nullipare. Le donne BRCA1 e 2 mutate rispetto ai controlli presentavano un più alto tasso di infertilità (definita come 12 mesi di rapporti mirati e non protetti senza concepimento). Tre soggetti, una portatrice BRCA1 e due portatrici BRCA2, erano state sottoposte a IVF; di queste, una portatrice BRCA2 ha utilizzato la diagnosi genetica preimpianto. I valori di AMH sono risultati associati negativamente all'età (P <0.001). Dopo l'aggiustamento per l'età, i livelli di AMH sono risultati inferiori nelle donne che riferivano l'uso di contraccettivi ormonali (P=0.04) e di razza afro-americana (P=0.04) e maggiori nelle donne con mestruazioni ir- ▶

Tabella

Stima della mediana geometrica dei valori di AMH (ng/mL) per ciascun gruppo BRCA a età preselezionata dopo correzione per le variabili confondenti



	25 anni	30 anni	35 anni	40 anni	45 anni
BRCA1	3,25	2,87	2	1,09	0,46
BRCA2	2,18	1,93	1,34	0,73	0,31
BRCA-	2,73	2,42	1,68	0,92	0,39
Controlli	3,26	2,89	2,01	1,1	0,47

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers

regolari (P =0.02). Il tempo di raccolta del campione non ha influenzato i livelli di AMH (P =0.85), né il fumo (P=0. 61), il BMI (P=0.35), la storia di cancro (P=0.26) e la fase di raccolta del campione (P=0.22). I modelli adattati all'età hanno mostrato livelli inferiori di AMH nelle portatrici BRCA2 rispetto alle donne a basso rischio (P=0.067). Quando l'analisi è stata limitata alle donne di età inferiore a 40 anni con mestruazioni regolari, i livelli di AMH continuavano ad essere inferiori del 33% nelle BRCA2-mutate rispetto alle donne a basso rischio (P=0.037). È interessante notare che in questo sottogruppo le donne BRCA-negative avevano livelli di AMH significativamente inferiori rispetto alle donne di controllo (P=0.031). Le donne BRCA1-mutate avevano livelli AMH simili alle donne di controllo a basso rischio. In 21 donne, i valori di AMH sono stati ottenuti sia mediante il DBS che mediante il dosaggio sierico. Confrontando i valori di AMH del siero e del sangue, i risultati sono risultati fortemente correlati (rho=0,79; P<0.0001).

DISCUSSIONE

Abbiamo osservato che i livelli di AMH erano significativamente più bassi nelle donne BRCA2-mutate rispetto alle donne a basso rischio del gruppo di controllo. Le BRCA2-mutate avevano anche una probabilità da 3 a 5 volte maggiore di avere basso AMH rispetto alle donne di controllo. Inoltre, bassi livelli AMH sono stati osservati in tutte le BRCA2-mutate durante tutta l'età riproduttiva, tale dato confuta l'ipotesi attuale secondo la quale 'impatto riproduttivo delle mutazioni BRCA2 si verifica solo tra le donne in tarda età riproduttiva. Non abbiamo osservato differenze nei valori di AMH tra le BRCA1-mutate rispetto alle donne di controllo. Ci sono diverse spiegazioni possibili sul perché abbiamo osservato valori inferiori AMH nei vettori BRCA2 rispetto ad altri studi. In primo luogo, abbiamo incluso più donne BRCA2-mutate rispetto agli studi precedenti, inoltre, abbiamo controllato e analizzato i dati considerando diverse importanti variabili, tra cui l'età, l'uso di contraccettivi ormonali, la razza e l'irregolarità mestruale. Un recente studio di Day et al. ha esaminato i geni associati all'età della menopausa spontanea ed ha mostrato una stretta associazione con i geni BRCA. L'età precoce alla menopausa naturale era fortemente correlata con quattro varianti BRCA1 comuni; tuttavia, tutti e quattro sono considerati "non clinicamente importanti" per il rischio di cancro ereditario della mammella e di cancro ovarico. Inoltre, gli autori hanno identificato 15 molecole che coinvolgono vari meccanismi di riparazione del DNA. È possibile che i livelli inferiori di AMH che abbiamo osservato nelle BRCA2-mutate si sono verificati a causa di varianti di altri geni di riparazione del DNA associati al pathway di BRCA2. È interessante notare che abbiamo osservato livelli inferiori di AMH nelle donne BRCA-negative in alcuni modelli, che erano inaspettati. Una spiegazione possibile per questa constatazione può essere estrapolata dalla letteratura del cancro al seno. Alcuni autori hanno dimostrato che le donne provenienti da famiglie BRCA1/2 positive, che risultavano negative per una mutazione del gene BRCA, sviluppavano il cancro al seno ad un tasso superiore rispetto a quello previsto. È stato ipotizzato che esistono fattori genetici ereditati in queste famiglie che aumentano il rischio di cancro al seno anche in assenza di una mutazione BRCA. È ragionevole che lo stesso possa essere vero per la riserva ovarica. Le donne BRCA-negative possono avere più probabilità di ereditare fattori genetici che predispongono all'esaurimento precoce del pool follicolare anche in assenza di una mutazione del gene BRCA. Per limitare i fattori confondenti, non abbiamo incluso le donne ▶

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers

che erano state trattate con la chemiote. È importante notare che, sebbene abbiamo osservato valori di AMH significativamente inferiori nelle portatrici di BRCA2, le differenze osservate tra i gruppi sono piccole.

CONCLUSIONI

In conclusione, le donne BRCA2-mutate hanno livelli di AMH significativamente più bassi rispetto a donne sane a basso rischio. Si è osservato che anche le donne BRCA-negative hanno livelli di AMH più bassi in alcuni, i modelli. Le donne BRCA1-mutate hanno livelli AMH simili a quelli a basso rischio. Questi risultati possono suggerire che il percorso di riparazione del DNA BRCA2-mediato sia coinvolto nella regolazione del pool follicolare. Ulteriori studi sono necessari per convalidare questi risultati e chiarire il sottostante meccanismo cellulare.

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers

COMMENTO

Dottor **Andrea Borini**
Baby-Family and Fertility Center | Tecnobios Procreazione Bologna

Nell'articolo "Antimüllerian Hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers" gli autori L. Johnson et al. comparano i livelli di AMH presenti nel plasma di donne, che per motivi di ereditarietà, sono ad alto rischio di tumore della mammella e dell'ovaio con quelli di donne non a rischio.

Lo studio è un prospettico randomizzato; quattro i gruppi considerati:

1) donne portatrici di mutazione BRCA1;
2) donne portatrici di mutazione BRCA2;
3) donne non portatrici di mutazione BRCA;
4) donne a basso rischio di tumore della mammella e dell'ovaio (gruppo di controllo).

Lo studio prevedeva un reclutamento di 213 soggetti per poter avere una potenza dell'80%, sufficiente a trovare uno 0.67 di differenza di AMH (p=.05) tra i gruppi. Gli autori, poi, hanno deciso di aumentare di un 25% il numero dei partecipanti per meglio sopperire al possibile dropout dei pazienti dopo l'inizio della parte clinica.

L'idea di questo studio nasce dal fatto che BRCA mantiene i telomeri e che qualche autore ha ipotizzato che l'accorciamento dei telomeri sia associato all'invecchiamento ovarico e quindi ad una diminuita capacità riproduttiva.

Questo lo si è visto su topi con una mutazione del BCRA1: dopo stimolazione ovarica producono un numero inferiore di ovociti rispetto a topi controllo senza mutazione, inoltre gli ovociti ottenuti avevano una riduzione patologica del volume, ed una alterazione nella formazione del fuso mitotico.

Nei topi con mutazione BRCA2 invece, si è riscontrato un aumento delle malformazioni del nucleo della cellula uovo e una diminuzione in numero delle cellule germinali.

In più, da analisi isto-patologiche su ovaia di donne con mutazioni BRCA, si è trovato un numero più basso di follicoli rispetto a ciò che si è trovato in ovaia di donne che erano state sottoposte ad ovariectomia per altri motivi.

In questo studio gli autori hanno osservato:

1) un AMH diminuito in donne con mutazione BRCA2 rispetto alle donne del gruppo "a basso rischio";
2) un AMH diminuito in donne BRCA negative, ma solo quando sono state prese in considerazione donne con mestruazioni regolari;
3) un AMH non differente tra donne con BRCA1 mutato e donne del gruppo di controllo.

Il lavoro purtroppo presenta diversi punti critici:

1) vi è una numerosità bassa. Infatti il dropout è stato più alto del previsto ed alla fine i numeri previsti per i gruppi di studio non sono stati raggiunti. Rispetto ai 213 casi, necessari per raggiungere la potenza necessaria per paragonare i gruppi di studio, solamente 195 donne hanno partecipato alla fase finale dello studio;

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Antimüllerian hormone levels are lower in BRCA2 mutation carriers

2) sono presenti alcune possibili biases durante la selezione delle donne partecipanti; ad esempio non è stato preso in considerazione il BMI di tutte le pazienti;
3) la differenza statistica tra i gruppi, risultanti differenti, è molto bassa;
4) gli autori stessi nelle conclusioni finali raccomandano ulteriori lavori clinici prospettici e randomizzati per confermare questo loro risultato.

Il lavoro in parte conferma una diretta correlazione tra mutazioni del BRCA e diminuzione della funzione ovarica. L'idea merita particolare attenzione e sono auspicabili ulteriori studi capaci di confermare il risultato ottenuto. L'importanza di tutto ciò è facile da comprendere: se fosse confermata questa correlazione, sarebbe auspicabile ricercare nelle ragazze in età post-menarcale un'eventuale presenza delle mutazioni BRCA per suggerire una raccolta di ovociti e la loro conservazione. Nel caso una menopausa precoce dovesse intervenire prima di una gravidanza spontanea queste donne avrebbero a disposizione ovociti congelati per tentare di diventare mamme.

In conclusione, il lavoro non meriterebbe la pubblicazione su Fertility Sterility per lo scarso valore statistico.

Penso invece, che possa essere di aiuto per disegnare nuovi lavori che riescano a dimostrare dal punto di vista statistico l'associazione dei markers con la potenziale ridotta riserva ovarica negli anni. ●

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer

M.S. Anglesio, N. Papadopoulos, A Ayahn et al.

New England Journal of Medicine
May 2017

A cura della Dottoressa ***Francesca Stollagli***

L'endometriosi è una patologia relativamente comune che interessa circa il 10% della popolazione femminile in età fertile. Le lesioni endometriosiche sono rappresentate da impianti ectopici di tessuto endometriale, apparentemente funzionale, al di fuori della cavità uterina e in particolar modo distributi a livello del peritoneo addomino-pelvico e a carico degli organi viscerali. Sono descritte tre varianti: endometriosi peritoneale superficiale, endometriosi ovarica e endometriosi profonda infiltrante, quest'ultima risulta essere meno responsiva alla terapia farmacologica standard, basata su progestinici e analoghi del GnRH ed è più spesso candidata alla chirurgia.
Nonostante dal punto di vista clinico e istopatologico venga considerata una patologia benigna, a carattere infiammatorio, può presentare caratteristiche comuni alle lesioni maligne come l'invasione locale e la resistenza alla apoptosi.
A oggi la patogenesi risulta ancora molto discussa.
Ci sono alcuni studi che hanno identificato markers genetici potenzialmente relati a un aumentato rischio di sviluppare endometriosi. La maggior parte di essi tuttavia ha incentrato l'attenzione sulle mutazioni responsabili della trasformazione endometriosi-cancro, essendo considerata l'endometriosi, soprattutto nella variante ovarica, un diretto precursore del carcinoma ovarico endometrioide e a cellule chiare. Solo pochi invece sono stati condotti incentrando l'attenzione su sequenze geniche correlate alle lesioni benigne di endometriosi ovarica: uno studio ha identificato la mutazione di KRAS (p.G12C) in una lesione e un altro la mutazione di PTEN (7 su 34 pazienti.) Gli studi immuonoistochimici inoltre hanno dimostrato parziale o totale perdita di ARID1A (mutazione con perdita di funzione) nelle lesioni endometriosiche ovariche e non ovariche senza cancro.
Tutti i suddetti studi tuttavia sono stati inficiati dall'utilizzo di metodi genomici a bassa risoluzione, dalla mancata distinzione delle cellule stromali da quelle epiteliali e dalla mancata convalida ortogonale. Cosi, hanno lasciato risposte ambigue alla domanda fondamentale: le lesioni endometriosiche benigne possono portare mutazioni somatiche negli oncogeni al di fuori del processo di trasformazione endometriosi-cancro?
E se così fosse, quale sarebbe il loro ruolo nella patogenesi di queste lesioni?
In questo studio è stato eseguito il sequenzia- ▶

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer

mento degli esomeri e il sequenziamento degli ampliconi mirati e sono stati usati due metodi genomici digitali per determinare se lesioni di endometriosi profonda, benigne, ma invasive e infiltranti, portano mutazioni somatiche, incluse quelle spesso riscontrate nei tumori umani.

METODI

I campioni di tessuto sono stati ottenuti da tre coorti indipendenti di pazienti con endometriosi profonda infiltrante, provenienti da diversi centri di ricerca e tutti approvati dai corrispettivi comitati istituzionali.
Tutti i tessuti erano stati fissati in formalina e inclusi in paraffina o, fissati molecolari (Sakura Finetek) e inclusi in paraffina. I criteri di inclusione sono stati le endometriosi profonde infiltranti confermate da patologi (lesioni con una profondità> 5 mm, come nell'intestino o nella parete peritoneale) contenenti sia componenti epiteliali che stromali, l'assenza di cancro o displasia e una dimensione sufficiente per il carotaggio tissutale, la macrodissezione o la microdissezione laser.
Le metodiche utilizzate sono state il sequenziamento genico, di un intero esomero o di geni target, e la ddPCR (droplet digital PCR).

RISULTATI

Sono state studiate lesioni di endometriosi profonde infiltranti di 39 donne con un'età media di 37 anni.
Le analisi genetiche molecolari indipendenti sono state condotte in parallelo e hanno incluso, in un insieme di lesioni, il sequenziamento di un intero esomero con convalida delle mutazioni driver mediante Safe-SeqS e analisi immunoistochimiche, il sequenziamento basato su pannelli target quadruplicati confermati da un test digitale di ddPCR in un secondo insieme di lesioni e, la sola analisi ddPCR in una terza serie di lesioni.

Analisi dell'esomero nelle lesioni endometriotiche

Il sequenziamento intero dell'esomero è stato eseguito su campioni provenienti da 24 pazienti con l'utilizzo di DNA isolato dai tessuti endometriosici e dal tessuto normale. Abbiamo identificato 80 mutazioni somatiche, tra cui 61 mutazioni missense e 5 nonsense, 5 mutazioni di inserzione-delezione (indels) che creavano frameshifts, 7 indels in-frame e 2 mutazioni nei siti di splice canonici. Il numero di mutazioni per lesione varia ampiamente (da 0 a 17), con una media di 3,3 mutazioni per lesione. Cinque lesioni non avevano mutazioni rilevabili. La frequenza dell'allele mutante delle mutazioni somatiche era generalmente bassa (<20%), suggerendo che solo un sottogruppo di cellule contenesse mutazioni. Cinque lesioni erano portatrici di mutazioni somatiche nei geni associati al cancro. Due lesioni a mutazioni frameshift inattivanti nel gene oncosoppressore ARID1A e mutazioni hotspot attivanti in PIK3CA (c.3127A→G; p.M1043V), KRAS (C.35G→T; p.G12V) e PPP2R1A (c.767C→T; p.S256F) sono stati trovati in una lesione. Le restanti mutazioni erano in geni che non sono considerati responsabili del processo di cancerogenesi.
Le frequenze dell'allele mutante delle alterazioni che sono state identificate nei geni implicati nella cancerogenesi come *ARID1A, PIK3CA, KRAS* e *PPP2R1* variano dal 6% al 17% e non differiscono significativamente da quelli dei geni non cancerogenici. L'analisi degli esomeri è stata utilizzata anche per stimare il numero di copie del DNA, tuttavia, un piccolo incremento del numero di copie è stato rilevato solo in una paziente.
Un metodo genomico digitale ortogonale, Safe-SeqS ha confermato l'esistenza delle mutazioni somatiche e ha confermato le frequenze degli alleli mutanti dell'analisi degli esomeri originale.
La mutazione *KRAS* è stata ulteriormente ca- ▶

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer

ratterizzata dalla microdissezione di lesioni endometriotiche che hanno separato la componente epiteliale da quella stromale. Qui la mutazione era presente nell'epitelio, ma non nello stroma dell'endometrio, un risultato coerente con la frazione allelica bassa quando entrambi i compartimenti sono stati analizzati insieme. La perdita di immunoreattività di ARID1A serviva come surrogato per una mutazione inattivante in una paziente: l'immunoreattività ARID1A non era rilevabile in un sottoinsieme delle cellule epiteliali ma era presente nelle cellule stromali. Inoltre, la mutazione *PPP2R1A* in una paziente è stata riconosciuta nello scomparto epiteliale mediante il dosaggio ddPCR, tuttavia, non siamo riusciti a recuperare un campione di stroma puro dalla rimanente lesione.

Analizzatore di sequenze delle lesioni endometriotiche profonde

In un insieme indipendente di esperimenti, sono stati analizzati i campioni di tessuti da tre pazienti utilizzando due pannelli mirati con sovrapposizione delle regioni hotspot di cinque geni (*NRAS, BRAF, FGFFR2, HRAS* e *KRAS*) e la sequenza codificante completa di sei geni (*PIK3CA, PTEN, TP53, CDKN2A, CTNNB1* e *FBXW7*). Le due componenti, epiteliale e stromale, delle lesioni endometriotiche sono state isolate mediante microdissezione laser e le mutazioni sono state considerate da confermare se fossero presenti in quattro set di pannelli per ciascun campione di endometriosi e assenti nel DNA germinale. Tra i tre pazienti, due erano portatrici di mutazioni attivanti in *KRAS*, tuttavia, nessuna altra alterazione somatica superava il nostro filtro (cioè erano presenti in tutte e quattro i set). Le varianti *KRAS* sono state convalidate ortogonalmente da un test di ddPCR.

Varianti ricorrenti di KRAS G12 in endometriosi profonda infiltrante

Dato che le alterazioni di *KRAS* sono state rilevate nelle due coorti precedenti (3 su 27 pazienti) abbiamo analizzato le lesioni di endometriosi profonda infiltrante in altre 12 pazienti usando test di ddPCR per cinque varianti del codone 12 di *KRAS*: C.35G→A [p.G12D], c.35G→T [p.G12V], c.35G→C [p.G12A], c.34G→C [p.G12R] e C.34G→T [p.G12C]). Le analisi ddPCR sono state inizialmente eseguite in campioni macrodissecati e le lesioni che hanno mostrato positività sono state quindi microdisseccate con laser, con separazioni dello stroma dall'epitelio ove possibile. Abbiamo rilevato mutazioni *KRAS* in 3 dei 12 pazienti (25%). Per una paziente tre lesioni di endometriosi profonda distinte mostravano la stessa mutazione KRAS c.35G→A nell'epitelio ghiandolare, tuttavia, non siamo stati in grado di rilevare la mutazione nello stroma o nel normale epitelio endometriale della stessa paziente.

DISCUSSIONE

Nonostante l'elevata prevalenza dell'endometriosi e il suo effetto sulla qualità della vita delle donne, sono poco conosciuti i processi biologici che la determinano.

In questo studio sono stati utilizzati sistemi genomici digitali altamente sensibili combinando metodiche di sequenziamento di nuova generazione e di convalida ed è emerso che la maggior parte delle lesioni di endometriosi profonda benigne ospitavano mutazioni somatiche, incluse le mutazioni nei geni noti del cancro *ARID1A, PIK3CA, KRAS* e *PPP2R1A*.

La presenza di queste mutazioni nelle pazienti affette da endometriosi profonda deve essere considerata con prudenza perché i metodi di sequenziamento e il fissaggio del materiale in formalina sono ancora in fase di sviluppo. Se si desidera applicare un'analisi genomica o epigenomica più completa, dovrebbero essere scoperte ulteriori mutazioni del gene driver. ▶

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer

Tuttavia, i geni driver che abbiamo osservato essere alterati sono frequentemente mutati nelle neoplasie ovariche correlate all'endometriosi e nelle lesioni endometriotiche di pazienti affette da neoplasie ovariche con endometriosi. Tuttavia, è fondamentale notare che l'endometriosi è generalmente considerata una condizione infiammatoria non maligna. La scoperta di mutazioni associate al cancro nelle lesioni endometriotiche senza il cancro concorrente e, in particolare, nelle lesioni profonde non ovariche che raramente (se mai) trasformano in cancro è stato sorprendente. Queste mutazioni possono essere una caratteristica intrinseca di endometriosi profonda infiltrante e sollevare interessanti domande sulla patobiologia dell'endometriosi.

In passato, studi che hanno esaminato neoplasie ovariche con endometriosi concorrenti hanno suggerito che le mutazioni del gene driver condivise da entrambe le lesioni erano le mutazioni responsabili della progressione dell'endometriosi al cancro. Tuttavia, data una stima di trasformazione maligna per l'endometriosi vicino all'1%, i risultati emersi da questo studio suggeriscono che la presenza di mutazioni del gene driver da solo non è sufficiente a guidare la trasformazione dell'endometriosi né indica la probabile progressione al cancro. Almeno uno studio di un modello di endometriosi sui topi ha già fornito prove che le mutazioni attivanti *Kras* possono sostenere l'endometriosi ma non sono sufficienti per la trasformazione maligna. I nostri dati sono d'accordo anche con studi di altri sistemi di organi che hanno mostrato mutazioni associate al cancro nelle lesioni benigne e nei tessuti normali. Oltre a ciò, poiché solo una minoranza delle nostre pazienti era portatrice di mutazioni del gene driver, lo studio in corso potrebbe suggerire che le mutazioni del gene driver non siano necessarie per lo sviluppo dell'endometriosi profonda. Forse più importante, i nostri risultati sfidano la ricerca passata, in cui l'endometriosi è stata tipicamente studiata in combinazione con i tumori ovarici connessi con endometriosi e in cui sono stati utilizzati approcci single-gene. Questi tipi di studi non sono sufficienti per affrontare il rischio di trasformazione endometriosi-cancro. La probabilità che 5 mutazioni delle 80 trovate in un pool di 125 geni driver è stata calcolata essere $P = 0.001$ (test binomiale), il che suggerisce che queste mutazioni erano estremamente improbabili per essere sollevate solo per caso. Poiché le mutazioni del carcinoma del cancro erano presenti solo nell'epitelio, ma non lo stroma della stessa lesione dell'endometriosi, si può supporre che le mutazioni osservate forniscano un certo vantaggio selettivo alle cellule epiteliali endometriotiche. Questa apparente pressione selettiva nel comparto epiteliale potrebbe provocare l'emergere di distinte popolazioni clonali all'interno della stessa lesione. Ancora una volta, non tutte le lesioni ospitavano mutazioni del gene dei driver rilevabili per cui ulteriori studi sono necessari per determinare in modo più preciso la prevalenza di eventi specifici associati al gene, nonché affrontare se i casi di endometriosi senza mutazioni del driver hanno eventi genomici o epigenomici equivalenti funzionalmente non valutati in questo studio e se l'endometriosi con presenza di mutazioni rappresenti una distinta patologia. Infine, non in tutte le lesioni di una stessa paziente sono state riscontrate mutazioni, una tendenza che è stata osservata anche nel contesto di lesioni endometriotiche associate al cancro. Questi risultati supportano potenzialmente la coesistenza di più linee di endometriosi all'interno dello stesso paziente.

L'endometriosi infiltrante profonda può invadere gli organi viscerali e distorcere l'anatomia locale, mentre nel sottotipo superficiale dell'endometriosi le lesioni non sono invasive e non alterano i rapporti anatomici. I processi ▶

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer

biologici che sostengono questi distinti fenotipi sono sconosciuti. I nostri risultati contestano l'attuale considerazione del sottotipo invasivo dell'endometriosi e aprono la discussione se l'endometriosi profonda infiltrante possa essere considerata come un tumore benigno. Una paziente ha avuto la stessa mutazione *KRAS* in tre lesioni distinte suggerendo l'ipotesi che alcuni siti di endometriosi infiltranti profonde benigne insorgano attraverso il processo neoplastico delle metastasi. Tuttavia, diversi meccanismi dovrebbero essere considerati per spiegare questa osservazione. In primo luogo, le mutazioni possono essere insorte indipendentemente l'una dall'altra. Tuttavia, è improbabile che la stessa mutazione si sia verificata in modo indipendente, per caso, in tutte e tre le lesioni. In secondo luogo, la mutazione può essere sorta in una singola lesione e successivamente essersi diffusa in altri siti. Questa possibilità supporta la teoria della "metastasi" delle cellule epiteliali endometriosiche alterate somaticamente, ma non specifica la questione controversa dell'endometriosi originata attraverso metaplasia o diffusione dall'endometrio. Tuttavia, se scegliamo di accettare questa spiegazione, dovremmo considerare anche la componente stromale non mutante dell'endometriosi: o questa componente deve essere richiesta per mantenere l'idoneità delle cellule epiteliali e quindi comigra con l'epitelio durante la patogenesi dell'endometriosi o si sviluppa dopo la creazione della cellula epiteliale endometriotica (mutante) attraverso metaplasia di cellule stromali non endometriali. Infine, è stata proposta l'ipotesi di cellule staminali bipotenti che producono sia la componente stromale che epiteliale dell'endometriosi. Una teoria correlata alle cellule staminali può fornire un percorso plausibile per metastasi a cellule singole, tuttavia, ciò richiederebbe una pressione specifica solo per la progenie epiteliale di ottenere (e mantenere) le mutazioni cancro-associate che abbiamo osservato finora. Chiaramente, questa ipotesi richiede una convalida aggiuntiva, ma può essere più compatibile con siti rari e lontani di endometriosi (ad esempio, nel polmone, nella colonna vertebrale e nel cervello).

Quindi uno spettro di analisi molecolare è necessario per affrontare le questioni chiave sulla patogenesi dell'endometriosi e sul suo comportamento clinico e migliorare o ridisegnare uno schema di classificazione incentrato sull'aspetto biologico della patologia. Questo studio fornisce una forte razionalità e le fondamenta molecolari per l'estesa caratterizzazione di tutti i sottotipi dell'endometriosi.

Dato l'ampio spettro e spesso la natura soggettiva delle caratteristiche cliniche delle pazienti affette da endometriosi, saranno tuttavia necessarie coorti più grandi di pazienti.

CONCLUSIONI

In sintesi, sebbene l'endometriosi sia considerata un disturbo benigno sia dal punto di vista clinico che da quello istopatologico, sono state riscontrate mutazioni somatiche associate al cancro nel compartimento epiteliale di alcune lesioni di endometriosi profonde infiltranti (10 pazienti sulle 39 studiate, ossia il 26% della popolazione di studio). Questi risultati creano nuove opportunità per un'esame più dettagliato di tutte le forme di endometriosi con l'uso di approcci di ricerca che sono comuni nello studio del cancro. ●

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer

COMMENTO

Professor **Florenzo De Cicco**
Polo Scienze Salute della Donna e del Bambino | Fondazione Policlinico Gemelli | Università Cattolica del Sacro Cuore | Roma

L'endometriosi rappresenta una delle patologie ginecologiche più controverse: infatti, nonostante il particolare interesse riservatole negli ultimi decenni dall'intera comunità scientifica e la notevole esperienza clinica acquisita in materia, resta, a oggi, un enigma da risolvere nella quasi totalità delle sue radici ed implicazioni fisiopatologiche. Lo studio del sequenziamento dell'esoma su campioni di lesioni di endometriosi profonda riportato da Anglesio fornisce risultati interessanti e mostra un'ulteriore complessità della malattia. L'esoma di questi tessuti è stato sequenziato e confrontato con quello di tessuti normali della stessa paziente. Delle 24 donne, 19 presentano una o più mutazioni del tessuto endometriosico assenti nel rispettivo tessuto normale. Le mutazioni più frequenti sono state rintracciate in geni che controllano la crescita delle cellule e la riparazione del DNA, come ARID1A, PIK3CA, KRAS e PPP2R1A.

L'applicazione di questi metodi per sequenziare le lesioni (oggi ampiamente utilizzate nella ricerca sul cancro) e il progresso nella genetica potrebbero migliorare la conoscenza dei cambiamenti genomici in tutte le forme di endometriosi.

In primo luogo ancora non si conosce la patogenesi della malattia. Diverse teorie sono state avanzate; tuttavia, quella maggiormente accettata è la teoria metastatica, la quale stabilisce che l'impianto di cellule endometriali e stroma in sede ectopica all'interno della pelvi, sia molto probabilmente secondaria a mestruazione retrograda con reflusso di tessuto endometriale attraverso le tube di Fallopio nella cavità peritoneale. Una volta trasportate, le cellule endometriali si impiantano sulla superficie della sierosa e restano attive. Tuttavia, la mestruazione retrograda può essere osservata in circa il 90% delle donne, ma soltanto nel 10-15% delle stesse si reperisce endometriosi, suggerendo l'esistenza di ulteriori fattori per l'impianto e la crescita delle lesioni endometriosiche in donne che sviluppano questa patologia. Ancora non è noto quando, per differenti motivi, queste cellule subiscono una trasformazione che porta alla progressione in lesioni tipiche, cistiche o lesioni profonde e danno origine alla vera malattia endometriosica. Tramite lo studio del sequenziamento dell'esoma si potrebbe capire se una mutazione genica possa essere responsabile dell'acquisizione della capacità di diffondere in pelvi delle cellule di endometriosi. L'identificazione della patogenesi di questa condizione è inoltre un passo essenziale per lo sviluppo di nuove strategie per il trattamento, ancora oggi basato essenzialmente solo sulla terapia ormonale.

Ancora oggi non esiste una spiegazione alla variabilità della presentazione clinica e della diffusone della malattia nelle pazienti affette. L'eterogeneità della malattia, del decorso clinico e dei sintomi pone la questione se ▸

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer

l'endometriosi sia un'unica malattia o se esistono diversi sottotipi di malattia. Lo studio della genetica potrebbe aiutare a fornire risposte sulla variabilità delle malattie, portando alla distinzione tra le forme di endometriosi più aggressive da quelle meno aggressive. In questo modo si avrebbe uno strumento in più per monitorare e controllare questa condizione.

Le mutazioni riportate dagli autori sono generalmente presenti anche nelle forme più aggressive di cancro ovarico. Il tessuto endometriosico in eccesso potrebbe quindi sfruttare gli stessi meccanismi genetici del cancro per crescere incontrollatamente. Il rischio di trasformazione maligna del tessuto endometriosico è uno degli argomenti ancora molto discusso, soprattutto per le sue implicazioni nella gestione delle pazienti affette da questa malattia. La trasformazione delle cellule può avvenire in queste lesioni, con successiva progressione al cancro ovarico. Tuttavia, si verifica raramente la trasformazione maligna delle lesioni di endometriosi profonda. Ciò suggerisce che una copia della mutazione non sia sufficiente per la trasformazione maligna di queste cellule e gli errori di replicazione aggiuntivi del DNA si verificano raramente nelle lesioni di endometriosi profonda. Una relazione causale infatti fra questi due fattori non può ancora essere confermata con certezza. Affinché si sviluppi un tumore non è sufficiente la mutazione di un singolo gene, bensì è necessario che si accumulino all'interno dello stesso genoma differenti mutazioni (il cui numero esatto varia in dipendenza dello specifico tipo di neoplasia): infatti, il controllo della proliferazione e del differenziamento cellulare sono caratteristiche fenotipiche estremamente complesse e multigeniche. Lo sviluppo di ulteriori studi genetici potrebbero in futuro aiutare nel comprendete meglio l'associazione tra tumore ed endometriosi e aiutare nella gestione della malattia.

Tale studio rappresenta un possibile inizio di un settore innovativo nella ricerca per l'endometriosi, anche se ancora è molta la strada da dover percorrere. Infatti una maggiore comprensione delle alterazioni genetiche potrebbe fornire nuove conoscenze sulla patogenesi e l'eterogeneità delle malattie per meglio gestire la diagnosi, la pratica clinica e le opzioni di trattamento. ●

Ultime novità in Ginecologia e Ostetricia

Workforce planning and training in Obstetrics and Gynaecology across Europe: A survey of national trainee societies

Anna J.M. Aabakkea, Alexandra Kristufkovac, Charlotte Boyond et al.

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2017 May 10;214:156-161

*A cura della Dottoressa **Silvia Buongiorno***

BACKGROUND E OBIETTIVO DELLO STUDIO

I sistemi sanitari variano in tutta Europa, così come l'insegnamento e il tirocinio della medicina e della specializzazione medica.
La differenza tra i diversi paesi è dovuta alle diversità culturali, sociali e politiche. Comunque rimane sempre l'obiettivo di offrire un elevato livello di assistenza medica al Paziente in tutta Europa.
L'"European Network of Trainees in Obstetrics and Gynaecology" (ENTOG) è un'associazione non governativa di formazione ed è costituita da 30 membri che rappresentano più di 16.000 specializzandi in ostetricia e ginecologia. L'obiettivo di ENTOG è quello di promuovere una migliore formazione in ostetricia e ginecologia nei diversi paesi europei, garantendo così livelli elevati di qualità comparabili con lo scopo ultimo di migliorare la qualità della salute della donna. Pertanto la citata società si è posta l'obiettivo di indagare le differenze infrastrutturali nella formazione, le condizioni e le opportunità lavorative in ostetricia e ginecologia in tutta Europa.

DISEGNO DELLO STUDIO

Allo scopo di valutare lo stato attuale delle condizioni delle scuole di specializzazione e quindi le possibilità di miglioramento è stato eseguito un sondaggio web tra 31 società nazionali di specializzazione in ostetricia e ginecologia che rappresentano i 30 membri dell'ENTOG (il Belgio è stato rappresentato da due società di tirocinanti in quanto i programmi formativi valloni e fiamminghi sono diversi). Il questionario in merito alla regolamentazione della formazione post-laurea e post specialistica è stato somministrato e confermato telefonicamente e solo i paesi che avevano completato l'intervista telefonica sono stati inclusi nell'analisi finale.

RISULTATI

L'analisi finale ha compreso 28 di 31 società in rappresentanza di 27 paesi (tasso di risposta del 90%); Italia, Ucraina e Irlanda non hanno risposto al questionario. La durata formale media della formazione è risultata di 5 anni (range 4-7). Oltre alla laurea in medicina e chirurgia, in 20 paesi (71%) sono necessari altri prerequisiti per accedere alla scuola di specializzazione; ad esempio alcuni anni nell'istituzione, un esame di ammissione o un colloquio. L'11% ha anche dichiarato tra i prerequisiti necessari qualità non direttamente relate alle singole competenze, come ad esempio conoscenze per- ▶

Ultime novità in Ginecologia e Ostetricia

Workforce planning and training in Obstetrics and Gynaecology across Europe: A survey of national trainee societies

sonali. Gli esami durante la formazione in ostetricia e ginecologia sono in 24 paesi (85%) e ritenuti obbligatori, ad eccezione della Svizzera dove gli esami sono risultati facoltativi.

L'opportunità di lavoro dopo la conclusione della scuola di formazione è sembrata variare tra i diversi paesi e ha incluso borse accademiche (n=21 [75%]), borse cliniche/consulenze giovanili (n=21 [75%]), consulenza (n=11 [40%]) e attività privata (n=23 [82%]]. Per quanto riguarda la formazione e il lavoro da neo-specialista all'estero non sono risultate comuni (≤ 20% in 21 [78%] e 26 [96%] paesi rispettivamente). La disoccupazione dopo il completamento della formazione specialistica è risultata rara (<5% in 26 paesi [93%]), ma ad esempio in Bulgaria il tasso di disoccupazione è risultato del 60% circa e i neo-specialisti sono risultati senza impiego per circa un anno dalla specializzazione. Le alternative di lavoro per gli specialisti sono risultate: lavorare all'estero (n=27 [96%]), le sostituzioni (n=13 [46%]), l' attività (n=8 [29%]) o la nuova formazione (n = 10 [36%]) in una specialità diversa, la medicina di famiglia (n=4 [14%]), l'industria medica (n=25 [89%]), la pratica privata a tempo pieno (n=3 [11%]) o delle attività non cliniche (n=9 [32%]) come il giornalismo medico, le assicurazioni, il lavoro medicolegale, il lavoro governativo o la beneficenza, o anche organizzazioni o agenzie di consulenza.

La valutazione degli specialisti si è svolta nel 71% dei paesi (n=20). In alcuni paesi la valutazione è stata richiesta dalle compagnie di assicurazione, mentre in altri era un requisito nazionale.

CONCLUSIONI

Lo studio ha dimostrato che, in Europa, esistono differenze nella formazione in ginecologia e ostetricia. Non è risultata molto frequente la formazione o il lavoro all'estero probabilmente per i diversi programmi di insegnamento. Lo studio ha sicuramente un alto tasso di risposta al sondaggio (90%), le società nazionali di tirocinio infatti sembrano essere una delle migliori fonti di informazione sui sistemi di formazione a livello nazionale. Tuttavia, limite di questo studio è la mancanza di convalida delle risposte da parte di un'altra istituzione di ciascun paese. Alcuni dei dati richiesti nello studio potrebbero non essere stati formalmente disponibili in alcuni paesi, e quindi alcuni dati potrebbero essere non correttamente stimati. Purtroppo non è stato possibile eseguire il sondaggio su tutti i 16.000 membri rappresentati nella società.

Lo studio ha dimostrato quindi che esistono variazioni organizzative nella specializzazione e in ginecologia e ostetricia in Europa che influenzano la qualità della formazione.

a) I requisiti per ottenere un posto di formazione variano a causa delle differenze nelle qualifiche dei tirocinanti che iniziano il percorso di specializzazione.
b) La durata della formazione varia tra i diversi paesi.
c) I neo-specialisti arrivano ad avere incarichi caratterizzati da diversi livelli di responsabilità.

I risultati suggeriscono che il contenuto, l'organizzazione e l'esito della formazione sono diversi nell'ambito europeo. Sono indubbiamente intuibili differenze dovute a motivi politici, sociali e culturali.

Tuttavia, un'ulteriore armonizzazione della formazione europea sembrerebbe sempre auspicabile per migliorare la sanità e quindi la salute della donna; questo potrebbe essere possibile facilitando la mobilità dei tirocinanti e degli specialisti in ginecologia e ostetricia in tutta Europa. Vi è attualmente un incremento di iniziative europee, tuttavia, le misure nazionali e locali sono sempre essenziali per migliorare la formazione. ●

Ultime novità in Ginecologia e Ostetricia

Workforce planning and training in Obstetrics and Gynaecology across Europe: A survey of national trainee societies

COMMENTO

Professoressa **Lucia Masini**
Polo Scienze Salute della Donna e del Bambino | Fondazione Policlinico Gemelli | Università Cattolica del Sacro Cuore | Roma

L'articolo in oggetto riporta i risultati di uno studio descrittivo condotto nel 2014 dall' European Network of Trainees in Obstetrics and Gynaecology (ENTOG), che raccoglie 30 paesi europei con più di 16.000 specializzandi, al fine di descrivere le differenze nella formazione specialistica europea in Ostetricia e Ginecologia. I dati italiani, purtroppo, non sono inseriti in questa analisi, così come quelli dell'Irlanda e dell'Ucraina.
I risultati documentano profonde diversità in molteplici aspetti degli studi di specializzazione in Ostetricia e Ginecologia.
Dopo la laurea in Medicina e Chirurgia, ulteriori requisiti prima dell'accesso alla specializzazione, sono richiesti in quasi tutti i paesi europei ma la loro tipologia varia grandemente (principalmente esame di ammissione - di medicina generale o specialistico - o anni di tirocinio obbligatorio prima dell'accesso o semplice colloquio), così come la valutazione di ulteriori titoli (comprese attività scientifiche o accademiche, insegnamento, tirocini ospedalieri, attività di volontariato e altre attività rilevanti durante gli studi di medicina).
In 3 paesi europei esiste inoltre un limite massimo di tempo dopo la laurea in Medicina per poter entrare in specializzazione, anche qui con un range molto ampio (da 0 a 6 anni) e il numero degli specializzandi viene regolato più frequentemente a livello nazionale o a livelli multipli (nazionale, regionale, locale), tenendo conto delle necessità della popolazione ma anche delle caratteristiche dei singoli centri didattici (numero di Docenti, di posti letto, di parti, ecc.).
Si rileva una notevole diversità nell'età degli specializzandi al I anno: media 26 anni (range 24-32) e la durata del corso di specializzazione è in media 5 anni ma con range dai 4 ai 7 anni.

Il programma di studi può articolarsi in lavoro clinico associato a lezioni accademiche e attività di ricerca o in solo training clinico; completare o effettuare la specializzazione all'estero è abbastanza infrequente, eccetto che per Rumeni, Greci e Islandesi.
La valutazione degli specializzandi nel corso degli studi prevede lo svolgimento di esami in 24/27 paesi (obbligatori in 23, volontari in uno; la modalità dell'esame è molto variabile e viene stabilita più frequentemente a livello nazionale o transnazionale (18 paesi), ma anche regionale o locale. Logbook delle attività cliniche vengono utilizzati e valutati in alcuni paesi.
Le possibilità lavorative post-specializzazione sono molto diversificate (attività accademiche e/o di ricerca, lavoro clinico nel pubblico e/o nel privato o in settori differenti); il tasso di mancato impiego è generalmente molto basso (<5%, in Olanda 5-10%, in Bulgaria 50-60%); il lavoro all'estero non è frequente eccetto che per gli specialisti dell'Islanda.
Dopo la specializzazione, in 20 paesi esiste ▸

Ultime novità in Ginecologia e Ostetricia

Workforce planning and training in Obstetrics and Gynaecology across Europe: A survey of national trainee societies

una valutazione periodica degli specialisti, il cui mancato superamento può comportare la perdita della autorizzazione all'attività clinica (licence to practice). Globalmente la revoca della autorizzazione ad esercitare è prevista in 27 paesi.

Lo studio, analizzando i risultati del questionario, ha messo in evidenza una grande varietà nell' organizzazione della formazione in Ostetricia e Ginecologia in Europa. Appaiono necessarie delle iniziative in grado di promuovere un alto livello di formazione, equivalente in tutta Europa, per rendere migliore la cura della salute delle donne e facilitare la mobilità in tutta Europa degli specializzandi e specialisti in Ostetricia e Ginecologia. Le misure che vengono suggerite includono: un curriculum comune europeo, con standard di formazione definiti e opportunità di formazione internazionale anche per facilitare la creazione di collegamento internazionale degli specialisti.

Ci sono attualmente diverse iniziative a livello europeo per facilitare il miglioramento e l'armonizzazione della formazione, che includono l'accreditamento dei programmi di formazione, un esame europeo, lo sviluppo di un curriculum europeo di formazione e opportunità di scambio internazionale annuale. Tuttavia sono necessarie anche misure nazionali e locali affinché questi cambiamenti possano accadere.

Anche le condizioni per gli specialisti in Ostetricia e Ginecologia variano notevolmente in Europa. Non è frequente insegnare o lavorare all'estero, cosa che potrebbe essere il risultato dei diversi programmi di formazione presenti nei diversi paesi europei che, ovviamente, sono correlati anche a diversità politiche, sociali e culturali.

Un commento a questo lavoro potrebbe essere scontato: dai dati riportati emerge che, anche nella formazione degli specialisti in Ostetricia e Ginecologia, il raggiungimento di un'identità comune europea è ancora molto lontano, nonostante la buona volontà dell'ENTOC e dell'EBCOG (European Board and College of Obstetricians and Gynaecologists) che collaborano per questo obiettivo ormai da 20 anni.

Sicuramente, come riportato nel lavoro, per armonizzare la formazione europea in Ostetricia e Ginecologia sono necessarie scelte non solo a livello dei docenti universitari e delle società scientifiche ma, soprattutto, a livello politico europeo. Questo non significa che i Docenti e gli Specializzandi debbano delegare o attribuire ad altri il mancato raggiungimento di un curriculum comune europeo ma, anzi, che debbano impegnarsi attivamente per promuovere a livello nazionale e poi europeo i cambiamenti necessari al raggiungimento dello scopo.

La modalità con cui sono stati raccolti i dati in 27 dei 30 paesi aderenti all'ENTOC, cioè questionario e successiva intervista telefonica degli specializzandi delle associazioni nazionali, manca del raffronto con le valutazioni dei docenti e quindi, a mio parere, risulta un po' limitato e generico nella valutazione delle azioni future da intraprendere a livello politico. Manca infine una valutazione sulla reale condivisione di questi obiettivi comuni europei da parte dei membri dell'ENTOC e su come ci si voglia muovere a livello nazionale. ●

Ultime novità in Uroginecologia

Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal slings, and Midurethral tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence

Fusco F., Abdel-Fattah M., Chapple C.R., et al.

Eur Urol. 2017 May 4.

*A cura del Dottor **Matteo Bruno***

OBIETTIVO

Le sling mediouretrali (MUS) sono le più comuni procedure chirurgiche usate nel trattamento dell'incontinenza urinaria da stress (IUS), specialmente quando i trattamenti conservativi come quelli farmacologici tendono a fallire. Tra di esse si distinguono la sling retropubica TVT (Tension Free Vaginal Tape) e quella transotturatoria TOT (Trans Obturator Tape). A oggi il posizionamento delle MUS è divenuta la procedura chirurgica più comunemente utilizzata nel trattamento della IUS e sulla quale si sono concentrati maggiormente i trial clinici randomizzati (RCT). Le precedenti review hanno indigato principalmente sulle tecniche tension-free evidenziando come l'approccio retropubico abbia un tasso di cura oggettivo dell'incontinenza leggermente superiore a quello ottenuto con la procedura trans-otturatoria, a fronte di un numero di complicanze intra e post-operatorie inferiori. Ulteriori review hanno inoltre sottolineato come l'efficacia delle TVT e delle PVS (pubo-vaginal slings) risulti essere simile, con un maggiore rischio per le seconde di insorgenza di sintomi del basso tratto urinario legati al riempimento vesicale. Altri lavori hanno invece evidenziato un tasso di cura oggettivo dell'incontinenza maggiore per la TVT rispetto alla coloposospensione secondo Burch (BC). L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia e la sicurezza delle MUS confrontandole con le altre opzioni chirurgiche nel trattamento della IUS.

MATERIALI E METODI

I dati della letteratura sono stati raccolti da luglio 2014 al 1° novembre 2016 attraverso l'utilizzo dei database di Medline, Scopus e Web of Science. Sono stati selezionati tutti i RCT in cui le MUS venivano considerate come trattamento chirurgico di prima scelta e in cui ne venivano analizzati gli outcomes chirurgici (tassi di continenza e di complicanze ed anche il grado di soddisfazione post intervento). Per valutare l'efficacia delle differenti procedure sono stati utilizzati sia criteri oggettivi (stress test, pad test, prove urodinamiche) sia criteri soggettivi (questionari validati ed interviste per valutare le differenze cliniche che le pazienti riscontravano nel post intervento). La meta-analisi è stata condotta usando la Review Manager software version 4.2 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Per valutare l'eterogeneità del campione è stato usato il test del chi-quadrato. Un valore di p ▶

Ultime novità in Uroginecologia

Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal slings, and Midurethral tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence

<0.10 è stato usato come indice di eterogeneità. Sono stati inclusi nella metanalisi 28 RCT per un totale di 15855 pazienti. Di questi RCT, solo sette presentavano un follow-up maggiore di 60 mesi.

RISULTATI

MUS vs BC

La MUS ha dimostrato di avere, rispetto alla BC, un tasso di cura dell'incontinenza superiore (82% vs 74%;p=0.0003) ed una maggiore percentuale di pazienti trattati con stress test negativo (79.7% vs 67.8%; p = 0.001); tali differenze si sono accentuate quando la BC è stata stratificata in base all'approccio chirurgico (open vs laparoscopico). Un'analisi dei sottogruppi limitata ai tre studi con follow up > 60 mesi ha confermato la superiorità delle MUS nel tasso di cura oggettivo dell'incontinenza in maniera statisticamente significativa.

MUS vs PVS

Dall'analisi è emerso che le MUS e le PVS hanno un' efficacia e un tasso di complicanze sovrapponibili. Tuttavia si è evidenziata una maggiore necessita di ricorrere ad un nuovo intervento per IUS nel caso delle MUS rispetto alle PVS (3.9% vs 7.7%) seppur in maniera non statisticamente significativa.

TVT vs TOT

Nel confronto tra la tecnica retropubica e quella transotturatoria, le pazienti sottoposte alla prima procedura hanno raggiunto un tasso di continenza oggettivo superiore statisticamente significativo (86% vs 84%; p = 0.01) così come per quello soggettivo (78% vs 74% ;p = 0.03). Al contrario il tasso di continenza complessivo non ha mostrato differenze tra i due gruppi. Per quanto concerne il confronto riguardo le complicanze intra e postoperatorie, i rischi di perforazione vaginale o vescicale nel corso dell'intervento (4.8% vs 1.6%; p=0.0002), di ematoma pelvico (1.7% vs 0.3%; =0.002), di infezioni del tratto urinario (10% vs 7.9%; p=0.04) e di sintomi del basso tratto urinario (9.2% vs 5.7%;p=0.002) sono risultati significativamente più alti nel gruppo delle TVT. Il rischio di erosione vaginale al contrario si è dimostrato inferiore nel gruppo delle TVT (1.8% vs2.8%;p=0.002) e ciò è probabilmente dovuto al maggior rischio di erosione che caratterizza la tecnica outside-in trasnsotturatoria. Il tasso di re-intervento e di auto-cateterismi non hanno differito tra i due gruppi.

Tipologie di TOT a confronto

Non sono presenti differenze significative in termini di efficacia chirurgica tra la tecnica inside-out e quella outside-in. Le perforazioni vaginali risultano meno comuni nella tecnica inside-out (2.6% vs 11.8%; p=0.0002). Lo stesso vale per le erosioni vaginali, seppur in tal caso non in maniera statisticamente significativa.

CONCLUSIONE

La MUS rappresenta la procedura chirurgica di prima istanza raccomandata dalle linee guida della Current European Association of Urology nel trattamento della SUI. Al tempo stesso la BC (sia open che laparoscopica) o le PVS autologhe risultano opzioni valide nel caso in cui la MUS non sia un trattamento attuabile. La metanalisi conferma la superiorità delle MUS rispetto alla BC e alla PVS per il trattamento primario dell'incontinenza da sforzo nella donna. Le MUS sono significativamente più efficaci della BC in termini di tasso di continenza oggettivo e complessivo. Le MUS rispetto alle PVS pur dimostrandosi ugualmente efficaci relativamente ai tassi di ▶

Ultime novità in Uroginecologia

Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal slings, and Midurethral tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence

continenza complessivo e soggettivo raggiunti, mostrano una minore incidenza di sintomi del basso apparato urinario legati al riempimento vescicale. Tra le MUS, la via retropubica è leggermente migliore rispetto alla transotturatiora nel tasso di cura oggettivo raggiunto a costo di un più alto rischio di complicanze intraoperatorie e disturbi ostruttivi del basso tratto urinario; ciò spiega come mai la maggioranza dei chirurghi oggi preferisca la tecnica transotturatoria. Non sono emerse differenze di efficacia statisticamente significative tra le tecniche TOT in-out ed out-in, sebbene il rischio di erosione e perforazione vaginali sia minore nella prima delle due. I punti di forza di questo studio consistono nel numero elevato di lavori inclusi, in particolare quello relativo ai RCT con follow-up a lungo termine. Infine la scelta di includere tutte le principali tecniche chirurgiche (ad eccezione del single-incision-sling) costituisce un ulteriore punto di forza di questo lavoro. I limiti della metanalisi sono costituiti dalla scelta di inserire anche le pazienti sottoposte a precedente chirurgia per SUI e dalla raccolta limitata di dati relativi al dolore pelvico e alla dispareunia post-intervento. Anche se il numero di RCT con follow up > 60 mesi risulta più alto rispetto alle precedenti meta-analisi, la breve durata degli studi continua ad essere un limite nei lavori presenti in letteratura.

Ultime novità in Uroginecologia

Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal slings, and Midurethral tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence

COMMENTO

Professor **Giuseppe Ettore**
Direttore UOC Ginecologia e Ostetricia | Direttore Dipartimento Materno Infantile | ARNAS Garibaldi-Nesima | Catania

Il dibattito sulle Procedure chirurgiche comunemente adottate per la correzione della Incontinenza urinaria da sforzo femminile (IUS) è a oggi ancora aperto, in particolare per quel che riguarda gli outcomes a lunga distanza non solo sul mantenimento della continenza, ma anche sulla qualità di vita, con particolare riferimento alla sfera del dolore e dell'attività sessuale.

Le meta-analisi, definite come analisi statistiche che uniscono e integrano i risultati di diversi studi clinici indipendenti, sono molto apprezzate perché facilitano il compito a ginecologi ed urologi nella revisione di una letteratura ampia, articolata e diffusa su molte riviste, numerosi operatori di livello esperenziale ampio e in diversi anni.

La presente meta-analisi di Fusco e coll. rappresenta un aggiornamento rispetto ad una precedente review del 2010[1]. Essa valuta efficacia e sicurezza delle slings sintetiche mediouretrali (MUS) sia retro-pubiche (RP-TVT) che trans-otturatorie (TO-TVT), rispetto alle altre procedure chirurgiche quali colposospensione sec. Burch (BC) open e laparoscopica e sling pubo-vaginali (PVS), prendendo in considerazioni 28 Trials controllati randomizzati (RCTs) per un totale di 15.855 pazienti.

Entrando nel merito della suddetta meta-analisi, 2 RCTs mettono a confronto MUS e BC; 3 RCTs confrontano MUS e PVS; 20 RCTs paragonano RP-TVT e TO-TVT ed ancora 3 RCTs valutano gli esiti delle TO-TVT inside- to- out ed outside-to-in.

Le evidenze della meta-analisi confermano che le sling mediouretrali sintetiche hanno un indice di cura obiettivo superiore rispetto alla colposospensione sec. Burch, ma similare alle sling pubovaginali ed è per questo che attualmente rappresentano il trattamento più diffuso per l'incontinenza urinaria femminile. Inoltre le sling retropubiche hanno un indice di cura soggettivo e obiettivo più elevato rispetto alle sling tran-otturatorie, anche se con percentuali differenziali minime (rispettivamente del 4% e 2%), ma con un incidenza di complicanze superiore in termini di ematomi pelvici, perforazioni vescicali e disturbi dello svuotamento vescicale.

In merito all'impiego delle due tecniche trans-otturatorie non viene evidenziata alcuna significativa differenza in termini di risultati sulla continenza.

Infine, se pur limitati dati confermano globalmente un miglioramento della sessualità nelle pazienti trattate con MUS, non mancano le segnalazioni di RCTs che riportano dispareunia de novo, mentre in merito al problema del dolore pelvico cronico viene riportata la persistenza (nel 6%-9% dei casi) di dolore inguinale dopo l'applicazione di sling trans-otturatoria.

Ultime novità in Uroginecologia

Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal slings, and Midurethral tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence

Gli aspetti positivi della revisione sistematica di Fusco e coll. vanno ricercati essenzialmente nella metodologia adottata che si prende cura di analizzare e valutare la qualità del progetto e la gestione degli studi presi in esame. La meta-analisi è infatti focalizzata esclusivamente su studi controllati randomizzati selezionati applicando uno score di qualità -Jadad score-[2], che attribuisce un punteggio numerico compreso tra 0 e 5 come misura della progettazione dello studio, dell'appropriatezza delle procedure di randomizzazione e della qualità dei reports. Un punteggio complessivo ≥ 3 seleziona uno studio di buona qualità. Un RCT di alta qualità ha un livello 1 di evidenza, un RCT di bassa qualità un livello 2 di evidenza[3]. Nell'ambito della meta-analisi 15 RCTs selezionati sono di alta qualità

Altri punti di forza di questa meta-analisi consistono nell'aver preso in considerazione nella valutazione della efficacia delle differenti procedure chirurgiche sia parametri obiettivi di rilevamento (stress test, pad test, valutazione urodinamica) che soggettivi (percezione del miglioramento clinico espresso con questionari validati) e nell'aver incluso sette RCTs con un follow-up ≥60 mesi.

Aspetti che inficiano negativamente questa come qualsiasi altra meta-analisi che affronti la problematica del trattamento dell'incontinenza urinaria sono:

a) "l'inevitabile eterogeneità" della patologia che, differendo per caratteristiche specifiche quali patogenesi, gravità, durata, fisiopatologia e outcomes primari e secondari, rende difficile il confronto tra i vari Trials .

b) il follow-up piuttosto limitato nel tempo dei Trials soprattutto in merito a dati potenzialmente molto interessanti come il dolore e la dispareunia.

c) la limitata accuratezza nel riportare le complicanze relative alle procedure chirurgiche dovuta alla non conformità di applicazione dei criteri di Martin[4].

In conclusione deve essere chiaro il concetto che le Meta-analisi offrono un approccio sistematico e quantitativo per la revisione di importanti problemi clinici, ma che possono essere limitate da numerose fattori confondenti. Un'equilibrata valutazione dei risultati della meta-analisi e la personale esperienza clinica restano l'approccio migliore per affrontare il trattamento chirurgico ottimale della IUS. ●

Bibliografia

[1] *Novara G, Artibani W, Barber MD, et al. Updatedsystematicreview and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginalslings, and midurethraltapes in the surgical treatment of female stress urinaryincontinence. EurUrol 2010;58:218–38.*

[2] *Jadad AR. Randomisedcontrolled trials. London, UK: BMJ Publishing Group; 1998.*

[3] *OCEBM Levels of EvidenceWorking Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http:// www.cebm.net/index.aspx?o=5653.*

[4] *Martin 2nd RC, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgicalliterature. AnnSurg 2002;235:803–13*

Ultime novità in Senologia

Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

Shu CA, Pike MC, Jotwani AR et al.

JAMA Oncol. 2016 Nov 1;2(11):1434-1440.

*A cura della Dottoressa **Sara Pizzacalla***

INTRODUZIONE

Nel 2002 Kauff et al. e Rebbeck et al. hanno pubblicato i primi due studi che dimostravano come l'annessiectomia profilattica riduca il rischio di cancro della mammella, dell'ovaio e delle tube in donne con mutazioni dei geni *BRCA1* (OMIM 113705) e *BRCA2* (OMIM 600185).

Studi successivi hanno confermato che l'annessiectomia profilattica riduce non solo il rischio di cancro ovarico o delle tube dall'80 al 90% e di cancro della mammella dal 40 al 70%, ma anche la mortalità specifica per malattia e globale . Se da una parte, l'annessiectomia profilattica bilaterale è parte del trattamento standard per le donne BRCA mutate, l'isterectomia ha invece un ruolo controverso. In letteratura ci sono studi che affermano che esiste un aumento del rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero in donne BRCA mutate, altri studi invece sembrano suggerire che il rischio di sviluppare un tumore uterino sarebbe legato all'utilizzo del Tamoxifene. Studi ulteriori hanno evidenziato che tumori più aggressivi come il carcinoma sieroso e carcinomi simil-sierosi dell'endometrio sono più rappresentati nelle donne BRCA mutate. Essere in grado di chiarire questo aspetto sarebbe particolarmente importante perché i sottotipi sieroso e simil- sierosi sebbene rappresentino il 10% dei tumori del corpo uterino sarebbero responsabili *del 40% di morti dovute a questa causa*. Per rispondere a questo quesito in maniera significativa, è stato condotto uno *studio prospettico multicentrico* per valutare l'insorgenza di tumori del corpo uterino dopo annessiectomia bilaterale in pazienti BRCA 1 e BRCA2 mutate, valutando inoltre se vi fossero istotipi specifici maggiormente rappresentati.

METODI

Partecipanti allo studio

Le pazienti ritenute eligibili per questo studio erano quelle 1) con una mutazione deleteria del gene BRCA identificata tra il 1° gennaio 1995 e il 31 dicembre 2011; 2) sottoposte ad annessiectomia profilattica preservando l'utero; 3) assenza di diagnosi di tumore ovarico, delle tube o dell'utero prima del test genetico o dell'annessiectomia profilattica bilaterale; e 4) se acconsentivano a partecipare ad uno dei diversi studi prospettici di follow up condotti presso uno dei centri che hanno partecipato al trial clinico (University of Pennsylvania, ▶

Ultime novità in Senologia

Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

Memorial Sloan Kettering Cancer Center), e sette centri accademici che prendevano parte allo studio di Prevenzione e Osservazione degli End Point chirurgici (PROSE Consortium, che includevano Baylor–Charles A. Sammons Cancer Center, City of Hope Medical Center, Dana-Farber Cancer Institute, Fox Chase Cancer Center, Lombardi Cancer Center, Royal Marsden Hospital, e UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center).
Le donne venivano seguite tramite questionari specifici e revisione delle cartelle cliniche. Sono state raccolte informazioni riguardo procedure chirurgiche di tipo profilattico e terapeutico, riguardo l'esposizione a farmaci e l'insorgenza di nuove neoplasie. Sono stati richiesti i referti degli esami istologici per tutte le neoplasie del corpo uterino che insorte durante il follow up. Non sono state escluse pazienti in base alla razza o all'etnia, tuttavia queste caratteristiche venivano riportate e valutate per determinare *l'incidenza attesa* di cancro in base all'età e alla razza.

Analisi statistica

Il follow up cominciava dalla data dell'ultimo controllo clinico, o dal momento in cui la paziente riceveva i risultati del test BRCA, o dall'annessiectomia profilattica. *L'outcome di interesse principale era costituito dalla diagnosi di cancro dell'utero*. Le donne erano considerate a rischio per età superiore ai 30 anni , ed erano escluse donne con un follow up inferiore a sei mesi. L'incidenza attesa del cancro dell'utero era calcolata moltiplicando gli anni a rischio per dati specifici di età e razza presi dal database di Surveillance, Epidemiology, and End Results database (SEER*Stat database) e categorizzati per età in incrementi di 5 anni.
Dato che negli Stati Uniti il 30% delle donne a 60 anni ha subito una isterectomia, l'incidenza attesa era corretta per prevalenza di isterectomia età e razza specifica, ottenuta usando il Cross Tabulation Analysis Tool del 2010 dal Centers for Desease Control e dal Prevention Behavioural Risk Factor Surveillance System e poi raggruppata per incrementi di età di 5 anni.
Per determinare l'incidenza attesa di sottotipi istologici specifici, sono state usate classificazioni dall'International Classification of Deasease fo Oncology (ICD-O) per assegnare i casi ottenuti dal SEER a una delle seguenti categorie 1) carcinoma endometriale endometrioide 2) Carcinoma dell'endometrio sieroso o simil-sieroso (comprendente gli istotipi sierosi, i sottotipi indifferenziati e il carcinosarcoma) 3) carcinoma a cellule chiare 4) carcinoma mucinoso e 5) sarcoma uterino. Il carcinosarcoma, piuttosto che il sarcoma uterino, era incluso negli istotipi simil-sierosi perchè si pensa che questi spesso si differenzino a partire da un precursore sieroso, e la componente carcinomatosa sia principalmente responsabile della loro aggressività. Allo stesso modo, i carcinomi dell'endometrio con caratteristiche istologiche miste sono classificati come sierosi o simil-sierosi se una componente sierosa era presente perché il Cancer Genome Atlas Research Network ha recentemente dimostrato che la maggior parte di questi casi rientra nel gruppo dei simil sierosi.

RISULTATI

Delle 1083 donne che rispettavano i criteri di eleggibilità 627 (57.9 %) erano BRCA1 mutate, 453 (41.8 %) BRCA2 mutate e 3 (0.3 %) erano mutate per entrambi i geni. L'età media al momento dell'annessiectomia profilattica era di 45.6 anni e il periodo medio di follow up era di 5.1 anni. 727 partecipanti allo studio (67.1%) avevano una storia di cancro della mammella e 273 su 928 (29.4%) avevano usato tamoxifene (**Tabella 1**).

Ultime novità in Senologia

Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

Tabella 1 **Tassi osservati e attesi di Tumori Uterini in pazienti portatrici di mutazione del BRCA**

	Valore Atteso	Valore Osservato	O/A ratio	Valore di P
Tutti i tumori del corpo uterino	4.30	8	1.9 (0.8-3.7)	.09
Carcinoma endometrioide	3.62	2	0.6 (0.1-2.0)	.88
Carcinoma sierosi e simil-sierosi	0.34	5	14.8 (4.8-34.6)	<0.001
Sarcomi	0.14	1	7.1 (0.2-39.4)	.13

O/A = Osservato/Atteso

Nel corso del un follow up , 8 donne hanno sviluppato un cancro dell'utero (O/A ratio, 1.9; 95% CI, 0.8-3.7; *P*=.09). Due donne hanno sviluppato un carcinoma endometrioide a tre anni dall'annessiectomia profilattica. Una donna ha sviluppato un leiomiosarcoma a 1.4 anni dall'annessiectomia profilattica. Cinque donne hanno sviluppato un carcinoma sieroso o simil-sieroso da 7.2 a 12.9 anni dopo l'annessiectomia bilaterale.

Cinque su 627 pazienti BRCA1 mutate hanno sviluppato un tumore dell'utero durante il follow up , quattro un carcinoma sieroso o simil-sieroso ed una un sarcoma uterino. Utilizzando questi dati quindi *il rischio stimato di sviluppare un carcinoma sieroso o simil-sieroso entro i 70 anni per le pazienti BRCA1 mutate che si sottopongono ad annessiectomia profilattica bilaterale a 45 anni era del 2.7 %* assumendo un rischio annuale costante di 4.7% e assumendo un rischio relativo costante confrontato con i tassi del SEER.

Tre donne su 453 con mutazione BRCA2 hanno sviluppato un carcinoma dell'utero duranteil follow up. In due casi un carcinoma endometrioide e in un caso un carcinoma sieroso o simil-sieroso.

Quattro su cinque casi di carcinoma sieroso o simil-sieroso si sono verificati in donne con precedente storia di carcinoma della mammella, 3 delle quali avevano usato Tamoxifene. Una donna con storia di cancro della mammella, che non aveva usato tamoxifene ha sviluppato un leiomiosarcoma. Tutte le donne che avevano sviluppato un carcinoma sieroso o simil-sieroso o un sarcoma sono state sottoposte a chemioterapia e/o radioterapia adiuvante. Due donne su cinque con carcinoma sieroso o simil-sieroso hanno sviluppato una recidiva di malattia, 1.6 e 2.0 anni dopo la diagnosi e infine una è deceduta per malattia.

Analisi Immunoistochimica

Il tessuto tumorale di 3 su 5 carcinomi sierosi o simil-sierosi e di un leiomiosarcoma era disponibile per l'analisi. Tutti questi casi si sono verificati in donne BRCA 1 mutate, e analizzando l'espressione della proteina BRCA1 i tre istotipi sierosi e simil-sierosi dimostravano una perdita di espressione della stessa se paragonate al controllo. Il leiomiosarcoma manteneva l'espressione del BRCA 1. ▶

Ultime novità in Senologia

Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

Perdita di eterozigosi

Due su tre dei carcinomi sierosi con tessuto disponibile per l'analisi dimostravano una perdita dell'allele BRCA wild-type. Mentre il terzo caso di carcinoma sieroso/simil-sieroso e il sarcoma risultavano mantenere l'allele BRCA wild-type.

Stratificazione dell'analisi in base alla storia personale di Cancro della Mammella e di uso di Tamoxifene in precedenza

Dato che solo i sottotipi sierosi e simil-sierosi sono stati osservati con una frequenza superiore all'atteso, l'analisi è stata limitata a questi istotipi. Sono stati osservati 4 tipi sierosi e simil-sierosi in 727 donne con precedente diagnosi di cancro della mammella(0.26 atteso; O/A ratio, 15.5; 95% CI, 4.2-39.7; *P*<.001). Tre carcinomi sierosi o simil-sierosi sono stati osservati in 356 donne con storia personale di carcinoma della mammella (0.08 atteso; O/E ratio, 12.6; 95% CI, 0.3-70.3; *P*=.08). Tre istotipi sierosi o simil-sierosi sono stati osservati in 273 donne esposte a Tamoxifene (0.12 attesi; O/A ratio, 24.4; 95% CI, 5.0-71.3; *P*<.001). Infine due istotipi sierosi e simil-sierosi sono stati osservati in 655 donne senza uso precedente di Tamoxifene (0.18 atteso; O/A ratio, 11.3; 95% CI, 1.4-40.8; *P*=.01) (**Tabella 2**).

DISCUSSIONE

Questi risultati suggeriscono che le donne BRCA 1 mutate che si sottopongono ad annessiectomia profilattica senza isterectomia *sono a rischio di sviluppare un carcinoma sieroso o simil-sieroso* dell'endometrio. La perdita d'espressione della proteina BRCA1 in tutti e tre i tipi sierosi o simil-sierosi e la perdita dell'allele BRCA 1 Wild type in 2 su 3 tumori disponibili supporta la plausibilità biologica che *la perdita* ▶

Tabella 2 Tassi Osservati e Attesi di Carcinoma Sieroso dell'Endometrio e istotipi Simil-sierosi in pazienti portatrici di mutazione BRCA

Categoria d'analisi	N. di casi attesi	N. di casi osservati	O/A ratio (95% CI)	Valore di P	Follow up, anni-donna
Tutte	0.34	5	14.8 (4.8-34.6)	<.001	6376.5
BRCA1 +(n= 627)	0.18	4	22.2 (6.1-56.9)	<.001	3781.0
BRCA 2 +(n=453)	0.16	1	6.4 (0.2-35.5)	15	2579.7
Pregresso Ca mammella					
Si(n=727)	0.26	4	15.5 (4.2-39.7)	<.001	4434.7
No(n=356)	0.08	1	12.6 (0.3-70.3)	.08	1941.8
Esposizione a Tamoxifene					
Si(n=273)	0.12	3	24.4 (5.0-71.3)	<.001	1878.8
No(n=655)	0.18	2	11.3 (1.4-40.8)	.01	3738.8

O/A = Osservato/Atteso

NB: i dati circa l'esposizione a Tamoxifene non erano disponibili per 155 su 1083 partecipanti (14.3%)

Ultime novità in Senologia

Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

di funzione del BRCA1 sia importante nella cancerogenesi degli istotipi sierosi o simil-sierosi osservati nella coorte oggetto di studio.

L'associazione tra mutazione BRCA e cancro dell'utero è stata un tema a lungo dibattuto. Il Breast Cancer Linkage Consortium ha dimostrato un aumento del rischio di tumore dell'utero in pazienti BRCA 1 mutate ma non nelle BRCA 2 mutate così come un aumento di rischio di carcinoma dell'endometrio è tato ravvisato da Segev et al nelle pazienti BRCA 1 mutate. Tuttavia questo rischio si potrebbe associare in particolare all'uso di Tamoxifene e nessuno studio ha stratificato i dati in base all'istotipo.

Nessuno studio ha fatto emergere una chiara associazione anche se, tuttavia, è stata eseguita un'analisi selettiva solo di alcuni esoni di BRCA 1 e 2 (Goshen at al), e due studi israeliani indipendenti hanno mostrato rispettivamente che il 12.9 % e l'11.9% di pazienti ebree con carcinoma sieroso dell'endometrio erano carrier di mutazioni di BRCA 1. Inoltre recenti studi multicentrici che hanno valutato l'incidenza di mutazioni BRCA in pazienti Ebree, Statunitensi e Canadesi con carcinoma sieroso hanno mostrato un aumento rispetto all'atteso.

Nello studio corrente le tre pazienti BRCA mutate con carcinoma sieroso o simil-sieroso mostravano chiaramente perdita dell'espressione della proteina BRCA 1 e in due casi è stata dimostrata la perdita dell'allele wild type del gene BRCA , nel terzo caso il meccanismo di perdita d'espressione della proteina non è ancora stato chiarito. Questo risultato sembra sovrapponibile a quanto accade per i tumori ovarici associati a mutazioni del BRCA, dove nel 19 fino al 28% dei casi non si dimostra perdita di eterozigosi, suggerendo che altri meccanismi di silenziamento del gene possano essere coinvolti in maniera rilevante nel determinare patologie associate a BRCA.

Recenti analisi hanno permesso di avanzare l'ipotesi che molti tumori ovarici abbiano in realtà inizio dalle tube di Falloppio. Considerata questa ipotesi si specula anche sul fatto che il carcinoma dell'endometrio possa essere una metastasi da tumore tubarico. Tuttavia nella maggior parte dei casi di tumore dell'endometrio sincroni con tumori tubarici la componente endometriale non sembra essere invasiva ma superficiale. Invece tutti i carcinomi sierosi e simil-sierosi osservati in questo studio si presentavano con una componente mioinvasiva e ad una distanza di tempo non inferiore a sette anni dall'annessiectomia profilattica, contrastando l'ipotesi della metastasi tubarica. Va inoltre considerato che endometrio e tube condividono lo stesso precursore (il dotto di Muller o Paramesonefrico), ed è pertanto plausibile che entrambe le strutture siano suscettibli agli stessi meccanismi di cancerogenesi mediati dal gene BRCA.

Un fattore che può essere confondente è una storia personale o familiare di cancro della mammella e l'esposizione a Tamoxifene. Molti studi hanno dimostrato che le donne con carcinoma sieroso o simil sieroso hanno maggiore probabilità di avere avuto una storia personale o familiare di carcinoma della mammella rispetto alle donne che non hanno un cancro o che hanno un carcinoma endometrioide.

L'associazione tra Tamoxifene e carcinoma sieroso o simil-sieroso non è chiara, tuttavia si ritiene esso possa agire da modulatore del rischio in pazienti con perdita d'espressione della proteina BRCA 1 (ma non spiega la perdita dell'allele BRCA Wild Type) come postulato da Wen e colleghi. Quindi il tamoxifene potrebbe essere associato ad alcuni tumori sierosi dell'endometrio.

In questo studio, attualmente il più grande studio prospettico sull'argomento, sono stati ▶

Ultime novità in Senologia

Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

utilizzati due approcci di tipo statistico ed entrambi porterebbero a considerare un rischio di sviluppare un carcinoma sieroso o simil-sieroso dell'endometrio entro i 70 anni almeno del 2.6 % che è clinicamente importante considerata l'elevata morbidità e mortalità per queste neoplasie. Va poi considerato che misclassificazioni o mancato report di istotipi rari nei dati SEER è possibile, e che casi del SEER con istotipo non chiaramente identificato sono stai esclusi: questi dati tuttavia non sarebbero di entità tale da modificare in modo significativo i risultati dello studio.
Dato che sono stati raccolti soltanto carcinomi sierosi correlati a BRCA1, non si può dire con certezza che donne BRCA 2 mutate abbiano lo stesso rischio incrementato di sviluppare un carcinoma sieroso dell'endometrio.
Nonostante i costi e le complicanze di un'annessiectomia aumentino se si esegue concomitantemente una isterectomia, le tecniche di chirurgia miniinvasiva (approccio laparosocpico o robotico) renderebbero questi rischi appropriati al beneficio. Dati estrapolati dal database Perspective (Premier, Inc), dimostrerebbero che le complicanze intraoperatorie e mediche di un'isteroannessiectomia sarebbero sovrapponibili a quelle di un'annessiectomia, e che il costo di un'isteroannessiectomia sarebbe ragionevole a fronte del rischio di sviluppare un carcinoma sieroso dell'endometrio. Per quanto concerne le complicanze a lungo termine associate a isterectomia, come il prolasso e l'incontinenza, va detto che questi si verificano generalmente in donne con difetti nella funzione di supporto del pavimento pelvico preesistenti. Nelle donne BRCA1 mutate inoltre la disfunzione sessuale sarebbe più strettamente associata alla menopausa indotta chirurgicamente. Infine la mortalità dovuta a isterectomia sembra essere certamente inferiore in questa coorte rispetto a quella dovuta a un carcinoma sieroso dell'endometrio.
Appare quindi evidente che dati i rischi chirurgici similari, la bassa mortalità i costi accettabili e la potenziale protezione da un carcinoma sieroso, l'isterectomia praticata in concomitanza all'annessiectomia bilaterale potrebbe nel futuro diventare lo standard nelle pazienti BRCA 1 mutate e andrebbe quindi sempre discussa nel counselling. L'annessiectomia profilattica da sola svolgerebbe ancora un ruolo certamente in pazienti in cui c'è una motivazione forte a mantenere l'utero come una sindrome aderenziale importante o il desiderio di gravidanza. Discutibile appare l'approccio ottimale nelle pazienti BRCA mutate che si sono già sottoposte ad annessiectomia profilattica.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio suggeriscono come le pazienti BRCA1 mutate presentino un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma sieroso dell'endometrio. Nonostante la dimensione reale del problema debba ancora essere completamente definita, l'indicazione all'isterectomia dovrebbe iniziare a essere inclusa nel couselling in caso di annessiectomia profilattica in pazienti BRCA1 mutate.

Ultime novità in Senologia

Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

COMMENTO

Professor **Enrico Vizza**
Direttore Ginecologia Oncologica | Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" | IFO | Roma

L'aumentata diffusione dell'uso del test genetico per l'individuazione delle pazienti con predisposizione al tumore della mammella e dell'ovaio e la sempre maggiore divulgazione mediatica di questo prezioso strumento, hanno permesso di identificare un numero sempre crescente di pazienti con un rischio tangibile di queste pericolose patologie. Molti dei nostri reparti brulicano di queste donne, di età sempre meno avanzata che, esaurito il proprio desiderio riproduttivo, chiedono al chirurgo un intervento efficace nell'azzerare questo rischio geneticamente determinato.

A tale scopo, l'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale, inevitabilmente eseguito con metodica laparoendoscopica, si è dimostrato efficace, azzerando il rischio di patologia tubo-ovarica e allo stesso tempo riducendo il rischio di patologia mammaria nelle pazienti non trattate con mastectomia profilattica concomitante. Non di rado alcune pazienti, specialmente in età più avanzata, interrogano il medico sulla possibilità di rimuovere durante il medesimo intervento anche il viscere uterino, con l'obiettivo di azzerare un ipotetico rischio oncologico di quest'organo, considerato da molte donne ormai "inutile" nelle ultime decadi della loro vita. Nonostante i progressi della medicina moderna e delle tecniche di chirurgia mininvasiva, l'asportazione dell'utero determina un incremento di più del doppio dei tempi operatori, rispetto alla sola annessiectomia bilaterale, aumentando così anche le perdite ematiche intraoperatorie, il rischio di danni iatrogeni agli organi viciniori e i giorni di degenza ospedaliera, senza considerare l'inevitabile alterazione della statica pelvica e della funzionalità sessuale.

Nonostante tali rischi siano trascurabili e l'intervento ben tollerato nella stragrande maggioranza delle pazienti, rifacendoci a uno dei principi cardine della medicina "primum non nocere" ogni medico dovrebbe valutare opportunamente la presenza di eventuali patologie uterine misconosciute o di fattori di rischio (familiarità, habitus) per patologia oncologica di questo distretto, in modo da compiacere il desiderio della paziente solo in caso di effettiva necessità. In questo studio multicentrico, gli autori sono riusciti ad analizzare l'incidenza di carcinoma dell'endometrio su un gran numero di pazienti BRCA positive sottoposte a salpingo-ovariectomia profilattica senza isterectomia concomitante.

Dai dati emersi, non è stato evidenziato un incremento significativo del rischio di carcinoma endometrioide del corpo uterino, nondimeno è emersa un'incidenza aumentata del meno comune istotipo sieroso dell'endometrio, nel gruppo con mutazione del gene BRCA1. Secondo quanto evidenziato, la mutazione di questo gene oncosoppressore po- ▶

Ultime novità in Senologia

Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations

trebbe essere coinvolta anche nella carcinogenesi a livello endometriale.
Questo studio fornisce un risultato importante per una questione da anni molto dibattuta e ancora irrisolta. Da quanto emerso da questi dati, il rischio appare non così gravoso da spingere il medico a consigliare l'isterectomia profilattica a tutte le pazienti con mutazione BRCA1, infatti gli stessi autori auspicano ragionevolmente di valutare il rapporto rischio/beneficio in ogni paziente, affidando tutto al buon senso del professionista.
A mio avviso le evidenze non sono ancora tali da spingere il chirurgo a modificare la propria condotta, quando chiamato a dirimere una simile delicata questione, ma in pazienti che esprimono un forte desiderio di isterectomia profilattica e con un buon performance status, la scelta può pendere verso l'intervento completo, con la consapevolezza di essere oggi supportati anche da una forte evidenza scientifica. ●

Legge n. 24/2017 "Gelli-Bianco", cosa cambia negli scenari assicurativi per gli esercenti l'attività sanitaria

*A cura dell'Avvocato **Giovanni Meliadò** e dell'Avvocato **Vincenzo Campellone***
Studio Legale Meliadò

Dopo aver trattato nei numeri scorsi, e ancor prima della vera e propria approvazione al Senato, dell'ormai notissima riforma Gelli-Bianco che è andata a ridisegnare considerevolmente molti aspetti in tema di responsabilità medico professionale, andiamo oggi a spiegare, da un punto di vista significativo, l'impatto che questa Legge ha portato nell'ambito assicurativo.
Infatti la riforma, all'articolo 10, ribadisce l'obbligo assicurativo in capo a tutte le figure rilevanti nell'attività sanitaria, dalle strutture sanitarie pubbliche e private (comma 1), ai sanitari che esercitano in libera professione (comma 2), fino ai professionisti sanitari, dipendenti dalle predette strutture (comma 3). Questa linea di indirizzo è al centro dell'attuale sistema di responsabilità professionale con obbligo assicurativo, prescritta da tutte le leggi in materia, dal 2011 ad oggi, e richiamate al comma 2 dell'art.10 della Legge Gelli-Bianco.

Le prime due figure, ovvero **le strutture e i liberi professionisti, saranno coperte dalle garanzie adottate per l'intero rischio relativo all'esercizio della professione**. In conformità a quanto previsto dall'art. 7 della nuova legge, che individua la loro responsabilità quale adempimento contrattuale (art. 1218 cod. civ.), ciò perché, evidentemente, sia le strutture ▶

Legge n. 24/2017 "Gelli-Bianco", cosa cambia negli scenari assicurativi per gli esercenti l'attività sanitaria

che i liberi professionisti sanitari sono titolari dell'organizzazione per i servizi che rendono al paziente; e in tali termini risponderanno e verranno assicurati, tenendo conto della prescrizione decennale, dell'onere della prova a carico del sanitario equiparato al debitore.
La terza figura, del sanitario dipendente, che in virtù della nuova Legge, risponderà invece per responsabilità extracontrattuale (art. 2043 cod. civ.) in quanto non riveste le caratteristiche delle altre due figure, di titolari dell'organizzazione. Anzi, il sanitario dipendente dalla struttura è proprio l'elemento principale del servizio che la struttura organizza. In quanto tale, **il sanitario dipendente sarà coperto, all'interno del proprio rapporto con l'azienda sanitaria, da polizza con costi a proprio carico, per la sola colpa grave. Secondo le regole applicabili al pubblico dipendente. Tuttavia, poiché il sanitario dipendente potrebbe pur sempre essere perseguito dal paziente danneggiato in via autonoma e indipendente, rispetto alla struttura sanitaria, sarà opportuno che la polizza a tutela della sua posizione contempli anche la garanzia di tale fattispecie. In caso, con eventuali rivalse della compagnia assicurativa verso la struttura, qualora l'evento dannoso non derivi da colpa grave dell'assicurato. La garanzia assicurativa dell'azienda sanitaria va poi debitamente resa nota ai pazienti, mediante pubblicazione sul sito internet dell'azienda;** proprio perché, il comma 4 dell'art. 10 impone all'azienda sanitaria per la maggior tutela del paziente danneggiato, la previsione delle condizioni essenziali di polizza (massimali, esclusioni di copertura, franchigie, rivalse, etc.) e intende favorire l'azione diretta del paziente danneggiato verso la compagnia assicurativa, secondo il disposto dell'art 12 della nuova legge.
Il comma 7 stabilisce poi come i dati relativi alle coperture e al loro azionamento dovranno essere noti all'Osservatorio nazionale delle buone pratiche, per una compiuta mappatura rischi e il monitoraggio del loro andamento.
Il comma 5 e il comma 6, rispettivamente, rimandano a due altri decreti, sempre del ▶

Il sanitario dipendente sarà coperto, all'interno del proprio rapporto con l'azienda sanitaria, da polizza con costi a proprio carico, per la sola colpa grave. Secondo le regole applicabili al pubblico dipendente. Tuttavia, poiché il sanitario dipendente potrebbe pur sempre essere perseguito dal paziente danneggiato in via autonoma e indipendente, rispetto alla struttura sanitaria, sarà opportuno che la polizza a tutela della sua posizione contempli anche la garanzia di tale fattispecie. In caso, con eventuali rivalse della compagnia assicurativa verso la struttura, qualora l'evento dannoso non derivi da colpa grave dell'assicurato.

Legge n. 24/2017 "Gelli-Bianco", cosa cambia negli scenari assicurativi per gli esercenti l'attività sanitaria

Ministero dello Sviluppo Economico, circa la vigilanza di Ivass (comma 5) sulle compagnie che assicurano la med-mal e circa le condizioni minime di tali polizze (comma 6), oltre ad un altro punto sulle "misure analoghe" alle assicurazioni.
Orbene, il comma 5 intende promuovere un controllo sulle compagnie assicurative, volto probabilmente a evitare comportamenti gestionali che rendano difficoltosa la sostenibilità del ramo, ovvero meccanismi di gestione dei sinistri che gravino eccessivamente sulla riservazione dei sinistri, esponendo la pratica risarcitoria troppo a lungo e con l'esito di far aumentare nel tempo il valore del danno.
Il comma 6 invece rinvia a fissazioni di massimali e prospetti di classi di rischio secondo le diverse specialità mediche e chirurgiche. Fissazione cui pervenire attraverso la concertazione tra organi rappresentativi delle categorie mediche, dei pazienti, delle assicurazioni e dell'organo di vigilanza su quest'ultime, Ivass.
È infine fondamentale evidenziare come soprattutto, il comma 6 introduca in maniera organica la previsione delle "misure analoghe" alle assicurazioni, che le aziende sanitarie possono adottare, in luogo delle polizze assicurative. Le "misure analoghe" all'assicurazione, o auto-ritenzione che consistono nella c.d. auto-assicurazione, ossia la ritenzione del rischio da malpractice nell'azienda sanitaria. L'articolo 10 (comma 1) la prevede e (comma 6) ne delinea i principi regolatori, disponendo, in aggiunta al fondo rischi, un fondo apposito di messa a riserva con imputazione contabile per annualità di competenza dei risarcimenti relativi "ai sinistri denunziati". ●

"Il comma 6 rinvia a fissazioni di massimali e prospetti di classi di rischio secondo le diverse specialità mediche e chirurgiche. Fissazione cui pervenire attraverso la concertazione tra organi rappresentativi delle categorie mediche, dei pazienti, delle assicurazioni e dell'organo di vigilanza su quest'ultime, Ivass. È fondamentale evidenziare come soprattutto, il comma 6 introduca in maniera organica la previsione delle "misure analoghe" alle assicurazioni, che le aziende sanitarie possono adottare, in luogo delle polizze assicurative. Le "misure analoghe" all'assicurazione, o auto-ritenzione che consistono nella c.d. auto-assicurazione, ossia la ritenzione del rischio da malpractice nell'azienda sanitaria."

Le attività didattiche degli ultimi quattro mesi dell'anno

Save the date 2017

settembre>dicembre

DATA	CORSO
SETTEMBRE	
4>6	Master Ostetricia
8	Women's health: pelvic floor reconstruction and female incontinence surgery advanced
18>20	Master Ostetricia
21>22	Corso avanzato di Chirurgia laparoscopica in Ginecologia
22	VII modulo progetto editoriale gravidanza a rischio - Iposviluppo fetale
25	BRCA e tumore ovarico: sfide e opportunità
26>29	Corso intensivo di ecografia in Ginecologia
OTTOBRE	
2>3	Workshop: corso di Chirurgia ricostruttiva laparoscopica
3	Seminario Comunicazione Alessandro Mora
3>4	MET in Advanced Laparoscopic Surgery in Gynecology
6	VIII modulo progetto editoriale gravidanza a rischio - Minaccia parto pretermine
5>6	Diagnostica per l'immagine dell'addome: stato dell'arte e referto strutturato
12>13	Live scanning in Ginecologia (base)
12>13	Corso anatomia chirurgica della pelvi femminile su cadavere - Parigi
17	Corso sui fibromi uterini
18	Women's health: pelvic floor reconstruction and female incontinence surgery advanced
19>20	Corso di chirurgia robotica in Ginecologia oncologica
23	Corso di minilaparoscopia
24	Post ASCO ed ESMO 2017
27	IX modulo progetto editoriale gravidanza a rischio - Induzione travaglio di parto in gravidanze a rischio
28	La prevenzione in ginecologia
NOVEMBRE	
8	Nutraceutica e terapie complementari della menopausa
9>10	Workshop: corso di Chirurgia ricostruttiva laparoscopica
9>10	Live scanning in Ginecologia oncologica (avanzato)
15	Trattamento dei tumori vulvari (base)
16	Trattamento dei tumori vulvari (avanzato)

Le attività didattiche degli ultimi quattro mesi dell'anno

Save the date

17	X modulo progetto editoriale gravidanza a rischio - Malattie sistemiche in gravidanza I - *Autoimmunità, nefropatie*
21	Embolizzazione dei fibromi uterini
22	Women's health: pelvic floor reconstruction and female incontinence surgery advanced
23	Terapia antiangiogenetica nei tumori ginecologici: partitre vinte e sfide ancora aperte
23>24	National Conference Hot Topics nella chirurgia del prolasso e dell'incontinenza
27>28	MET in Advanced Laparoscopic Surgery in Gynecology
30>1° dic.	Advanced technology for advanced surgery
DICEMBRE	
1°	XI modulo progetto editoriale gravidanza a rischio - Malattie sistemiche in gravidanza II - *Malattie del sangue, cardiopatie*
4>5	Corso laparoscopia oncologica
6	Women's health: pelvic floor reconstruction and female incontinence surgery advanced
11>12	Workshop: corso di Chirurgia ricostruttiva laparoscopica
12>15	Corso intensivo di ecografia in Ginecologia
14>15	Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME)

Segreteria Organizzativa

tel. (+39) 06.30156014 | e-mail *info@molipharma.com*
formazione.salutedonnaebambino@policlinicogemelli.it

OB&GYN JOURNAL CLUB
Gemelli
Ob&Gyn
JOURNAL CLUB
Policlinico Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
GET UP
SPECIALIZZAZIONE

OB&GYN
JOURNAL CLUB

Periodico online di aggiornamento scientifico

A cura degli Specializzandi della Scuola di Ginecologia e Ostetricia | Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli | Roma

DIRETTORE RESPONSABILE
Francesca Ciccarone

REDAZIONE
Silvia Buongiorno
Cristina Di Cesare
Simona Fragomeni
Luigi Pedone
Luigi Turco
Lorenzo Vacca
redazione@obegyn.com

RESPONSABILE DELLA COMUNICAZIONE SEGRETERIA DI REDAZIONE
Giulia Romano
info@obegyn.com

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE
Fabrizio Munari

RESPONSABILE MARKETING
Vincenzo Cannone

RUBRICA LEGALE
Studio Legale Meliadò

EDITORE E STAMPATORE
Molipharma Srl
SEDE LEGALE
Viale del Castello 3
86100 Campobasso
info@molipharma.com

REGISTRAZIONE AL TRIBUNALE
Tribunale Ordinario di Campobasso
01-08-2014

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Federica Bernardini
Matteo Bruno
Silvia Buongiorno
Marco D'Indisonante
Sara Pizzacalla
Francesca Stollagli
Annalisa Vidiri

SI RINGRAZIANO
Andrea Borini
Fiorenzo De Cicco
Giuseppe Ettore
Lucia Masini
Stefano Uccella
Herbert Valensise
Enrico Vizza

CON IL PATROCINIO DI
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Molipharma Srl
Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore

EVENTI

dedicato a Voi!

Se desiderate far conoscere CONVEGNI ed EVENTI da voi organizzati, scrivete a:

redazione@obegyn.com

Saranno pubblicati nel prossimo numero della rivista!

CONTATTI

OB&GYN
JOURNAL CLUB

e-mail

info@obegyn.com

Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli | L.go A. Gemelli, 8 | Roma