FEBBRAIO 2019

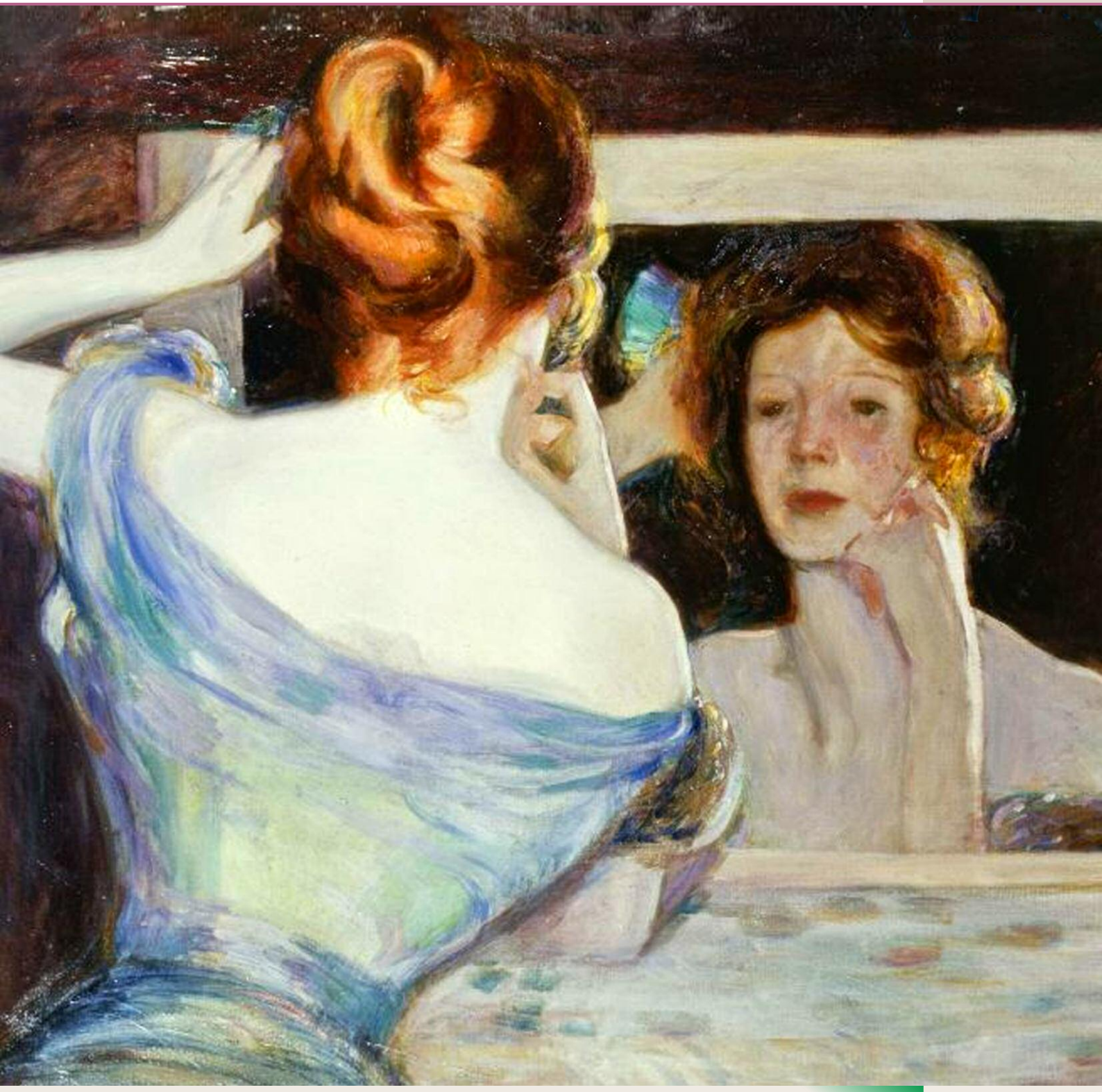
www.obegyn.com

OB&GYN JOURNAL CLUB

PERIODICO ONLINE
DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Gemelli
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore

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



Ethel Cochrane allo specchio Andreas M. Andersen (1900)

INTERVISTA

Al Dottor Francesco Cosentino

«Sappiamo come studiare l'endometriosi e come operarla, ma poco o nulla sappiamo sul perché nasca, perché sia così aggressiva o perché si trasformi talvolta in tumore»

▶ 4

SOMMARIO

INTERVISTA

Al Dottor Francesco Cosentino

«Sappiamo come studiare l'endometriosi e come operarla, ma poco o nulla sappiamo sul perché nasca, perché sia così aggressiva o perché si trasformi talvolta in tumore» 4

AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

The International Mission study: minimally invasive surgery in ovarian neoplasms after neoadjuvant chemotherapy 8

COMMENTO Professor **Gennaro Cormio** 12

Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA 5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study 13

COMMENTO Dottoressa **Alessia Di Legge** 16

Ultime novità in Patologia Ostetrica

Fundal pressure in second stage of labor (Kristeller maneuver) is associated with higher risk of levator ani muscle avulsion 18

COMMENTO Professor **Giovanni Zanconato** | Dottoressa **Elena Cavaliere** . . . 22

Ultime novità in Senologia

Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers - Are All Tests Born Equal? 24

COMMENTO Dottoressa **Luisa Carbognin** 27

SOMMARIO

Ultime novità in Uroginecologia

Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse 30

COMMENTO Dottor **Giuseppe Campagna** 35

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Linee guida internazionali sulla diagnosi e trattamento della sindrome dell'ovaio policistico 2018 37

COMMENTO Dottoressa **Daniela Romualdi** 42

AGGIORNAMENTO GIURIDICO

Gli obblighi del medico a seguito di richieste tramite WhatsApp da parte del paziente 43

EVENTI

Le attività didattiche

Save the date *marzo>luglio 2019* 47

BACHECA 49

Intervista al Dottor Francesco Cosentino, Direttore dell'UOC di Ginecologia Oncologia presso la Fondazione Giovanni Paolo II, Campobasso

«Sappiamo come studiare l'endometriosi e come operarla, ma poco o nulla sappiamo sul perché nasca, perché sia così aggressiva o perché si trasformi talvolta in tumore»

A cura della Dottor ***Matteo Bruno***

Oggi intervistiamo il Dott. Francesco Cosentino, specialista in Ginecologia e Ostetricia, attualmente in servizio come Direttore dell'UOC di Ginecologia Oncologia presso la Fondazione Giovanni Paolo II a Campobasso.

Dott. Cosentino, partiamo dall'inizio. Nel suo percorso di formazione quali sono state le figure più importanti per la sua crescita professionale e cosa, di quello che Le hanno trasmesso, consiglierebbe ai più giovani in formazione?

Credo di essere stata una persona fortunata perché nel mio percorso formativo ho interagito con validissimi professionisti dai quali ho potuto apprendere moltissimo. La mia formazione chirurgica è cominciata durante la specializzazione in Ginecologia e Ostetricia con il professore Fulvio Zullo, in seguito ho trascorso quasi nove anni lavorando al fianco di due chirurghi di chiara fama quali i professori Carmine e Mario Malzoni. Infine, dal 2014 faccio parte di un gruppo tra i più importanti della ginecologia nazionale e internazionale, che è quello del Policlinico Gemelli IRCCS di Roma diretto dal Professore Giovanni Scambia. Un ringraziamento particolare lo devo proprio al Prof. Scambia per come sono stato accolto e da subito integrato nel suo gruppo. In merito alla seconda domanda, dare consigli non è mai facile, e tutto deve essere contestualizzato al momento ed all'ambiente dove ci si sta formando. Quello che mi sentirei di suggerire è che i giovani medici in formazione trascorrano un periodo all'estero, bisogna conoscere altre realtà e confrontarle con spirito critico alla propria; è un percorso fondamentale di crescita, oltre che di arricchimento curriculare.

Il Dottor Francesco Cosentino

Intervista al Dottor Francesco Cosentino

«Sappiamo come studiare l'endometriosi e come operarla, ma poco o nulla sappiamo sul perché nasca, perché sia così aggressiva o perché si trasformi talvolta in tumore»

Dopo anni di chirurgia a Roma, al Policlinico Gemelli, attualmente Lei è Direttore di un'UOC presso la Fondazione Giovanni Paolo II a Campobasso. Come riesce a coniugare una chirurgia di eccellenza che Lei offre, con una realtà più periferica?

Il centro che ho l'onore di dirigere, è nato ormai quasi vent'anni fa, come centro Oncologico di Riferimento, e nel tempo si è consolidato come tale, grazie al lavoro dei suoi fondatori, in primis il Prof. Giovanni Scambia. Sebbene la Fondazione Giovanni Paolo II sia una realtà periferica dal punto di vista geografico, l'imprinting, il know-how e la metodologia di lavoro, sono quelli di un grande centro oncologico, con il quale si condividono le linee guida e gli studi scientifici e nel quale confluiscono pazienti provenienti da tutto il centro-sud. Questo filo diretto con la casa madre, cioè il Policlinico Gemelli IRCCS di Roma, rappresenta tanto per noi addetti ai lavori quanto per le tante pazienti che trattiamo, una garanzia di qualità ed appropriatezza di cure e ancora un ottimo esempio di come si possa fare sistema ed integrazione attraverso una quotidiana condivisione di informazioni. Questo per me è il significato di rete oncologica integrata.

Uno dei suoi campi di maggiore interesse è da sempre l'endometriosi profonda dalla clinica, alla chirurgia passando per la ricerca. In questo campo l'innovazione tecnologica e gli studi hanno modificato molto l'approccio a questa patologia. Quali sono le nuove sfide e le innovazioni che ci aspettano?

L'endometriosi è una patologia molto complessa e variegata, negli ultimi anni abbiamo fatto molti progressi ma tante ombre ancora restano. Per esempio oggi eccelliamo nella diagnosi con percorsi e tecniche di imaging molto ben definiti e sappiamo come trattare la malattia dal punto di vista medico e chirurgico modulando il trattamento per ogni singola paziente. Disponiamo inoltre di una tecnologia all'avanguardia (laparoscopia 4K, 3 D, strumenti di taglio e coagulo avanzatissimi) che facilita molto il chirurgo, ma ciò non basta, c'è bisogno di una costante di innovazione in campo tecnico e di ricerca anche su base molecolare della malattia. A proposito di nuove tecnologie impiegate per l'endometriosi, il nostro gruppo ha messo a punto una tecnica innovativa che, con l'utilizzo del verde di indocianina (protocollo GRE-Endo) iniettato per via sistemica alla paziente, e di una speciale telecamera a raggi infrarossi, consente di vedere nel dettaglio tutti i focolai di endometriosi profonda nella pelvi e nell'addome, distinguendoli dal tessuto sano e dalla semplice fibrosi. Ciò ci consente di essere radicali sulla malattia, andando a visualizzare anche la cosidetta endometriosi occulta che potrebbe sfuggire all'occhio del chirurgo meno esperto, ma al contempo di risparmiare tessuti sani e sede di strutture nobili come per esempio le fibre nervose pelviche. I dati preliminari di questo studio che abbiamo pubblicato recentemente so- ▶

> *Quello che mi sentirei di suggerire è che i giovani medici in formazione trascorrano un periodo all'estero, bisogna conoscere altre realtà e confrontarle con spirito critico alla propria; è un percorso fondamentale di crescita, oltre che di arricchimento curriculare.*

Intervista al Dottor Francesco Cosentino

«Sappiamo come studiare l'endometriosi e come operarla, ma poco o nulla sappiamo sul perché nasca, perché sia così aggressiva o perché si trasformi talvolta in tumore»

no molto promettenti e stiamo ora ampliando la casistica per dare più potenza statistica allo studio. Tuttavia, occorre sottolineare, che siamo ancora molto lontani dalla comprensione definitiva degli aspetti biologici e molecolari alla base della malattia e questo ci limita molto. La vera sfida nei prossimi anni infatti sarà dunque quella di capire a fondo quali sono i meccanismi di insorgenza dell'endometriosi, quali i fattori determinanti nell'attecchimento e diffusione della malattia nella cavità peritoneale ed oltre e i possibili pattern di mutazione molecolare che trasformano tale patologia benigna in oncologica. Solo così potremmo dire di aver fatto progressi significativi e finalmente riuscire a curare la malattia all'origine, non solo limitandoci al sintomo che da essa deriva, ma anche imbastire programmi di prevenzione che oggi sono inesistenti.

Sempre rimanendo su questa complessa patologia: sono spesso le donne giovani a soffrirne. Dal punto di vista chirurgico l'approccio conservativo, in questi contesti, riesce veramente ad essere risolutivo per la sintomatologia rispetto ad uno radicale?

I dati in letteratura che disponiamo in questo ambito sono abbastanza chiari ed univoci. L'intervento chirurgico deve essere radicale nell'asportare i noduli di endometriosi profonda disseminati in addome e al contempo essere quanto più conservativi sull'apparato riproduttivo. Questo comporta oltre che un beneficio assoluto sul sintomo dolore, anche un miglioramento sull'outcome di fertilità. Infatti, entrambi i sintomi dell'endometriosi, cioè dolore pelvico e sterilità/infertilità, spesso convivono nella stessa paziente. Parliamo di interventi chirurgici molto delicati e complessi che prevedono spesso resezioni intestinali, a volte vescicali, asportazione di noduli del parametrio con rischio di denervazione e che comunque possono essere accompagnati da complicanze perioperatorie e post operatorie a lungo termine molto insidiose. È fondamentale un counselling approfondito con la paziente per concertare insieme a lei, sulla base dei suoi sintomi e dei dati di imaging preoperatori, un intervento su misura nel solco del concetto della "*tailored surgery*". In sintesi, sappiamo come studiare la malattia, sappiamo come operarla, ma poco o nulla sappiamo sul perché nasca e sul perché sia così aggressiva o perché si trasformi talvolta in tumore: è una situazione a tratti paradossale. ▶

A proposito di nuove tecnologie impiegate per l'endometriosi, il nostro gruppo ha messo a punto una tecnica innovativa che, con l'utilizzo del verde di indocianina (protocollo GRE-Endo) iniettato per via sistemica alla paziente, e di una speciale telecamera a raggi infrarossi, consente di vedere nel dettaglio tutti i focolai di endometriosi profonda nella pelvi e nell'addome, distinguendoli dal tessuto sano e dalla semplice fibrosi. Ciò ci consente di essere radicali sulla malattia, andando a visualizzare anche la cosidetta endometriosi occulta che potrebbe sfuggire all'occhio del chirurgo meno esperto, ma al contempo di risparmiare tessuti sani e sede di strutture nobili come per esempio le fibre nervose pelviche.

Intervista al Dottor Francesco Cosentino

«Sappiamo come studiare l'endometriosi e come operarla, ma poco o nulla sappiamo sul perché nasca, perché sia così aggressiva o perché si trasformi talvolta in tumore»

La chirurgia mininvasiva è ormai una sfida continua. In tal senso Lei si è impegnato nell'estendere l'uso della chirurgia mininvasiva alla ginecologia oncologica. Qual è la sua esperienza e quali sono gli aggiornamenti in tal senso?

La chirurgia mininvasiva è ormai integrata nei percorsi diagnostici e terapeutici della ginecologia oncologica: dal linfonodo sentinella per via endoscopica, al carcinoma dell'endometrio specie in paziente obesa, alla definizione di operabilità del carcinoma dell'ovaio, oggi sarebbe veramente difficile e controproducente rinunciare a un approccio mininvasivo in questi ambiti.

Tuttavia però, recentemente, la comunità scientifica internazionale è stata scossa da un lavoro multicentrico americano circa l'inadeguatezza della laparoscopia nel trattamento dei carcinomi della cervice uterina, con dati cosi a sfavore della chirurgia mininvasiva versus la tecnica laparotomica, da imporre un momento di riflessione e un'inversione di rotta; attualmente infatti, per tumori maggiori con specifiche caratteristiche la chirurgia torna ad essere laparotomica e non più laparoscopica o robotica.

Le opinioni in merito sono sostanzialmente divise in due blocchi, pro o contro la laparoscopia, è chiaro quindi che bisogna produrre ancora dei dati e disegnare nuovi studi che definiscano in maniera netta ed incontrovertibile il ruolo della MIS anche in ambiti che oggi sembrerebbero inappropriati.

In linea di massima però, anche dopo la risoluzione di questa vicenda, in un senso o nell'altro, la chirurgia mininvasiva continuerà ad avere un ruolo importante nella ginecologia oncologica.

In campo oncologico medico si va verso il concetto di "tailored medicine": la sfida odierna è di creare infatti farmaci che agiscano in maniera più appropriata e mirata nei confronti di determinati sottogruppi di pazienti con specifiche caratteristiche (mutazioni genetiche ad esempio).

Un'ultima domanda rimanendo nel filone della ginecologia oncologica. Si va sempre più verso un'individualizzazione della terapia e ad una medicina "personalizzata". Questo è possibile nel contesto dei tumori ginecologici?

Assolutamente si. Prendiamo ad esempio il carcinoma dell'ovaio, nelle sue tantissime variabili istologiche e genetiche. Questa variabilità determina maggiore o minore aggressività e maggiore o minore risposta alle terapie mediche. Anche in campo oncologico medico si va verso il concetto di "*tailored medicine*": la sfida odierna è di creare infatti farmaci che agiscano in maniera più appropriata e mirata nei confronti di determinati sottogruppi di pazienti con specifiche caratteristiche (mutazioni genetiche ad esempio). La terapia risulta quindi "personalizzata " e sicuramente più efficace e possibilmente meno tossica. Mi viene in mente a riguardo l'utilizzo dei nuovi farmaci Parp-inibitori che hanno aumentato di gran lunga l'intervallo libero da malattia delle pazienti affetta da carcinoma ovarico con particolari mutazioni geniche. Attualmente vi sono ancora svariate molecole che vengono studiate con numerosi trials clinici a cui il Policlinico Gemelli e la Fondazione Giovanni Paolo II partecipano e che porteranno sicuramente a nuove possibili terapie. ●

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

The International Mission study: minimally invasive surgery in ovarian neoplasms after neoadjuvant chemotherapy

A. Fagotti, S. Gueli Alletti, G. Corrado et al.

International Journal of Gynecological Cancer (IJGC) 2019 Jan; (1) 5-9

*A cura del Dottor **Andrea Lombisani***

OBIETTIVO

Questo studio internazionale retrospettivo multicentrico si prefigge l'obiettivo di analizzare il ruolo dell'approccio mini-invasivo nella chirurgia d'intervallo del tumore ovarico, analizzandone la fattibilità ed i principali outcomes chirurgici ed oncologici.

MATERIALI E METODI

Nel dicembre 2016 sono stati invitati a partecipare a questo studio internazionale 20 Centri Oncologici, a condizione che si occupassero di chirurgia onco-ginecologica e che avessero esperienza nella chirurgia mini-invasiva e nel trattamento chirurgico del tumore ovarico avanzato.

Alla fine, 5 sono stati i centri coinvolti nello studio.

Sono state quindi raccolte le informazioni riguardanti le pazienti con tumore ovarico avanzato che, dopo aver ricevuto un trattamento chemioterapico neoadiuvante, erano state sottoposte ad una chirurgia d'intervallo di tipo mini-invasivo (laparoscopica o robotica) entro un tempo massimo di 45 giorni dalla fine del trattamento antiblastico.

Le pazienti incluse nello studio avevano un tumore ovarico avanzato (stadio IIIC o IV sec. FIGO), giudicato non citoriducibile in prima istanza (giudizio ottenuto tramite indagine laparoscopica, laparotomica, o TC-guidata) e sono state tutte operate in un lasso di tempo che va dal Luglio 2009 al Luglio 2017. Sono stati presi in considerazione i dati delle pazienti con un follow-up di almeno 6 mesi dopo la chirurgia d'intervallo e che fossero state trattate con una procedura chirurgica di citoriduzione considerata ottimale per il trattamento del tumore ovarico (isterectomia, salpingo-ooforectomia bilaterale, omentectomia, biopsie peritoneali).

Sono stati analizzati i dati antropometrici (età, BMI), le caratteristiche istopatologiche della malattia, la classificazione di rischio anestesiologico del campione (American Society of Anesthesiologists score), il tipo e i cicli di chemioterapia effettuati, la risposta al trattamento a livello radiologico (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST) ed anatomo-patologico, le complicanze derivanti dalla chirurgia (Memorial Sloan Kettering Cancer Center grading system[1]). Il follow- up è stato condotto secondo le linee guida della 'National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology'[2], e sono state analizzate la sopravvi- ▶

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

The International Mission study: minimally invasive surgery in ovarian neoplasms after neoadjuvant chemotherapy

venza globale, il tasso di recidive e l'intervallo libero da malattia.

RISULTATI

Sono state arruolate nello studio 127 pazienti con mediana d'età di 60 anni (range 33-84) e mediana di BMI pari a 24.7 Kg/m2 (il 13.8% del campione risultava obeso). L'istotipo più frequente è stato il sieroso di alto grado (90.6%), lo stadio patologico più rappresentato nel campione è stato il IIIC (83.5%) secondo la stadiazione FIGO. Il giudizio di non resecabilità in prima istanza è stato emesso sulla base di un intervento chirurgico diagnostico (74% in laparoscopia, 11% in laparotomia) o tramite indagini radiologiche (15% con tomografia computerizzata) in combinazione col dato citologico confermante la natura della neoplasia. Successivamente le pazienti sono state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante a base di platino con una mediana di 4 cicli (range 3-8) dimostrando una risposta clinica nel 96.8% secondo i criteri RECIST (29.9% di risposte complete, 66.9% con risposta parziale).
Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una chirurgia d'intervallo ottimale (tumore residuo <1cm) con tecnica mini-invasiva.Un residuo macroscopico di malattia pari a zero (residuo tumore ottimale) è stato raggiunto nel 96.1% dei casi. Il tempo operatorio medio è stato di 225 minuti (range 60-600 minuti) con una perdita ematica media di 100 ml (range 70-1320 ml). La mediana di giorni di ricovero è stata di 2 (range 1-33) e il tempo mediano di ripresa della chemioterapia è stato di 20 giorni (range 15-60).
Il tasso di complicanze intraoperatorie si è attestato al 4.8%, con una paziente che ha avuto 2 complicanze gravi corrispondenti a lesioni vescicale ed intestinale. Il tasso di conversione in laparotomia è stato del 3.9% (5 conversioni) a causa della presenza di aderenze, della necessità di effettuare una resezione intestinale e di una lesione vascolare maggiore.
Il tasso di complicanze post operatorie nel breve termine è stato del 3.9% (5 casi), di cui solo 3 di grado III secondo la scala MSKCC (due fistole enteriche e un versamento pleurico).
A livello microscopico sono state registrate 27 risposte patologiche complete al trattamento neoadiuvante (29.9%), 19 risposte microscopiche (24.7%), 85 risposte parziali (66.9%).
Successivamente 95 pazienti (72.5%) sono state sottoposte a chemioterapia adiuvante.
La mediana di follow-up è stata di 37 mesi con il 58.3% di recidive (peritoneali nel 75.7%) e il 24.4% di exitus per la malattia. L'intervallo libero da malattia si è attestato ad una mediana di 23 mesi e la sopravvivenza a 5 anni al 52.6% (da 35.2 a 67.3; IC 95%)

CONCLUSIONI

Il tumore ovarico è una neoplasia che, in considerazione della sua notevole aggressività, ha come trattamento standard la chirurgia di prima istanza con intento citoriduttivo seguita da un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino. Le pazienti con malattia non resecabile in prima istanza possono beneficiare di un trattamento chemioterapico neoadiuvante per aumentare il tasso di *debulking* ottimale e per ridurre le complicanze legate al trattamento chirurgico senza inficiare la prognosi[3].
Dunque, il trattamento chirurgico, con l'obiettivo di rimuovere ogni residuo macroscopico di malattia, risulta essere di primaria importanza nel contesto di questa patologia.
Attualmente lo standard di tale trattamento è rappresentato da un approccio laparotomico, sebbene alcuni lavori abbiano recentemente dimostrato come la chirurgia mini-invasiva risulti essere efficace nel contesto della chirurgia d'intervallo in pazienti che hanno avuto un'adeguata risposta alla chemioterapia. ▶

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

The International Mission study: minimally invasive surgery in ovarian neoplasms after neoadjuvant chemotherapy

Un'analisi della US National Cancer Database ha recentemente evidenziato come la chirurgia laparoscopica abbia outcomes perioperatori e curve di sopravvivenza sovrapponibili a quelli della laparatomica nel contesto della chirurgia d'intervallo, anche se la mini-invasiva dopo terapia neoadiuvante risulta ancora essere utilizzata sporadicamente e i suoi effetti non sono stati ancora esaminati su larga scala[4].

Questo studio ha lo scopo di dimostrare come la chirurgia mini-invasiva risulti essere un approccio ragionevole per le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante che abbiano avuto una risposta completa o parziale al trattamento chemioterapico, con tutti i vantaggi che questo tipo di chirurgia offre nei confronti di quella tradizionale.

Il tasso di conversione è risultato essere basso (3.9%) in questa serie ma comunque superiore ai dati presenti in letteratura, probabilmente a causa dei criteri d'inclusione adottati, che non hanno posto limitazioni nella scelta delle pazienti in termini di caratteristiche fisiche (età, BMI), cliniche (ASA score) e numero di cicli di chemioterapia effettuati.

La presenza di estese aderenze e di un grande residuo tumorale dopo chemioterapia neoadiuvante, dato che risulta essere correlato alla presenza di una importante diffusione di malattia alla diagnosi, può spiegare sia il tasso di conversione che di complicanze di questa serie.

I dati riguardanti la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia hanno dimostrato come questo tipo di approccio risulti essere oncologicamente sicuro rispetto ad approcci tradizionali, sebbene appaia evidente un bias di selezione delle pazienti intrinsecamente presente in questo lavoro, poichè l'eleggibilità alla chirurgia d'intervallo è determinata dalla risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante.

Sulla base di questo studio, gli autori suggeriscono di iniziare l'atto chirurgico con un approccio diagnostico di tipo laparoscopico e, se ritenuto possibile, di continuare l'intervento demolitivo in laparoscopia o robotica per diminuire l'impatto di una chirurgia aggressiva in pazienti con importanti co-morbidità, e per ridurre i tempi di accesso alla chemioterapia adiuvante.

Nel contesto del tumore ovarico, la chirurgia mini-invasiva risulta inoltre avere un ottimo rapporto costo-efficacia e può essere utilizzata come uno strumento diagnostico prima della chirurgia primaria citoriduttiva. Con questo metodo le pazienti possono essere identificate come *non-responders* alla terapia neoadiuvante e beneficiare di ulteriori cicli di chemioterapia o essere sottoposte ad una terapia di seconda linea[5].

In conclusione, gli autori suggeriscono come l'approccio mini-invasivo possa essere preso in considerazione nelle pazienti con tumore ovarico avanzato che abbiano ottenuto una buona risposta ai trattamenti chemioterapici, quando la chirurgia si limita a procedure citoriduttive a bassa complessità. La chirurgia mini-invasiva permette, inoltre, di ricorrere all'occorrenza alla laparotomia nei casi in cui siano richieste procedure ad alta complessità che possono essere associate a più elevati rischi di complicanze.

Alcune critiche nei confronti di questo lavoro potrebbero essere rivolte alla difficoltà di stabilire un'adeguata valutazione della malattia attraverso un approccio minimamente invasivo, rischiando di non rivelare alcune zone di diffusione della malattia e peggiorare l'outcome oncologico delle pazienti. È altresì vero che il breve tempo di reclutamento e l'eterogeneità delle pazienti, così come i loro trattamenti in termini di chirurgia e chemioterapia, possono rappresentare potenziali limitazioni a questo studio.

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

The International Mission study: minimally invasive surgery in ovarian neoplasms after neoadjuvant chemotherapy

Bibliografia

1. *Strong VE, Selby LV, Sovel M, et al. Development and assessment of Memorial Sloan Kettering Cancer Center's Surgical Secondary Events grading system. Ann Surg Oncol 2015;22:1061–7.*
2. *CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2017. Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf*
3. *Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapyor primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med2010;363:943–53.*
4. *Melamed A, Nitecki R, Boruta DM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for debulking ovarian cancer after neoadjuvant chemotherapy. Obstet Gynecol 2017;129:861–9.*
5. *Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? Gynecol Oncol 2010;116:72–7.*

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

The International Mission study: minimally invasive surgery in ovarian neoplasms after neoadjuvant chemotherapy

COMMENTO

Professor **Gennaro Cormio**
Professore Associato | Ginecologia Oncologica | Università "Aldo Moro" | Bari

Lo studio MISSION è una raccolta retrospettiva di 127 pazienti trattate da 2009 al 2017 in 5 Centri di ginecologia oncologica e sottoposte a chirurgia di intervallo (IDS) mediante approccio mininvasivo (laparoscopico o robotico) in pazienti in risposta dopo chemioterapia neoadiuvante (NACT) per carcinoma ovarico avanzato.

Gli autori riportano 96% di citoriduzione completa con durata dell'intervento, perdita ematica stimata, giorni alla dimissione, percentuale di complicanze e tempo d'inizio della terapia simili o in alcuni casi più favorevoli rispetto a quelli riportati in serie storiche che utilizzavano la via laparotomica per la chirurgia di intervallo. Anche la mediana di progressione e la sopravvivenza globale risultano superiori rispetto a quelle riportate negli studi randomizzati. Concludevano quindi che la chirurgia mininvasiva poteva essere utilizzata nelle pazienti in risposta dopo chemioterapia neoadiuvante quando l'intervento chirurgico è limitato a *"procedure di citoriduzione standard di bassa complessità"*.

Il tentativo di estendere le indicazioni della chirurgia mininvasiva nella patologia neoplastica dell'ovaio rappresenta un motivo di grande interesse scientifico e culturale di questo gruppo e va riconosciuto, ma mi preme fare alcune considerazioni:

- la durata media della chirurgia mininvasiva appare superiore rispetto ai dati storici riportati per la chirurgia laparotomica;
- non viene specificato quante pazienti sono state trattate con robotica e quante con laparoscopia (sarebbe interessante una comparazione tra queste due metodiche);
- non vengono riportate in dettaglio le sedi di recidiva ed in particolare se vi sono state recidive a livello delle porte di ingresso dei trocar;
- gli autori infine riconoscono nella discussione che il ricorso alla chirurgia di intervallo mininvasiva soffre di un notevole bias di selezione. Infatti, pur trattandosi di uno studio retrospettivo, non vengono citati i criteri di selezione delle pazienti dopo i 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia di intervallo laparoscopica ed è evidente che il numero di casi riportato rappresenta una minima parte rispetto a tutte le pazienti sottoposte a IDS nei 5 centri nei 9 anni oggetto dello studio. Nello specifico, la principale critica allo studio è che siano state avviate alla chirurgia mininvasiva le pazienti che avevano ottenuto una risposta particolarmente buona alla chemioterapia, che presentavano una estensione della malattia limitata o infine quelle con condizioni generali particolarmente favorevoli;
- ritengo infine particolarmente utile la valutazione laparoscopica prima della chirurgia di intevallo soltanto nel gruppo di pazienti con risposta parziale dopo NACT mentre non vi è alcuna dimostrazione che la aggiunta di ulteriori cicli di chemioterapia oltre i 3 iniziali possa migliorare la performance della chirurgia di intervallo.

Nonostante tali limitazioni ritengo che questo lavoro rappresenti un significativo contributo alla ambiziosa e affascinante ricerca della estensione delle indicazioni della chirurgia mininvasiva nella patologia neoplastica ovarica.

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA 5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study

Wouter Froyman, Chiara Gandolfo, Bravo de Cock et al.

Lancet Oncol 2019, February 5, 2019

*A cura della Dottoressa **Ludovica Puri***

OBIETTIVO

Il principale obiettivo di questo studio è la valutazione dell'incidenza di complicanze, quali torsione, rottura e trasformazione maligna, di masse annessiali ecograficamente classificate come di probabile o certa natura benigna e trattate con approccio conservativo, con controlli ecografici e clinici a 3, 6 e 12 mesi con un follow up di 2 anni, in donne asintomatiche o paucisintomatiche.

MATERIALI E METODI

Tra Gennaio 2012 e Marzo 2015 sono state reclutate, da 36 centri in 14 paesi europei e statunitensi, 8519 pazienti di età superiore ai 18 anni che presentavano almeno una massa annessiale (ovarica, para ovarica o tubarica) diagnosticata ecograficamente. Sono state escluse pazienti con lesioni considerate fisiologiche con diametro inferiore ai 3 cm così come pazienti che non avevano dato il proprio consenso allo studio. La gravidanza non è stata considerata un criterio di esclusione e sono state arruolate anche pazienti già in follow up. Tutte le pazienti arruolate sono state esaminate con un'ecografia transvaginale, integrata con Color - Power Doppler, per caratterizzare la massa annessiale in termini di morfologia, vascolarizzazione, presunta istologia (semplice, paraovarica, tubarica, cistoadenoma sieroso, cistoadenofibroma, endometrioma, teratoma, cisti funzionale, fibroma, fibrotecoma, idrosalpinge, cistoadenoma mucinoso o cistoadenofibroma, ascesso, salpingite, PID, cisti di inclusione o peritoneale, tumore benigno raro, non specificato) e per classificarla come benigna, borderline o maligna, specificando il grado di certezza della diagnosi (certa, probabile, incerta). Nel caso di masse multiple, quella con morfologia ecografica più complessa è stata considerata come dominante o, per morfologie simili, o quella con dimensioni maggiori o con migliore accessibilità allo studio ecografico. In funzione della diagnosi ecografica e della sintomatologia clinica è stata posta indicazione ad un trattamento chirurgico oppure conservativo. Tutte le masse annessiali considerate probabilmente o certamente benigne sono state candidate all'approccio conservativo, con visite ed ecografie transvaginali che prevedevano la visualizzazione dell'utero, degli annessi e dell'intera pelvi, integrata con l'ecografia addominale se necessario, ad intervalli di 3, 6, infine 12 mesi. Tutti i dati sono stati raccolti in un database creato appositamente per lo studio (IOTA5 Study Screen; ▶

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA 5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study

astraia software, Munich, Germany). Il follow up è stato portato avanti per ogni paziente finché non si è verificato un evento tra: risoluzione spontanea, asportazione chirurgica della massa o decesso dovuto a qualsiasi causa. É stata posta indicazione al trattamento chirurgico in caso di sospetto di malignità, dolore o su richiesta della paziente per preoccupazioni riguardanti la fertilità o volontà di procedere ad intervento profilattico. Per ogni centro partecipante allo studio sono stati richiesti dei requisiti minimi affinché i dati potessero essere inclusi nell'analisi statistica: il reclutamento di almeno 50 pazienti e una buona qualità di follow-up per almeno il 70% delle pazienti.

RISULTATI

Delle 8519 pazienti inizialmente arruolate, 25 (<1%) sono state escluse per mancato consenso allo studio. Di 4567 pazienti (54%) giudicate dall'ecografista suscettibili di trattamento conservativo, 4447 (97%) avevano una massa considerata in ecografia probabilmente o certamente benigna.

Delle pazienti candidate a trattamento conservativo, 3602 (79%) presentavano una massa di nuova insorgenza. Tra queste, 3494 (97%) avevano una massa considerata in ecografia probabilmente o certamente benigna. In una prima analisi, sono stati esclusi 17 centri per inappropriata quantità o qualità dei dati.

Delle 3144 pazienti trattate conservativamente nei restanti 19 centri, 734 (23%) presentavano una massa annessiale già diagnosticata, mentre le restanti 2410 (77%) erano prime diagnosi. L'età media delle partecipanti allo studio è stata di 48 anni (37-63), 1429 (45%) in postmenopausa, 1912 (61%) presentavano una massa dominante uniloculare senza componenti solide, 444 (14%) uniloculare con componenti solide. Per 221 (7%) delle 3144 pazienti non sono pervenute informazioni dopo la prima visita di arruolamento: di queste, 177 (80%) erano prime diagnosi. Nonostante l'indicazione al trattamento conservativo, 336 pazienti (11%) hanno preferito sottoporsi a chirurgia, di cui 314 (93%) erano prime diagnosi: di queste, 13 (4%) su indicazione del curante per sospetto di malignità, 113 (36%) per dolore. L'intervallo di tempo tra visita di reclutamento ed intervento chirurgico è stato in media di 2 mesi (0-3). Tra le pazienti sottoposte a chirurgia sono stati diagnosticati: 1 carcinoma ovarico in stadio III (<1%), 2 tumori borderline in stadio I (1%), 7 torsioni di cisti (2%), 6 rotture di cisti (2%).

Per le 1919 pazienti con una nuova diagnosi al momento del reclutamento, il tempo medio di follow-up è stato di 27 mesi (14-28). Durante i due anni di follow-up nelle pazienti con prima diagnosi, l'incidenza di risoluzione spontanea è stata del 20.2% (95% CI 18.4–22.1), l'incidenza di interventi chirurgici è stata del 16.1% (14.3–17.7), di cui il 2% (1.3–2.6) per sospetto di malignità. L'incidenza di decesso per qualsiasi causa è stata dell'1.2%(0.6–1.7). L'incidenza cumulativa nel corso dei 2 anni di follow-up di diagnosi di tumore maligno invasivo è stata dello 0.4 % (95% CI 0.1–0 ·6), di tumore borderline dello 0.3% (<0.1–0.5), di torsione della cisti dello 0.4% (0.1–0.7), di rottura della cisti dello 0.2% (<0.1–0.4). Nelle 1919 pazienti che sono state seguite con un follow-up di 24 mesi, sono state osservate le seguenti complicanze: 7 tumori invasivi (<1%), di cui 3 allo stadio I, 2 allo stadio III e 2 secondari metastatici, 5 tumori borderline (<1%), 7 torsioni di cisti (<1%), 4 rotture di cisti (<1%). Delle 12 diagnosi di tumore maligno, 6 (50%) sono avvenute entro 3 mesi dal reclutamento, 3 (25%) tra 4 e 6 mesi, 2 (17%) entro 11 mesi, e 1 (8%) entro 20 mesi. Quattro dei tumori ovarici maligni erano di tipo I (3 in stadio I e 1 in stadio III) e 1 era di tipo II (stadio III).

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA 5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study

Per tutti i 36 centri partecipanti, l'incidenza cumulativa di risoluzione spontanea è stata del 18.9% (95% CI 17.3–20.5), di trattamento chirurgico del 15.1% (13.6–16.6) e di nuova diagnosi di tumore maligno invasivo dello 0.3% (0.1–0.5), senza differenze significative rispetto all'analisi iniziale.
Nell'analisi dei sottogruppi è emersa un'incidenza maggiore di risoluzione spontanea per le cisti funzionali (83.2%, 95% CI 75.8–88.4), minore invece per i teratomi (2.2%, <0.1–4.3), fibromi e fibrotecomi (2.6%, <0.1–6.0), cistoadenomi mucinosi e cistoadenofibromi (4.7%, <0.1–9.8).
Inoltre l'incidenza di torsione della cisti e della necessità di intervento chirurgico, aumentava con l'aumentare delle dimensioni della massa annessiale, in particolare con una presunta diagnosi di teratoma (1.3%, <0.1–3.0).

CONCLUSIONE

In questa analisi ad interim in pazienti con diagnosi ecografica di massa annessiale con caratteristiche benigne selezionate per trattamento conservativo, con un follow-up di 2 anni, l'incidenza cumulativa di risoluzione spontanea è stata del 20.2%, di necessità di intervento chirurgico del 16.1%, di complicanze maggiori (diagnosi di tumore maligno invasivo, torsione o rottura della cisti) meno dello 0.5%, di complicanze minori del 2.7%.
Lo IOTA è un grande studio prospettico coinvolgente numerosi centri, con criteri di inclusione ampi, che ha valutato l'insorgenza delle complicanze come l'incidenza cumulativa calcolata con un'analisi statistica che ha tenuto in considerazione tutti i dati a disposizione, compresi quelli di pazienti candidate a trattamento conservativo sottoposte invece a chirurgia, seguendo l'evoluzione nel tempo per singola paziente.
La bassa incidenza cumulativa di complicanze osservate nei primi due anni di follow-up suggerisce che il trattamento conservativo può essere un'opzione sicura nell'approccio alle masse annessiali considerate benigne allo studio ecografico. La sfida clinica consiste nel bilanciare il rischio di complicanze nell'asportare masse presumibilmente benigne in donne asintomatiche o paucisintomatiche, che in letteratura si attesta tra il 3.5% e il 15.1%, rispetto al rischio di trasformazione della massa lasciata in situ. In questo studio, nelle pazienti con successiva diagnosi di tumore maligno di tipo I (sieroso di basso grado, endometrioide di basso grado, a cellule chiare e mucinoso) è improbabile che il lieve ritardo di diagnosi abbia peggiorato la prognosi, ed è stato identificato un solo caso di tumore maligno di tipo II (sieroso di alto grado, indifferenziato o misto mesenchimale). Sono tuttavia necessari ulteriori studi con un follow-up più lungo per valutare il rischio di trasformazione di masse annessiali considerate benigne non asportate chirurgicamente e per identificare criteri più oggettivi di individuazione di pazienti candidate a trattamento conservativo. ●

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA 5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study

COMMENTO

Dottoressa **Alessia Di Legge**
Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia | P.O. Sant'Omero | Teramo

L'interessantissimo lavoro sopra citato è uno degli ultimi pubblicato sulla rivista "Ultrasound in Obstetrics and Gynecology" dagli autori del gruppo IOTA. Esso riporta i risulti dell'analisi ad interim del protocollo IOTA 5. A mio avviso, lo IOTA 5 rappresenta per varie motivazioni una pietra miliare nella storia dello studio ecografico delle masse ovariche; intanto per il suo disegno ed i suoi numeri, ossia, per essere un protocollo prospettico multicentrico che ha arruolato, in un arco di tempo di circa 38 mesi, 8519 pazienti in 36 centri in 14 paesi europei, coinvolgendo operatori con differenti livelli di esperienza; in secondo luogo per la metodologia con cui la studio è stato effettuato, che è quella standardizzata e definita dal consensus IOTA. Inoltre, singolare e innovativo è l'obiettivo primario che lo studio si propone di raggiungere, ossia, quanto la strategia conservativa di neoformazioni ovariche asintomatiche giudicate benigne all'ecografia possa essere un comportamento clinico sicuro ed un'alternativa alla chirurgia.

Finora, infatti, le numerose metanalisi presenti in letteratura e citate nello studio indicano nella condotta chirurgica la strategia più utilizzata nella pratica clinica. Secondo gli autori, a guidare tale orientamento vi è l'oggettiva mancanza di dati sulla storia naturale di tali formazioni e, pertanto, il timore da parte del clinico della loro natura maligna o della loro degenerazione neoplastica o anche della loro rottura/torsione. Quello che, invece, è definito chiaramente in letteratura è l'incidenza di complicanze post chirurgiche severe nelle pazienti operate per neoformazioni ovariche benigne rilevate accidentalmente all'ecografia. Essa varia da un minimo del 3.5% ad un massimo del 15%. A fronte di ciò, la strategia proposta dallo IOTA 5 in questo setting di pazienti è il monitoraggio ecografico a 3,6 e 12 mesi.

Dall'analisi delle 1919 masse annessiali di nuova diagnosi ecografica sono emersi, a mio avviso, dei risultati di grande impatto clinico. Il primo riguarda la storia naturale delle neoformazioni sottoposte a controlli ecografici longitudinali. Emerge infatti che la risoluzione spontanea della massa è l'evoluzione maggiormente osservata con un tasso del 20.2%. Il secondo risultato riguarda l'incidenza delle complicanze maggiori a cui tali cisti vanno incontro nel tempo. Il rischio che esse presentino una natura invasiva o borderline o possano torcersi o rompersi è piuttosto basso poiché inferiore allo 0.5%. Tali numeri, inoltre, non subiscono variazioni significative in base allo stato menopausale della paziente, sfatando l'idea di un aumentato rischio di degenerazione maligna nelle donne in post menopausa. Altro dato utile al clinico nel management delle cisti definite benigne all'ecografia è che il rischio di torsione è risultato maggiore per le cisti dermoidi (1.3%) ed aumentava proporzionalmente alle dimensioni della neoformazione.

Ultime novità in Ginecologia Oncologica

Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA 5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study

Oltre ai risultati sopra citati, a mio avviso, particolare interesse desta il tasso di falsi negativi all'ecografia. Nella casistica riportata, su 1919 masse, solo 12 sono state le formazioni definite ecograficamente benigne e risultate poi maligne. A tale riguardo, gli autori sottolineano che in tutti i casi il tempo intercorso tra l'esame strumentale e la chirurgia non ha superato i due mesi. Pertanto, appare evidente che alla base dell'incongruenza tra ecografia ed esame istologico non vi è una degenerazione della neoplasia ovarica bensì un errore di interpretazione da parte dell'ecografista.

Dei 12 falsi negativi all'ecografia, 5 lesioni erano tumori borderline, 5 tumori invasivi (4 di tipo I, di cui 3 rilevate ad uno stadio FIGO I e 1 stadio III; 1 di tipo II rilevato ad uno stadio FIGO III) e 2 metastasi ovariche provenienti da altri organi. Il dubbio che sorge di fronte ai falsi negativi è se il ritardo nella diagnosi possa aver aggravato la prognosi di tali neoplasie. Se la risposta è sicuramente no per i casi borderline o per gli invasivi stadio FIGO I, è difficile trarre una conclusione per il gruppo dei tumori stadio III e di quelli metastatici. Di certo, l'alternativa chirurgica comporterebbe il beneficio di annullare il rischio di degenerazione neoplastica, ma non migliorerebbe la mortalità da cancro dell'ovaio. Questo perché la mortalità da carcinoma ovarico è correlata principalmente al tipo II che origina delle fimbrie tubariche, ha una crescita eccessivamente rapida e non vede come precursori le neoformazioni ovariche benigne.

In conclusione, di fronte ad una neoformazione ovarica giudicata benigna all'ecografia, a prescindere dallo stato menopausale della paziente, il monitoraggio longitudinale può essere considerato una valida alternativa all'intervento chirurgico. Questo, sia perché la risoluzione spontanea è osservata in un caso su 5 e sia perché il tasso di complicanze e/o di falsi negativi è praticamente trascurabile (0.5%) e sicuramente inferiore a quello riportato dalla condotta interventistica. ●

Ultime novità in Patologia Ostetrica

Fundal pressure in second stage of labor (Kristeller maneuver) is associated with higher risk of levator ani muscle avulsion

Youssef A, Salsi G, Cataneo I, Pacella G et al.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Jan;53(1):95-100.

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

INTRODUZIONE

La pressione sul fondo uterino in fase attiva di travaglio (meglio conosciuta come manovra di Kristeller) rimane un argomento controverso in ambito ostetrico.

Questa manovra in genere viene applicata per accelerare la fuoriuscita della testa fetale. Le indicazioni comprendono: sospetto di sofferenza fetale, distocia ed esaurimento fisico materno, tuttavia è ben noto che essa viene spesso utilizzata in assenza di una motivazione formale. Quanto emerge dai dati di letteratura, infatti, è che la pratica clinica differisce nelle diverse parti del mondo: in alcuni centri è ritenuta obsoleta, in altri viene correntemente utilizzata. Molti autori hanno già riportato l'associazione della manovra con alcune complicanze materne e perinatali. Tra queste si annoverano la distocia di spalla, l'acidosi fetale, fratture costali materne, lesioni perineali importanti, rottura d'utero, dispareunia, incontinenza urinaria da sforzo, ritenzione urinaria acuta nel post-partum e altre disfunzioni del pavimento pelvico ben descritte in letteratura. Altri autori non sono riusciti a provare l'esistenza di un beneficio dato dall'applicazione della manovra. Tuttavia la qualità delle evidenze disponibili allo stato dell'arte circa rischi e benefici della Kristeller è generalmente scarsa.

Una Cochrane review recente ha mostrato come non ci siano evidenze sufficienti per trarre conclusioni circa gli effettivi benefici o i potenziali pericoli della pressione sul fondo uterino e i suoi autori incoraggiavano ulteriori ricerche a riguardo.

Negli ultimi anni la nostra capacità di comprensione dei danni a carico del pavimento pelvico dovuti a cause ostetriche è aumentata grazie all'utilizzo di tecniche di imaging come la RMN e l'ecografia trans-perineale 3D e 4D. L'ecografia 4D trans-perineale offre uno strumento dinamico, affidabile e di facile esecuzione per stabilire l'integrità e la funzionalità del pavimento pelvico.

Ci sono evidenze ben consolidate che suggeriscono che l'avulsione del muscolo elevatore dell'ano (LAM) è il principale evento di connessione tra il parto vaginale e lo sviluppo del prolasso degli organi pelvici.

Tra le cause riconosciute come determinanti l'avulsione delle branche del LAM si riconoscono il parto con forcipe, l'età materna avanzata e un secondo stadio di travaglio prolungato; non è stato tuttavia ancora possibile costruire un modello utile per predire la possibi- ▶

Ultime novità in Patologia Ostetrica

Fundal pressure in second stage of labor (Kristeller maneuver) is associated with higher risk of levator ani muscle avulsion

lità di una lesione del LAM, anche se identificare fattori di rischio modificabili potrebbe aiutare a prevenire disfunzioni del pavimento pelvico. A questo proposito il presente studio ha come obiettivo quello di stabilire l'effetto della pressione uterina nel secondo stadio di travaglio.

METODI

Gli autori hanno realizzato uno studio prospettico caso-controllo in un centro di terzo livello presso l'Università di Bologna da Marzo 2014 e Settembre 2016. Le donne sono state arruolate prospetticamente dopo il loro primo parto e prima della dimissione dall'ospedale. Per ogni caso è stato reclutato un "controllo", ossia una paziente con caratteristiche correlabili in termini di body mass index (BMI), analgesia epidurale, durata della seconda fase del travaglio e peso alla nascita del neonato che partoriva subito dopo "il caso". Sono state escluse le pazienti che venivano sottoposte a parto operativo vaginale.

L'uso dell'episiotomia è ristretto e quando è necessaria viene eseguita con taglio medio-laterale.

È stato condotto un periodo iniziale di osservazione prima del reclutamento formale per stabilire la frequenza con cui la manovra veniva effettivamente riportata nei documenti redatti nell'ambito dell'ospedale, visto che, come è anche riportato dalla letteratura, sia i ginecologi che le ostetriche sono riluttanti a riportare l'esecuzione della Kristeller; infatti soltanto nel 10% dei casi era stata descritta ufficialmente la manovra.

Per questo motivo casi e controlli sono stati reclutati soltanto se uno dei partecipanti allo studio era presente al parto con questo specifico obiettivo (e non in qualità di clinico).

Tecnica della Kristeller

Nel centro in questione non esiste una tecnica unificata per l'applicazione della pressione sul fondo dell'utero. Alcuni medici applicano una pressione costante sul fondo uterino con una sola mano, altri usano entrambi i pugni, e alcune volte il gomito. Non sono stati usati dispositivi gonfiabili per quello scopo.

Acquisizione del volume ecografico in 4D

Tutte le pazienti reclutate sono state invitate a sottoporsi a ecografia transperineale (TPUS) a 3-6 mesi dal parto. Durante la scansione TPUS sono stati acquisiti due volumi dinamici in 4D per ogni paziente: la prima sotto la massima contrazione dei muscoli del pavimento pelvico (PFMC) e la seconda sotto manovra di Valsalva al suo acme. Prima delle acquisizioni alle donne era spiegato verbalmente e con dei feedback visivi come contrarre i muscoli del pavimento pelvico e come effettuare la manovra di Valsalva che doveva durare almeno sei secondi.

Le acquisizioni sono state effettuate con un apparecchio Voluson E8 (General Electric Kretz Ultrasound, Zipf, Austria) con una sonda RAB 8-4 MHz da un investigatore tra otto partecipanti (G.S., I.C., G.P., C.A., M.C.P., J.K., E.M., L.C.) con oltre 2 anni di esperienza in ecografie del pavimento pelvico in 4D, sotto la diretta supervisione del primo autore (A.Y.). Tutti gli operatori non erano a conoscenza dei dati intra-partum della paziente. Le scansioni in 4D sono state acquisite nel piano sagittale mediano attraverso un approccio transperineale, con la paziente in posizione litotomica e con la vescica vuota. Ai fini dell'acquisizione dopo l'attivazione della funzione 4D il piano dell'area minima dello hiatus genitale è stata ottenuta tracciando una linea dritta sul piano sagittale mediano a partire dal margine posteriore della sinfisi pubica fino al margine anteriore del muscolo pubo-rettale al livello dell'angolo anorettale (Omniview-VCI line); la linea omniview era settata su 1-2 cm. ▶

Ultime novità in Patologia Ostetrica

Fundal pressure in second stage of labor (Kristeller maneuver) is associated with higher risk of levator ani muscle avulsion

Analisi dei volumi 4D

L'area iatale è stata misurata in modalità offline e in forma anonima con la tecinca OmniView-VCI a riposo, alla massima contrazione dei muscoli del pavimento pelvico e sotto Valsalva. Il "balloning" è stato diagnosticato in presenza di un'area iatale maggiore di 25 cm^2 durante l'acme della manovra di Valsalva. La co-attivazione del LAM era definita da un restringimento dello iato genitale sotto Valsalva. Ogni misurazione era effettuata tre volte e l'area media era registrata. L'integrità dell'elevatore era invece attestata sotto la massima contrazione dei muscoli del pavimento pelvico utilizzando una tecnica multistrato (Ecografia tomografica; TUI). Un'avulsione completa del muscolo puborettale era diagnosticata se veniva riscontrata un'anomala inserzione del LAM nelle tre scansioni centrali. Nei casi dubbi è stato utilizzato come marker un gap tra elevatore e uretra maggiore di 2.5 cm per definirne un'inserzione anomala.

La statistica è stata disegnata al fine di identificare un'incidenza raddoppiata di avulsione del LAM nel gruppo Kristeller come outcome primario. Era perciò necessario avere 133 pazienti per ogni braccio per essere sicuri di rifiutare l'ipotesi nulla che la Kristeller non aumenta il rischio di avulsione del LAM con una potenza statistica dell'80% e una probabilità di tipo I del 5%. Aspettandosi un massimo del 10% di pazienti perse al follow up sono state incluse 150 pazienti per braccio. La media, la deviazione standard e il tasso sono stati usati come descrittori statistici. Le caratteristiche materno-fetali sono state comparate usando il test chi-Square per le variabili categoriche, mentre le variabili continue sono state analizzate con ANOVA. È stato utilizzato un modello di regressione multivariata inclusa l'età materna, il BMI, il peso alla nascita, episiotomia, durata del primo e secondo stadio di travaglio, e analgesia epidurale. I dati sono stati analizzati con SPSS versione 23.0 per Windows e un valore di p inferiore a 0.05 è stato considerato significativamente statistico. Il disegno del protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'ospedale universitario Sant'Orsola Malpighi (approvazione n. 96/2014/O/Oss). Al momento dell'arruolamento le pazienti firmavano un consenso informato.

Risultati

Nel corso dello studio 300 donne sono state arruolate prospetticamente (150 casi e 150 controlli). Tra queste donne 134 (89.3%) nel gruppo Kristeller e 128 (85.3%) nel gruppo di controllo si sono presentate all'appuntamento per l'ecografia transperineale. Il tasso di episiotomia era significativamente più alto nel gruppo Kristeller. Le pazienti sottoposte a Kristeller inoltre mostravano un tasso più elevato di avulsione dell'elevatore dell'ano (38/134 ossia il 28.36% vs.18/128; 14.06%, p= 0.005). Le pazienti del gruppo Kristeller inoltre presentavano un'area iatale maggiore sotto Valsalva (21.3±5.8 vs. 19.7±5.0 cm^2, p=0.017) e avevano un aumento maggiore della stessa da riposo alla manovra di Valsalva (6.4±4.7 vs. 4.9±4.2 cm^2, p=0.007). D'altra parte, l'area iatale a riposo e sotto contrazione non differisce significativamente tra i due gruppi. Successivamente sono state ulteriormente esaminate le pazienti con e senza avulsioni del LAM per indagare se eventuali fattori predittivi si potessero correlare alle lesioni del LAM. La manovra di Kristeller era più comune nelle donne con avulsione del LAM rispetto a quelle senza avulsione (38/56; 67.9% vs. 96/206; 46.7%, p=0.005). L'età materna era maggiore nelle pazienti con avulsione del LAM 34.0±4.9 vs. 32.5±5.3 anni, p=0.04) .

Con una regressione logistica multivariata è stato verificato che la manovra di Kristeller si configura come unico fattore predittivo indi- ▶

Ultime novità in Patologia Ostetrica

Fundal pressure in second stage of labor (Kristeller maneuver) is associated with higher risk of levator ani muscle avulsion

pendente di avulsione del LAM nella nostra popolazione (OR 2.5, 95 C.I. 1.29- 4.51) tra i vari fattori studiati (età materna, BMI, peso del neonato alla nascita, episiotomia, durata del primo e secondo stadio del travaglio ed analgesia peridurale). Nella popolazione studiata non sono state riportate lesioni o morti neonatali , distocia di spalla o lesioni materne traumatiche come fratture costali.

DISCUSSIONE

Lo studio fornisce dati inediti circa gli effetti della manovra di Kristeller sui muscoli del pavimento pelvico. Si è dimostrato che la pressione a livello del fondo uterino nel secondo stadio del travaglio è associato con un rischio più che raddoppiato di avulsione del LAM dopo il primo parto vaginale di una donna. Questo si è dimostrato come effetto indipendente considerando altri cofattori come il BMI, il peso alla nascita, l'episiotomia, la durata del secondo stadio di travaglio e analgesia epidurale.

Anche se la manovra di Kristeller viene ampiamente utilizzata, secondo alcuni ginecologi ostetrici il suo utilizzo sarebbe ingiustificato vista la scarsa numerosità di dati di alta qualità inerenti rischi e benefici. Secondo gli autori questo sarebbe quindi il primo studio a valutare gli effetti della Kristeller sull'incidenza di lesioni del LAM.

Identificare un fattore di rischio modificabile è di grande importanza clinica. Il danno sul LAM è associato a una ridotta forza della contrazione muscolare e soprattutto ai segni e sintomi di prolasso del compartimento anteriore e centrale. In addizione a ciò l'avulsione del LAM aumenta il rischio di incontinenza urinaria e recidiva di prolasso. Allo stato attuale si ritiene che l'anello di congiunzione tra il parto vaginale e il prolasso sia costituito da lesioni del LAM. Dato che non esistono benefici comprovati nell'applicazione della manovra di Kristeller e che è associata a un maggiore rischio di lesioni del pavimento pelvico bisognerebbe tenerne conto nel valutare i pro e i contro dell'applicazione della manovra e richiedere alla paziente un consenso informato qualora si rendesse necessaria, al contrario di quella che sembrerebbe essere una tendenza frequente come emerso dallo studio e cioè il non riportare sempre la manovra di Kristeller nei documenti del parto.

Lo studio ha ulteriori limiti. Anche se casi e controlli sono stati incrociati per la gran parte dei fattori di rischio, non si può escludere che l'indicazione all'esecuzione della Kristeller sia un fattore confondente. Tale indicazione infatti era data dal clinico. Servirebbe uno studio randomizzato controllato per valutare la relazione tra pressione sul fondo uterino e avulsione del LAM. Ovviamente uno studio del genere non può essere realizzato per le implicazioni etiche.

Tra gli altri limiti va considerata la mancata standardizzazione della tecnica di esecuzione della Kristeller, e infine lo studio si propone di correlare l'avulsione del LAM e la durata del secondo stadio di travaglio, tuttavia questo viene ridotto in durata dall'applicazione della manovra.

In conclusione lo studio suggerisce che la manovra di Kristeller è associata con un rischio raddoppiato di avulsione del LAM quando applicata nelle pazienti al primo parto vaginale. Questa associazione è indipendente considerati gli altri fattori di rischio di avulsione del LAM e bisogna che ciò venga considerato quando si pratica la Kristeller, non dimenticando di eseguire un adeguato counselling alle pazienti. ●

Ultime novità in Patologia Ostetrica

Fundal pressure in second stage of labor (Kristeller maneuver) is associated with higher risk of levator ani muscle avulsion

COMMENTO

Professor **Giovanni Zanconato**
Dottoressa **Elena Cavaliere**
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata | Verona

Lo studio di Youssef e coll. ha come argomento la manovra di Kristeller (MdK) - *fundal pressure,* nella letteratura internazionale- ed il danno perineale derivante dalla sua esecuzione nell'assistenza al parto.

Nella parte introduttiva gli Autori propongono le considerazioni comunemente associate alla MdK: in particolare i dubbi irrisolti circa il suo ruolo nell' assistenza al travaglio, le sue incerte indicazioni, l'essere una "tecnica" non standardizzata, la dubbia efficacia e i potenziali rischi materno-fetali associati.

Viene fra gli altri citata la Cochrane review di Hofmeyr et al. (2017) che non è conclusiva nei confronti della manovra, relativamente ai suoi vantaggi ed agli effetti avversi. Fra questi ultimi, quelli materni includono appunto i danni al perineo, in termini di lacerazioni di grado severo e le sequele per la funzione del pavimento pelvico, in analogia a quanto si osserva per il parto operativo con forcipe e per i parti con periodo espulsivo prolungato, considerati entrambi fattori di rischio per l'avulsione del muscolo elevatore dell'ano (LAM).

All'origine dello studio vi è anche l'evidenza scientifica consolidata relativa all'associazione fra l'avulsione del muscolo elevatore ed il successivo prolasso genitale. Si spiega dunque l'importanza della ricerca, mediante l'uso delle più recenti tecniche ecografiche 4D, del danno ostetrico a carico del LAM e la sua associazione con la MdK.

Lo studio prospettico caso-controllo è stato realizzato in un arco temporale di 30 mesi, con reclutamento di due gruppi di nullipare o con MdK e gruppo controllo.

È interessante il dato fornito circa la valutazione preliminare che ha accertato un importante *underreporting* della MdK: per questo motivo gli Autori hanno ovviato alla mancata trascrizione del dato nella cartella clinica presenziando ad ognuno dei parti inclusi nello studio.

I casi ed i controlli sono stati appaiati tenendo conto di alcuni parametri materni (BMI, partoanalgesia, durata del 2° stadio) e del peso fetale alla nascita. A tutte le pazienti è stata offerta una valutazione ecografica a distanza di 3-6 mesi dal parto, dal momento che la lesione dei muscoli profondi del pavimento pelvico, sebbene valutabile anche con un esame clinico, viene meglio oggettivata con l'impego, oltre che della risonanza magnetica, anche dell'ecografia.

Nello studio, l'esame ecografico è stato eseguito da operatori esperti nella tecnica ecografica 4D, e *blinded* relativamente alle caratteristiche cliniche della paziente. La tecnica ha valutato l'integrità del muscolo elevatore e le dimensioni dello hiatus genitale in condizioni di massima contrazione del piano muscolare perineale e di Valsalva.

Per quanto riguarda i risultati, nel periodo di studio sono state reclutate 300 puerpere al primo parto, equamente distribuite nei due gruppi, mentre l'analisi finale, tenuto conto della quota persa al *follow-up*, ha ri-

Ultime novità in Patologia Ostetrica

Fundal pressure in second stage of labor (Kristeller maneuver) is associated with higher risk of levator ani muscle avulsion

guardato 262 donne che hanno aderito allo studio ecografico.

Le pazienti nei due gruppi di studio hanno caratteristiche simili relativamente ad alcune variabili ritenute rilevanti per lo studio: età e BMI materni, peso fetale alla nascita, età gestazionale, durata dei tempi del parto, partoanalgesia, uso di ossitocina. Unica differenza significativa è la prevalenza di episiotomia, attuata quasi esclusivamente nel gruppo MdK. Dato rilevante è quello relativo al danno dell'elevatore dell'ano diagnosticato più spesso nel gruppo MdK, 28.4% vs 14.1% ($p<0.005$). Anche il confronto relativo alla frequenza dell'uso della MdK nel gruppo delle pazienti con avulsione (n=56) e in quello di donne con elevatore integro (n=206) ha prodotto una differenza statisticamente significativa tra i rispettivi valori di 67.9% e 46.6%.

L'analisi multivariata dell'insieme delle pazienti con lesione del LAM ha consentito di riconoscere la MdK come fattore indipendente predisponente alla avulsione fra tutti i fattori di rischio studiati (età materna, BMI, peso fetale, episiotomia, durata del travaglio e partoanalgesia).

Si conclude quindi con la considerazione che la MdK non ha causato né danni al neonato né traumi materni di altra natura, quali ad esempio fratture costali, nella popolazione studiata.

Alcune considerazioni. Lo studio ecografico a 3-6 mesi dal parto, indica una frequenza doppia di danno perineale a carico del LAM quando venga esercitata una manovra di Kristeller in periodo espulsivo, rispetto ai controlli che hanno concluso il parto in modo del tutto spontaneo.

Da un punto di vista di strumenti diagnostici, la tecnica utilizzata ha garantito la qualità del dato: l'ecografia 4D è, rispetto alla RNM, più economica ed accessibile alla maggior parte dei ginecologi. La via transperineale è una modalità più semplice della via transrettale per valutare i danni ostetrici dei piani muscolari profondi del pavimento pelvico, il *ballooning* dell'area dello hiatus genitale o l'avulsione del LAM.

Lo studio di Youssef e coll. ha il pregio di dedicarsi ad un argomento finora non esplorato e di creare dunque un precedente di riferimento per gli studi a venire. La mancanza di informazioni relative alle circostanze in cui è stata eseguita la MdK ovvero le indicazioni alla manovra, rappresenta però un limite, peraltro segnalato dagli stessi Autori.

Come detto nella parte introduttiva del lavoro, l'opinione comune è che la MdK risponda alla necessità di accelerare la fuoriuscita dell'estremo cefalico fetale: seppure in assenza di indicazioni "formali", il più delle volte tale necessità nasce da alterazioni del tracciato cardiotocografico (CTG) o dall' esaurimento delle forze materne. Dunque non già una manovra eseguita "di routine" ma bensì attuata in situazioni che richiedono all'Ostetrico di diventare, in urgenza, operativo, avendo come alternativa l'uso della ventosa ostetrica (VO) o del forcipe.

Queste soluzioni, anche se decisamente più tecniche e "controllabili" comportano a loro volta esiti all'integrità del perineo materno: la letteratura scientifica sull'argomento oltre ad attribuire ai parti vaginali senza distocia un rischio del 15-20% di avulsione dell'elevatore dell'ano, quantifica in misura superiore il rischio di avulsione del LAM associato ai parti operativi, sia a quelli con applicazione di VO (10-30%) ma in particolar modo a quelli assistiti con forcipe (35-70%).

Lo studio in esame, escludendo i parti strumentali dalla popolazione selezionata, manca perciò di un confronto utile a collocare la MdK e i rischi connessi, all'interno di una tipologia più ampia di parto complicato. ●

Ultime novità in Senologia

Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers - Are All Tests Born Equal?

Daniel F. Hayes, MD

Jama oncology editorial 2018 Jun

A cura della Dottoressa ***Martina Arcieri***

Siamo entrati nell'era della medicina oncologica di precisione, grazie ai progressi tecnologici nell'analisi degli acidi nucleici e delle proteine e alla conseguente produzione di agenti terapeutici mirati. La medicina di precisione si basa sull'utilizzo di biomarcatori tumorali, di cui è essenziale conoscere anche i test che vengono utilizzati per la loro identificazione. I test effettuati possono essere molteplici per un unico biomarcatore e possono variare per precisione del risultato, anche fornendo risposte differenti. Risulta pertanto importante che i clinici non solo conoscano i biomarcatori tumorali ma anche come questi sono stati determinati.

Esistono due concetti fondamenti nella valutazione di un test per un biomarcatore: la validità analitica e l'utilità clinica.

La validità analitica comporta problematiche preanalitiche ed analitiche, un test deve rispondere a tre requisiti essenziali: accuratezza, attendibilità e riproducibilità.

L'utilità clinica, invece, deve essere supportata da un alto livello di evidenza che dimostri il miglioramento degli outcomes del paziente grazie all'utilizzo del biomarcatore.

La validità analitica e l'utilità clinica sono due caratteristiche imprescindibili, nessuna della due è sufficiente da sola a giustificare l'introduzione nella routine clinica di un biomarcatore e dei test utilizzati per la sua identificazione. Un'importante problematica è connessa alla regolamentazione dei biomarcatori. Per poter introdurre un nuovo farmaco è necessario l'autorizzazione della US Food and Drug Administration (FDA) (o di agenzie analoghe negli altri Stati) previa dimostrazione che il nuovo farmaco o l'utilizzo nuovo di un farmaco già in uso sia sicuro ed efficace. Invece, il quadro normativo che regola i test di laboratorio, compresi quelli per la determinazione dei biomarcatori tumorali, è spesso inconsistente.

Negli USA la supervisione su questi test è affidata all'ufficio *In Vitro Diagnostics on the devices (Center for Devices and Radiologic Health)* della FDA, che valuta in maniera eccellente la validità analitica dei test ma non ha potere sull'analisi dell'utilità clinica di un biomarcatore. Questo significa che l'approvazione di un test non implica necessariamente che il biomarcatore sia utile per indirizzare le cure del paziente. Inoltre, alcuni test non sono mai stati sottomessi all'autorizzazione della FDA ma sono commercializzati come test sviluppati in laboratorio (laboratory-developed tests LDTs) in ▶

Ultime novità in Senologia

Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers - Are All Tests Born Equal?

base ad una discrezionalità di applicazione della legge, decisa dalla FDA alcuni decenni fa. Fino a quando un test non viene commercializzato, un LDT può essere eseguito da un singolo laboratorio e i risultati possono essere forniti ai medici per la cura dei loro pazienti, inoltre il costo del test può essere rimborsato dai *Centers for Medicaid & Medicare Serviceses* o da altri terzi paganti. Sebbene i laboratori che effettuano i LDTs dovrebbero essere certificati da *Medicaid & Medicare Services,* la validità analitica e l'utilità clinica dei test non sempre vengono esaminate e documentate. Tutti questi fattori hanno determinato confusione e incertezza nella pratica clinica. Pertanto, circa 3 anni fa, la FDA aveva iniziato un processo di revisione della discrezionalità in materia di LDTs, principalmente per quanto riguarda i test ad alto rischio, multiparametrici e basati sulla genomica, ma le disposizioni provvisorie che erano state applicate sono state revocate alla fine del 2016, causando molte polemiche.
Due articoli pubblicati su JAMA Oncology affrontano questi temi. Nel primo, un gruppo di patologi appartenenti ad un consorzio all'interno del *College of American Pathologists* (CAP) ha revisionato 6897 test effettuati nei loro centri, su alcuni pezzi istologici fissati in formalina e paraffinati, per le anomalie genetiche in BRAF, EGFR e KRAS. Ognuno di questi biomarcatori tumorali ha una comprovata utilità clinica legata alla presenza di terapie target. Circa il 15% di questi test sono effettuati utilizzando kit commercializzati da compagnie (CD) approvate dalla FDA mentre il restante 85% hanno usato kit LDTs. Gli autori hanno riportato livelli di concordanza accettabili tra i due tipi di test. Gli autori concludono pertanto che gli sforzi della FDA per imporre una regolamentazione più rigorosa di questi test potrebbero non essere giustificati.
Il Prof. Daniel F Hayes (past president ASCO) esprime il suo commento riguardo questo studio. Primo, i test di competenza del CAP sono un'eccellenza. Ad esempio, il CAP e l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) hanno collaborato alla stesura delle linee guida sui test per HER2 e per i recettori ormonali nel cancro della mammella. I test di competenza sono stati incorporati nelle linee guida fin dall'inizio e hanno determinato una migliore standardizzazione di questi fattori predittivi critici.
Questo studio perciò rappresenta solo quei patologi che hanno partecipato al test di competenza del CAP. Bisognerebbe pertanto sperare che il campione di ciascun paziente sia testato in uno di questi laboratori e non in uno non incluso nello studio. Secondo, circa il 15% dei laboratori partecipanti utilizzava un kit CD e spesso il metodo utilizzato è stato alterato rispetto alle istruzioni del produttore per soddisfare esigenze specifiche. Infine, l'individuazione di una mutazione o di altre anomalie genetiche presenti in questi 3 geni richiede test relativamente semplici e diretti.
Pertanto, sebbene sia rassicurante il fatto che laboratori diversi, che utilizzano tecniche e test diversi, abbiano solitamente prodotto gli stessi risultati per BRAF, EGFR e KRAS, questi risultati possono non essere validi per altri test tumorali più complessi. Questa problematica si collega al secondo articolo, quello di Torga e Pienta. In questo piccolo studio, campioni di sangue, prelevati contemporaneamente, sono stati inviati a due differenti laboratori per testare le anomalie genetiche presenti nel DNA tumorale libero circolante, testando un panel di biomarcatori che potrebbe risultare utile per terapie target. L'utilità clinica di questo approccio è, comunque, ben lontana dall'essere accettata e innumerevoli trial prospettici stanno cercando di valutare questa strategia. Idealmente, si preferirebbe raccogliere il tessuto per l'analisi genomica in tempo reale, quando il paziente è un candidato per il trattamento specifico e, ancora meglio, ▶

Ultime novità in Senologia

Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers - Are All Tests Born Equal?

in modo seriale durante il corso del trattamento di quello specifico paziente. Tuttavia, le biopsie in caso di metastasi possono essere difficili da effettuare, dispendiose e persino pericolose. A questo proposito, le analisi usando un campione di sangue o la cosiddetta "biopsia liquida" sono allettanti. Però Torga e Pienta hanno ottenuto, nel loro studio, risultati preoccupanti. Sono stati raccolti campioni di sangue da 40 pazienti ed inviati a due differenti laboratori. Sei di questi campioni sono risultati non valutabili, e nei restanti 34, la concordanza completa tra i due test è stata osservata solo in 9 casi (35%). Di questi 9, solo 3 avevano profili mutazionali concordanti e sovrapponibili (nei restanti 6 pazienti non sono state rilevate mutazioni con entrambi i test). Il 65% dei 34 campioni valutabili aveva solo una parziale o addirittura nessuna concordanza tra i due test: i test sono risultati parzialmente concordanti in 6 casi mentre nessuna congruenza è stata trovata in 16 campioni.

Qual è il vero risultato? Nessuno può saperlo. Lo studio di Torga e Pienta fornisce un importante avvertimento di cautela, su cui tutti dovremmo soffermarci. In linea di principio, si può assumere che sia clinicamente utile la rilevazione di mutazioni attraverso una biopsia liquida in un paziente con malattia metastatica nel caso in cui siano disponibili terapie specifiche. Secondo il Professor Hayes, un pessimo test per un biomarcatore tumorale è da intendersi come una pessima medicina. Pur riconoscendo l'importante contributo nella cura del paziente fornito da molti LDT, è possibile che per molti test eseguiti ogni giorno, in tutti gli Stati Uniti, i medici che li interpretano si assumono, senza averne la certezza, la responsabilità indiretta di certificarne l'accuratezza e la fondatezza d'uso. ●

Ultime novità in Senologia

Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers - Are All Tests Born Equal?

COMMENTO

Dottoressa **Luisa Carbognin**
Medico Oncologo | Divisione di Ginecologia Oncologica | Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS | Roma

L'innovazione che caratterizza la medicina di precisione rappresenta la naturale evoluzione della medicina moderna rispetto al concetto di medicina di popolazione che ha guidato la ricerca in ambito biomedico negli ultimi 50 anni. Anche l'oncologia è attraversata da questo profondo cambiamento che ha portato all'introduzione del concetto di 'oncologia di precisione' che prevede di assegnare al paziente un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche molecolari della neoplasia di cui è affetto. La classificazione del tumore basata sulla caratterizzazione delle alterazioni genetiche, epigenetiche o proteomiche dei tumori rappresenta quindi uno dei cardini su cui si basa l'oncologia di precisione.

Questo approccio sostituisce il classico concetto '*one size fits all*', che prevedeva la categorizzazione della neoplasia sulla base dell'organo da cui prende origine e del tipo istologico.

Ai fini di consentire un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche molecolari del paziente e della sua malattia, l'integrazione tra l'innovazione tecnologica e la ricerca traslazionale rappresenta un aspetto fondamentale per identificare dei biomarcatori tumorali, bersagli di specifici farmaci *targeted* o predittivi di risposta o resistenza ad un farmaco specifico. In tale contesto, l'editoriale dal titolo '*Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers – Are All Tests Born Equal?*' di *Hayes DF*, relativo a due studi pubblicati su JAMA Oncology *(Kim AS et all. e Torga G e Pienta KJ)* sottolinea le criticità relative all'identificazione e all'utilizzo di biomarcatori nella pratica clinica[1].

In particolare, il primo lavoro condotto da un gruppo di patologi appartenenti al *College of American Pathologists* (CAP) suggerisce un elevato tasso di accuratezza (97%) tra l'utilizzo di test definiti *laboratory-developed tests* (LDTs) e test US Food and Drug Administration-*approved companion diagnostics* (FDA-CDs)[2]. Considerando l'elevata concordanza tra le due tipologie di test di laboratorio, gli autori concludono sottolineando la rilevanza clinica dell'utilizzo dei LDTs e mettendo in secondo piano il ruolo regolatorio dell'FDA nell'approvazione di questi test. Tuttavia, va sottolineato come il confronto tra i test sia stato condotto da patologi appartenenti al CAP e pertanto dotati di un expertise specifica. Inoltre, l'analisi prevedeva la determinazione di alterazioni genetiche relative a tre soli geni (*BRAF*, *EGFR*, *KRAS*) e pertanto non è automatico che la concordanza possa essere la stessa anche per altre alterazioni genetiche in particolare se relative a test che richiedono processi più complessi.

La riflessione critica che emerge riguarda il delicato rapporto tra:

1) la validità intrinseca analitica di un test specifico nell'identificare un biomarcatore;
2) il valore in termini di predittività dello stesso biomarcatore in relazione ad uno specifico farmaco (o a una classe di farmaci) a bersaglio molecolare;
3) lo sviluppo di evidenze solide in merito alla capacità di quel farmaco di cambiare la storia naturale di quella malattia con quella determinata alterazione molecolare (quindi l'utilità clinica).

Ultime novità in Senologia

Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers - Are All Tests Born Equal?

Il concetto di validità analitica include l'accuratezza del test, l'affidabilità e la riproducibilità. Alcuni enti regolatori come l'FDA hanno tentato di mettere appunto un processo di revisione dei test di laboratorio, adottati per l'identificazione di biomarcatori molecolari, successivamente ritirato[3]. Una volta determinata la validità analitica, tale biomarcatore deve essere in grado di identificare un sottogruppo di pazienti di interesse sui quali dimostrare l'impatto clinico di uno specifico farmaco. Infatti, nella complessa biologia tumorale, non è sufficiente identificare un'alterazione molecolare per essere certi che questa possa rappresentare un fattore predittivo di risposta o resistenza terapeutica, in quanto la presenza di un'alterazione genetica e la disponibilità di un farmaco diretto contro di essa possono essere solo dei presupposti di efficacia che richiedono di essere dimostrati.

In termini di valore predittivo di un biomarcatore e della sua utilità clinica, numerosi esempi caratterizzano il trattamento oncologico di una serie di tumori solidi. Tra questi, il ruolo dell'overespressione e/o amplificazione del gene *HER2* nel tumore della mammella come fattore di risposta ed efficacia al Trastuzumab ha letteralmente rivoluzionato il suo trattamento indipendentemente dal setting di malattia (adiuvante, neoadiuvante e avanzato), identificando un sottogruppo di pazienti le quali, pur partendo da prognosi peggiore, grazie alla disponibilità di farmaci attivi anti-HER2, hanno beneficiato in termini di outcome globale[4]. A questo biomarcatore, che accompagna i recettori ormonali nella definizione più utilizzata degli immunofenotipi di carcinoma mammario, è verosimile che si aggiunga lo stato mutazionale del gene *PIK3CA*, alla luce dei recenti risultati dello studio SOLAR-1, che hanno evidenziato l'efficacia di alpelisib (un inibitore dell'isoforma α di PI3K) in aggiunta all'ormonoterapia in pazienti con tale gene mutato[5].

Se nel carcinoma della mammella i biomarcatori ad oggi necessari per impostare il miglior trattamento possibile sono pochi, in altre neoplasie solide, come i tumori del polmone non a piccole cellule (NSCLC), i pazienti in fase avanzata (al momento) richiedono una caratterizzazione molecolare che richiede almeno 5 test molecolari (in accordo con le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica, ESMO), cioè lo stato mutazionale dei geni *EGFR* e *BRAF*, il riarrangiamento dei geni *ALK* e *ROS1*, e la determinazione immunoistochimica di PD-L1[6]. A questi, si aggiungeranno a breve altri come la ricerca della mutazione puntiforme dell'esone 14 di *MET*, il riarrangiamento di *RET* e la analisi del carico mutazionale (Tumor Mutational Burden, TMB). Questo non solo a fini nosografici di classificazione molecolare, bensì perché per ognuna di queste alterazioni una serie di farmaci a bersaglio molecolare e l'immunoterapia per il TMB stanno dimostrando di migliorare la prognosi in modo clinicamente rilevante. Inoltre, proprio in questa malattia, è richiesta l'analisi molecolare alla progressione durante il trattamento con anti-EGFR nei pazienti mutati (per identificare un ulteriore marcatore, la mutazione di resistenza T790M necessaria al momento per identificare pazienti eleggibili a Osimertinib), e il monitoraggio dei meccanismi di resistenza diventerà a breve una necessità per scegliere i trattamenti più appropriati in caso di progressione nei pazienti con traslocazione di *ALK*.

La necessità clinica di ottenere in tempo reale queste informazioni molecolari sull'andamento della neoplasia avanzata e sulla possibilità di candidare o meno il paziente ad un trattamento specifico e la difficoltà, in alcune situazioni, ad ottenere una biopsia tissutale, hanno incrementato l'interesse nei confronti della biopsia liquida, cioè la ricerca di altera- ▶

Ultime novità in Senologia

Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers - Are All Tests Born Equal?

zioni molecolari specifiche su DNA circolante (cfDNA o ctDNA).

Il secondo lavoro commentato nell'editoriale si inserisce proprio all'interno del complicato contesto di questa procedura, sottolineando anche in questo caso la rilevanza della validità analitica[7]. Il dato eclatante che emerge da questo lavoro è rappresentato da un tasso di concordanza completa solamente del 22.5% dall'analisi molecolare su ctDNA mediante due diverse piattaforme (caratterizzate da un'elevata *self-reported* accuratezza, sensibilità e specificità) di *next-generation sequencing*, analisi di 40 campioni di sangue condotta in due diversi laboratori (CAP accreditati).

La necessità della validità analitica, che rappresenta un prerequisito per la validazione di un biomarcatore predittivo di efficacia di un determinato farmaco *targeted*, richiede un processo di analisi di utilità clinica (che si attua attraverso la sperimentazione clinica) altrettanto rapido ed efficace. In questo contesto, la frammentazione molecolare delle patologie in funzione delle alterazioni riscontrate, e la rapidità con la quale ogni anno la ricerca biomolecolare identifica nuovi sottogruppi di neoplasie sulla base di nuovi biomarcatori, spinge i ricercatori clinici a sviluppare nuovi modelli di disegno sperimentale che ottimizzino il tradizionale processo che va dalla fase I agli studi randomizzati. Inoltre, del tutto recentemente, l'approvazione FDA di alcuni farmaci a bersaglio molecolare e immunoterapici non sulla base della sede della neoplasia, bensì sulla presenza di alcune specifiche alterazioni molecolari (cioè la cosiddetta indicazione '*agnostica*'), sottolinea la necessità di percorrere nuove strade nella sperimentazione clinica che includano dall'inizio l'analisi molecolare estesa, l'identificazione di biomarcatori e la loro validazione.

Le riflessioni che emergono dallo stato della selezione molecolare nei tumori solidi, e le incertezze che ancora affiorano da questi ultimi dati, rappresentano certamente degli elementi di accortezza nella trasferibilità immediata e automatica di ogni innovazione tecnologica in questo contesto, ribaltando la tematica sulla necessità di supportare sempre e rapidamente tali innovazioni con dati clinici solidi e riproducibili. Chiaramente diventa un problema etico un risultato falsamente negativo che non indica una terapia 'salvavita' a un paziente in fase precoce di malattia (quindi con auspicabili obiettivi di guarigione), e diventa un problema sociale per la comunità e la sostenibilità globale dei sistemi sanitari un risultato falsamente positivo, che offre a un paziente una terapia costosa ma inefficace. ●

Bibliografia

1. *Hayes DF. Precision Medicine and Testing for Tumor Biomarkers - Are All Tests Born Equal? JAMA Oncol. 2018 Jun 1;4(6):773-774.*
2. *Kim AS, Bartley AN, Bridge JA et al. Comparison of Laboratory-Developed Tests and FDA-Approved Assays for BRAF, EGFR, and KRAS Testing. JAMA Oncol. 2018 Jun 1;4(6):838-841.*
3. *Evans BJ, Burke W, Jarvik GP. The FDA and genomic tests—getting regulation right. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2258-64.*
4. *Dawood S, Broglio K, Buzdar AU et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):92-8.*
5. *André F, Kaufman B, Juric D et al. A phase III study of alpelisib and fulvestrant in men and postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (BC) progressing on or after aromatase inhibitor (AI) therapy (SOLAR-1). Ann of Oncol, Volume 27, Issue suppl_6, 1 October 2016, 311TiP.*
6. *Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Jan 30. [Epub ahead of print].*
7. *Torga G, Pienta KJ. Patient-Paired Sample Congruence Between 2 Commercial Liquid Biopsy Tests. JAMA Oncol. 2018 Jun 1;4(6):868-870.*

Ultime novità in Uroginecologia

Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse

Karl Jallad, Beri Ridgeway, Marie Fidela R. Paraiso et al.

Femle Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery Month 2017

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

Il prolasso rettale e quello degli organi pelvici erano tradizionalmente trattati come entità separate, tuttavia più recentemente si è verificata una graduale transizione verso un approccio multidisciplinare per curare al meglio la paziente che presenta concomitanza dei due disturbi. Questo approccio ha migliorato il risultato chirurgico sia in termini di outcomes soggettivi che di risultato anatomico oggettivo. Il trattamento chirurgico del prolasso urogenitale può essere eseguito per via addominale o vaginale, tuttavia la colposacropessi o isteropessi per via addominale sono considerate il gold standard. Contemporaneamente la rettopessi ventrale ha guadagnato un ruolo centrale nel trattamento del prolasso rettale.
Le due tecniche prevedono la dissezione di piani e spazi anatomici sovrapponibili, e un chirurgo esperto in chirurgia del pavimento pelvico può eseguirle entrambe senza particolari difficoltà. Esistono diversi studi che dimostrano la fattibilità e la sicurezza della colposacro o isteropessi concomitante alla rettopessi ventrale, tuttavia sono pochi i dati circa gli outcomes chirurgici sia in termini di risoluzione dei sintomi delle pazienti che in termini di risultato anatomico.
L'obiettivo primario di questo studio dunque è quello di analizzare gli outcomes a lungo termine in una coorte di donne sottoposte a trattamento combinato di colposacropessi o isteropessi con rettopessi ventrale e di descriverne le complicanze peri e post operatorie

METODI

È stata selezionata retrospettivamente una coorte di 59 pazienti sottoposte tra gennaio 2009 e settembre 2015 a colposacropessi o isteropessi e concomitante rettopessi ventrale in un centro di terzo livello. Sono state escluse le pazienti sottoposte a rettopessi con resezione del sigma. Tre chirurghi esperti in medicina e chirurgia ricostruttiva pelvica femminile, con consolidata esperienza nell'esecuzione della colposacro o isteropessi addominale laparoscopica o robotica hanno eseguito la parte più strettamente uroginecologica; un unico chirurgo esperto in chirurgia colorettale e nello specifico nel trattamento del prolasso rettale ha eseguito la rettopessi ventrale. In tutti i casi l'intervento chirurgico è stato eseguito in modo standardizzato eccetto che per il tipo di protesi utilizzata per la rettopessi ventrale. La paziente era posta in posizione litotomica classica utilizzando la laparoscopia standard oppure robotica o la via addominale open. ▶

Ultime novità in Uroginecologogia

Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse

Per quanto concerne la tecnica, la fascia presacrale veniva sezionata fino al legamento longitudinale vertebrale tra S1-S2. Uno strumento utilizzato nella definizione dell'ampiezza delle anastomosi termino-terminali (dilatatore) è stato posizionato in vagina e nel retto per ridurre il prolasso e permettere l'identificazione più accurata del setto retto-vaginale. La dissezione del peritoneo pre-sacrale era ampliata fino al Douglas fino a consentire lo sviluppo del setto retto vaginale, estesa lateralmente al retto e medialmente alle branche dell'elevatore dell'ano fino al piano perineale. Il peritoneo sulla vagina veniva inciso trasversalmente e anteriormente consentendo lo sviluppo del setto vescico vaginale fino alla base vescicale (trigono).

Per la rettopessi ventrale è stata utilizzata una protesi realizzata con sottomucosa intestinale porcina (Surgisis Biodesign, Cook Medical, Lafayette, IN) o una mesh di Polipropilene a maglie leggere (NovaSilk or Restorelle, Coloplast, Minneapolis, MN). La protesi è stata poi ancorata alla parete rettale anteriore e ai fasci dell'elevatore dell'ano (in particolare il pubococcigeo) con 10-12 punti con fili a lento riassorbimento. Per la colposacro o isteropessi è stata impiegata una mesh a maglie leggere in Polipropilene (NovaSilk or Restorelle, Coloplast, Minneapolis, MN), ancorata alla parete vaginale mediante 4-6 punti con fili a lento riassorbimento.

La vagina e il retto sono stati spinti delicatamente per mezzo del dilatatore in direzione craniale e le protesi sono state ancorate al legamento longitudinale anteriore del sacro (S1-S2) con due suture con fili non riassorbibili o a lento riassorbimento senza ulteriore tensione. Il peritoneo al di sopra delle protesi è stato richiuso con fili a lento riassorbimento o con una "barbed suture" V-Lock (Covidien, Minneapolis, MN). È sempre stata eseguita una cistoscopia per controllare l'integrità della vescica e dell'uretra. Gli eventi avversi sono stati definiti a priori e raccolti fino a 6 settimane dopo l'intervento e sono riassunti nella **Tabella 2**. Sono stati considerati come correlati all'intervento chirurgico gli eventi verificatisi fino a 30 giorni dall'intervento. Nella valutazione post operatoria è stata inclusa il "Patient's Global Impression of Change" (PGIC). L'outcome composito "ricorrenza del prolasso degli organi pelvici "è stato definito come : 1) descensus apicale maggiore di un terzo della vagina o descensus della parete anteriore o posteriore fino o oltre l'imene, 2) la sensazione di un ingombro fastidioso in vagina, 3) re-intervento per prolasso degli organi pelvici fino all'ultima visita registrata. La definizione dell'outcome del prolasso rettale includeva: 1) evidenza di prolasso rettale esterno, 2) prolasso rettale percepito come fastidioso, oppure 3) re-intervento chirurgico per prolasso rettale entro l'ultima visita registrata. Un valore di P inferiore a 0.05 è stato fissato per definire la significatività statistica.

RISULTATI

In totale 59 pazienti sono state sottoposte a rettopessi ventrale in concomitanza a colposacro o isteropessi. L'età e il BMI medi erano rispettivamente 55.7 anni e 25.6 kg/m2 rispettivamente. Cinquantatré (89.8%) su 59 pazienti sono state operate con approccio LPS-robot assistito, cinque (8.5%) sono state operate in LPS standard, ed una paziente (1.7 %) con approccio laparotomico programmato. Tutte le pazienti erano sintomatiche e avevano un prolasso urogenitale di grado 2 o superiore ed un evidente prolasso rettale a tutto spessore della parete. Il 36.3% era già stato sottoposto in precedenza a chirurgia per prolasso rettale o urogenitale; Quarantotto pazienti (81.3 %) su 59 sono state sottoposte a colposacropessi, 11 su 59 a sacroisteropessi; 15 (31.2%) pazien- ▶

Ultime novità in Uroginecologogia

Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse

ti sono state sottoposte a isterectomia concomitante. In ventisette (45.7%) su 59 pazienti è stata impiantata anche una sling; tre (5.1%) pazienti hanno subito anche una riparazione di rettocele e una donna (1.7%) una correzione di cistocele. La perdita media intraoperatoria era 119.7 ml (SD, 75.8); il tempo operatorio medio era 308 (73.7) minuti, l'ospedalizzazione media era di due giorni (range, 1-18). La mediana di follow up per tutti i pazienti è stata di 17 mesi (range 1,76).

Il tasso di successo per la correzione del prolasso rettale da solo, del prolasso urogenitale da solo e di entrambi è stato rispettivamente dell'86.4 % (51/59), del 91.5 % (54/59) e del 79.6 % (47/59) rispettivamente. La **Tabella 1** rappresenta il tasso di recidiva del prolasso rettale e degli organi pelvici secondo la definizione di recidiva. Quando la recidiva è stata analizzata secondo modelli di analisi di sopravvivenza il tasso di successo composito per la correzione del prolasso urogenitale e prolasso rettale è risultato essere del 57.4 %. Gli score del ▶

Tabella 1

Tasso di prolasso rettale e urogenitale in base alla definizione di "Recidiva " di prolasso.			
Definizione di recidiva di prolasso	**Prolasso Rettale N=59, n(%)**	**POP, N=59, n(%)**	Prolasso urogenitale o rettale N=59, n=(%)
Outcome composito	8 (13.5)	12 (20.3)	12 (20.3)
Anatomico	8 (13.5)	12 (20.3)	12 (20.3)
Soggettivo	6 (10.1)	8 (13.5)	8 (13.5)
Re-intervento	6 (10.1)	7 (11.8)	7 (11.8)

Tabella 2

Eventi avversi peri e post operatori, N=59	
Eventi avversi perioperatori fino a 6 settimane dopo l'intervento	n (%)
Eventi avversi globali	15 (25.4)
Conversione a chirurgia open	1 (1.7)
Lesioni vescicali	1 (1.7)
Lesioni ureterali	0
Lesioni vascolari	0
Sanguinamenti maggiori	0
Trasfusione	0
Re-intervento	1 (1.7)
Re-ospedalizzazione	5 (8.5)
Infezione della ferita	4 (6.8)
Ileo paralitico	4 (6.8)
Occlusione del piccolo intestino	2 (3.4)
Ascesso pelvico	1 (1.7)
Sepsi	1 (1.7)
Complicanze cardiopolmonari	3 (5.1)
TVP/EP	2 (3.4)
Erosione di mesh (entro l'ultima visita registrata)	1 (1.7)
Discite (entro l'ultima visita registrata)	1 (1.7)

Ultime novità in Uroginecologogia

Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse

test PGIC, disponibili per 44(74.5%) su 59 pazienti hanno mostrato che 40 (91%) su 44 pazienti avevano un punteggio di 6 o 7 indicando una percezione di miglioramento significativo dopo la chirurgia.

Per quanto concerne le complicanze 15 pazienti (25.4%) sono andati incontro ad eventi avversi correlati alla chirurgia come mostrato nella **Tabella 2**. Il tasso di complicanze intraoperatorie è stato basso con un solo caso di lesione vescicale riportato. Non ci sono state lesioni intestinali o vascolari. Nessuna delle pazienti ha subito perdite ematiche superiori a 500 mL e nessuna ha richiesto una trasfusione intraoperatoria. Nel post operatorio, 5 (8.5%) su 59 pazienti sono state re-ricoverate per sepsi, ileo paralitico, occlusione del piccolo intestino, embolia polmonare e ascesso pelvico. Il tasso di infezione della ferita è stato di 4 (6.8%) su 59, ed è stato attribuito a infezione dei tessuti molli nei siti di inserzione dei trocars; tutti i casi sono stati risolti con terapia antibiotica orale. L'incidenza di occlusione del piccolo intestino e ileo paralitico è stata del 3.4% e 6.8% rispettivamente. Una paziente ha avuto un ascesso pelvico post operatorio che è stato risolto con terapia antibiotica. Due pazienti hanno avuto embolia polmonare nel post operatorio: di esse una aveva una mutazione del fattore V Leiden e ha sviluppato una TVP seguita da EP. Entrambe avevano fatto eparina sottocutanea come profilassi per il tromboembolismo. In una paziente è stata riscontrata un'erosione di mesh in vagina al controllo a 12 mesi, ed è stata trattata conservativamente con successo con estrogeni locali. In una paziente è stata fatta diagnosi di discite: in tale circostanza la donna era stata sottoposta a colposacropessi con impianto di una mesh sintetica e rettopessi ventrale con mesh biologica. La mesh era stata fissata al sacro con due punti di Polydioxanone riassorbibile. La paziente è stata quindi rioperata e la porzione della mesh ancorata al sacro è stata rimossa, di seguito ha fatto terapia antibiotica intensiva e la ripresa è stata completa senza ripercussioni a lungo termine. L'utilizzo di mesh biologiche sul retto era associato a un tasso globale di eventi avversi più elevato ($p<0.01$). Questa differenza rimaneva statisticamente significativa anche stratificando per i diversi parametri (odds ratio aggiustato, 4.9; 95% CI, 1.1–22.1; $P = 0.037$).

DISCUSSIONE

Le disfunzioni del pavimento pelvico si caratterizzano per la presenza frequente di prolasso multicompartimentale, basti considerare che in pazienti che lamentano descensus urogenitale è presente un prolasso rettale nel 14-55% dei casi. Recentemente la rettopessi ventrale ha guadagnato popolarità perché oltre ad evitare i rischi chirurgici correlati al confezionamento di un'anastomosi dopo una resezione del colon (tipico delle tecniche meno recenti), previene l'insorgenza di costipazione de novo associata alla dissezione dei legamenti laterali del retto e del retto stesso. Nello stesso tempo la colposacro o isteropessi è considerata come il gold standard per il trattamento del prolasso uterovaginale o del prolasso di cupola dimostrandosi superiore in termini di correzione anatomica alle tradizionali procedure per via vaginale. In questo studio retrospettivo la coorte di donne sottoposte a entrambe le procedure dimostrava di avere un **significativo miglioramento anatomico e soggettivo dopo chirurgia.** All'interno del campione analizzato le complicanze intraoperatorie sono rare, si sono però riscontrati **eventi avversi nel post operatorio correlati alla chirurgia in una donna su 4**. È stato riscontrato rispetto ad altri studi sulla colposacropessi mininvasiva un tasso più elevato di ileo paralitico, occlusione del piccolo intestino e infezione della ferita nelle pazienti sottoposte a ▶

Ultime novità in Uroginecologogia

Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse

concomitante correzione del prolasso rettale. La concomitanza della rettopessi potrebbe essere sufficiente a spiegare il rischio di questi eventi avversi, tuttavia un'ampia serie di pubblicazioni sulla rettopessi ventrale non ha riscontrato questo dato. Ad ogni modo è importante considerare che i tempi operatori più lunghi necessari per eseguire una chirurgia concomitante e il più alto tasso di comorbidità mediche e chirurgiche che sono spesso compresenti nella tipologia di pazienti che presentano un disturbo significativo del pavimento pelvico, pone le stesse pazienti a rischio maggiore di sviluppare queste complicanze. Il tasso globale di eventi avversi registrati in questo studio non si discosta molto da quelli riportati in letteratura. È stato anche riscontrato che l'utilizzo di protesi biologiche per sospendere il retto era associata a un tasso globale significativamente più alto di eventi avversi (risultati che si ottenevano anche stratificando per i vari parametri come BMI, età ecc.), nonostante queste sembrerebbero essere preferibili per il minor rischio di erosione. Le mesh biologiche sono spesso utilizzate quando si pratica un'estesa adesiolisi vicino al retto o quando la paziente presenta delle comorbidità significative, fattori che potrebbero spiegare un tasso più alto di complicanze; inoltre secondo gli autori il tasso di eventi avversi potrebbe essere correlato al tipo di mesh utilizzata. Sono tuttavia necessari studi più ampi per stabilire se le protesi biologiche siano realmente associate a un più alto tasso di complicanze. Anche se rara, la discite è una complicanza seria che può portare a gravi sequele a lungo termine. Diversi casi di discite associate a colposacro e isteropessi sono state riportate in letteratura; è comunque poco chiaro se l'aggiunta della rettopessi e l'utilizzo di una mesh biologica aumentino il rischio di discite. Essa si può verificare in conseguenza della fissazione della protesi a un punto più alto del sacro e alla transfissione con il punto, del disco tra L5 e S1. Data la natura retrospettiva dello studio non è stato possibile stabilire se questa era la regione per cui le pazienti sviluppavano una discite. Tuttavia è importante ricordare che la protesi dovrebbe essere suturata sempre sotto S1 e non in profondità nello spazio interdiscale per evitare questa complicanza.

Punti di forza dello studio sono un follow up a lungo termine (mediana 17 mesi, range 1-76), e l'affidabilità dei dati raccolti nel database elettronico. Un bias è certamente quello relativo al disegno retrospettivo dello studio e all'eterogeneità della coorte con alcune pazienti già sottoposte in precedenza a chirurgia; altra criticità è relativa alle informazioni inerenti alle pazienti perse al follow up, e della mancanza di potenza statistica nel definire fattori di rischio associati alle complicanze peri e post operatorie.

Ultime novità in Uroginecologogia

Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse

COMMENTO

Dottor **Giuseppe Campagna**
Dipartimento di Scienze della Salute della Donna e del Bambino e di Sanità Pubblica | Centro di medicina e chirurgia ricostruttiva pelvica femminile | Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS | Roma

Tradizionalmente il prolasso degli organi pelvici (POP) e il prolasso rettale sono sempre stati trattati come entità separate pur condividendo una comune fisiopatologia. Negli ultimi anni, tuttavia, si è verificata una progressiva tendenza a trattare in maniera integrata le due patologie ed i sintomi ad esse correlate.

Il trattamento chirurgico combinato del prolasso rettale e pelvico concomitanti può avvenire per via addominale o perineale. Se la colposacropessi è oramai considerata il trattamento gold standard per il prolasso apicale con tassi di successo anatomico superiori a quelli ottenuti con la chirurgia vaginale, la rettopessi ventrale ha progressivamente acquisito un ruolo di prima istanza nella cura del prolasso rettale.

Entrambe le procedure, beneficiando della medesima dissezione chirurgica, possono essere effettuate nello stesso tempo chirurgico avvalendosi dell'approccio mini-invasivo laparoscopico. Sebbene ci siano ancora pochi studi che analizzano gli outcome anatomici e le complicanze perioperatorie delle due procedure combinate, i dati che ne emergono dimostrano che il trattamento integrato per via laparoscopica sia sicuro ed efficace.

L'obiettivo primario dello studio "Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse" è quello di descrivere gli outcome anatomici e soggettivi a lungo termine della rettopessi ventrale associata alla colposacropessi/ isterosacropessi per il trattamento del prolasso rettale e uterovaginale concomitante. L' obiettivo secondario è invece quello di descrivere le complicanze peri e post operatorie associate a tale intervento chirurgico.

Il lavoro analizza in maniera retrospettiva 59 pazienti sottoposti a tale tipo di procedura tra il 2009 ed il 2015 in un centro di terzo livello. Di queste, 53 sono state operate con approccio LPS-robot assistito, cinque in LPS standard, e un approccio laparotomico. Tutte le pazienti selezionate erano sintomatiche, con un prolasso urogenitale di grado 2 o maggiore, ed un prolasso rettale a tutto spessore. In questo studio la coorte di donne sottoposte a entrambe le procedure dimostrava di avere un significativo miglioramento anatomico e soggettivo dopo chirurgia. All'interno del campione analizzato le complicanze intraoperatorie sono rare, si sono però riscontrati eventi avversi nel post operatorio correlati alla chirurgia in una donna su 4.

La peculiarità di questo studio è, certamente, quella di aver analizzato gli outcomes a lungo termine e, quindi, l'efficacia di due tecniche chirurgiche attuate simultaneamente per il trattamento di un prolasso tricompartimentale. Come accennato precedentemente, infatti, la colposacropessi e la rettopessi ventrale sono tecniche innovative di appannag-

Ultime novità in Uroginecologogia

Long-Term Outcomes After Ventral Rectopexy With Sacrocolpo- or Hysteropexy for the Treatment of Concurrent Rectal and Pelvic Organ Prolapse

gio di due discipline diverse (uroginecologia e proctologia) e ciò ha portato, in passato, ad un trattamento subottimale delle pazienti con prolasso urogenitale. Secondo questo studio, tale trattamento combinato sembra essere efficace nella cura del prolasso urogenitale associato a sindrome da defecazione ostruita, ove sia presente un prolasso rettale.
Inoltre, il lungo follow up di circa un anno e mezzo, con una mediana di 17 mesi, ha concesso di riportare l'effettivo tasso di complicanze a lungo termine che sono, spesso, non conosciute. È importante sottolineare che tutte le complicanze presentatesi sono comunque state risolte con terapia medica conservativa, eccetto che per una paziente, che ha presentato discite sacrale, per cui è stato necessario un re-intervento per rimuovere la parte di protesi suturata sul sacro.
I limiti dello studio, di contro, sono in parte già ben descritti dagli autori stessi: tra questi, il disegno retrospettivo dello studio, l'eterogeneità della coorte con alcune pazienti già sottoposte in precedenza a chirurgia; la perdita di informazioni inerenti alle pazienti perse al follow up, e della mancanza di potenza statistica nel definire fattori di rischio associati alle complicanze peri e post operatorie.
Va aggiunto a questo, che un BIAS dello studio è l'aver sottoposto alcune pazienti a rettopessi con posizionamento di rete biologica e altre con posizionamento di rete sintetica. È risaputo, infatti, che l'utilizzo di rete biologica è gravato da un tasso di complicanze maggiore.
Inoltre, alcune pazienti sono sottoposte a chirurgia LPS tradizionale, altre a LPS-robotica e una sola paziente a chirurgia open. Questo sottolinea la necessità di uniformare il campione per una migliore definizione dell'effettivo tasso di complicanze.
Infine, la valutazione soggettiva dell'efficacia del trattamento, viene valutata esclusivamente mediante indice PGIC. Sarebbe opportuno valutare, mediante somministrazione di questionari validati per il prolasso urogenitale, per la sindrome da defecazione ostruita, nonché per la funzionalità sessuale (elemento di fondamentale importanza nella qualità di vita di questi soggetti) l'effettivo miglioramento dei sintomi delle pazienti dopo chirurgia.
In conclusione questo lavoro descrive una importante innovazione nella chirurgia ricostruttiva pelvica per il trattamento del prolasso multicompartimentale. La conferma in studi prospettici con adeguata campionatura delle pazienti potrà portare ad un utilizzo routinario di tale promettente trattamento combinato. ●

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Linee guida internazionali sulla diagnosi e trattamento della sindrome dell'ovaio policistico 2018

Dall'International PCOS network

*A cura della Dottoressa **Valeria Versace***

- Screening e diagnosi

1: Irregolarità mestruali iperandrogenismo clinico
(escludere altre cause) * = diagnosi
2: In assenza di iperandrogenismo clinico
Esami per la valutazione dell'iperandrogenismo biochimico (escludere altre cause) *= diagnosi
3: SOLO se presenti irregolarità mestruali O iperandrogenismo
Adolescenti: ecografia non indicata, considerare a rischio di PCOS e rivalutare a distanza
Adulti: indicata esecuzione di ecografia per valutazione PCOM (se positiva (escludere altre cause)* = diagnosi

* Esclusione di altre cause: TSH, Prolattina, FSH e se i dati clinici lo richiedono anche altre ad es CAH, Cushing, tumori surrenalici etc

Definizione di irregolarità mestruali

- Normali nel primo anno post-menarca= transizione puberale.
- > 1 a < 3 anni dopo il menarca: < 21 o > 45 giorni.
- > 3 anni dopo il menarca fino alla perimenopausa: < 21 o > 35 giorni o < 8 cicli all'anno
- > 1 anno dopo il menarca; > 90 giorni per qualsiasi ciclo.
- Amenorrea primaria dall'età di 15 anni o >3 anni dopo il telarca

In presenza di irregolarità mestruali dovrebbe essere presa in considerazione la diagnosi di PCOS e quindi valutata secondo le line guida. Disfunzioni ovulatorie possono verificarsi anche in presenza di cicli regolari. In caso di sospetta anovulazione eseguire dosaggio del progesterone progprogesteroneon suspected test progesterone levels.

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Linee guida internazionali sulla diagnosi e trattamento della sindrome dell'ovaio policistico 2018

Iperandrogenismo clinico

Eseguire accurata anamnesi ed esame finisco obiettivo allo scopo di evidenziare iperandrogenismo clinico. Adulti: presenza di acne, alopecia, irsutismo. Adolescenti: acne severa, irsutismo.
Prestare attenzione al potenziale effetto negativo dell'iperandrogenismo clinico sulla sfera psicosociale: la percezione della paziente è importante aldilà dell'apparente severità clinica
È preferito l'uso di una scala standardizzata come lo score di Ferriman Gallway modificato (mFG). Un cut-off di ≥ 4-6 indica irsutismo, in base all'etnia. E' di comune riscontro un trattamento autonomo dell'irsutismo (epilazione) che inficia la valutazione clinica.
Lo score indicato per la valutazione dell'alopecia è lo score di Ludwig

Iperandrogenismo biochimico

Usare il valore calcolato del testosterone libero, l'indice di androgeni liberi (FAI), o il testosterone biodisponibile calcolato
Il dosaggio di androstenedione e diidroepiandrosterone solfato (DHEAS) hanno un ruolo limitato nella PCOS
L'interpretazione dei livelli di androgeni dovrebbe essere eseguita sulla base dei range di riferimento del laboratorio uilizzato
Una valutazione dell'iperandrogenismo biochimico durante terapia estroprogestinica non può essere considerata valida. Occorrono almeno 3 mesi di sospensione della terapia.
In presenza di valori di molto al di sopra della soglia di riferimento occorre considerare altre cause. Valutare l'insorgenza dei sintomi e la velocità di progressione è di importanza critica nell'escludere neoplasie. Tuttavia alcune neoplasie secernenti androgeni provocano un lieve-moderato innalzamento degli indici di iperandrogenismo biochimico

Ecografia ed ovaie a morfologia ad aspetto policistico (PCOM)

È da preferirsi l'uso dell'ecografia trasnvaginale per la diagnosi di PCOS, laddove accettato dalla paziente
L'ecografia non dovrebbe essere eseguita in paziente con <8 anni di età ginecologica (<8 anni dal menarca) a causa dell'alta incidenza di ovaie multifollicolari in questa fase.
È preferito l'uso di una scala standardizzata come lo score di Ferriman Gallway modificato (mFG). Un cut-off di ≥ 4-6 indica irsutismo, in base all'etnia. E' di comune riscontro un trattamento autonomo dell'irsutismo (epilazione) che inficia la valutazione clinica.
È consigliato l'uso di una sonda transvaginale con trasduttore a frequenze intorno agli 8 MHz; i valori soglia per la definizione di PCOM: numero di follicoli per ovaio ≥ 20 e/o volume ovarico ≥ 10ml in entrambe le ovaie, assicurandosi dell'assenza di corpi lutei, cisti o follicoli dominanti
In pazienti con irregolarità mestruali e iperandrogenismo non è necessaria l'esecuzione dell'ecografia per la diagnosi di PCOS; tuttavia l'ecografia permetterebbe l'identificazione del fenotipo di PCOS
Data la difficoltà operativa nell'esecuzione della conta follicolare per via transaddominale, è prioritaria la valutazione del volume ovarico ≥ 10ml

Ormone anti-mülleriano

I valori di AMH sierico non dovrebbero ancora essere usati in alternative al riscontro di PCOM per la diagnosi di PCOS.

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Linee guida internazionali sulla diagnosi e trattamento della sindrome dell'ovaio policistico 2018

- ## Raccomandazioni per la valutazione di fattori di rischio concomitanti

Diabete gestazionale, alterata tolleranza glicemica, diabete di tipo 2

Indipendentemente dall'età, il diabete gestazionale, la ridotta tolleranza al glucosio e il diabete di tipo 2 (5 volte in Asia, 4 volte nelle Americhe e 3 volte in Europa) sono aumentati nella PCOS, con rischi indipendenti esacerbati dall'obesità.

La resistenza all'insulina è riconosciuta come una caratteristica chiave della PCOS, tuttavia la misurazione clinica non è raccomandata al momento attuale.

Lo stato glicemico deve essere valutato in tutti i casi con PCOS alla diagnosi e successivamente ogni 1-3 anni, in base alla presenza di altri fattori di rischio per diabete. Nelle donne PCOS ad alto rischio (BMI> 25 kg / m2 o > 23 kg / m2 per etnia asiatica, storia alterata tolleranza glucidica o storia familiare di diabete, ipertensione o etnia ad alto rischio) è raccomandato un test con carico orale di glucosio (OGTT). In caso contrario è necessario eseguire esami della glicemia a digiuno o HbA1c. L' OGTT dovrebbe essere offerta a tutte le pazienti con PCOS alla pianificazione della gravidanza o durante trattamento dell'infertilità, dato un aumento dell'iperglicemia e delle comorbidità in gravidanza. Se non già eseguita preconcezionalmente, dovrebbe essere indicata l'esecuzione di OGTT prima delle 20 settimane di gestazione e in ogni caso andrebbe ripetuta a 24-28 settimane di gestazione.

Sono da ritenersi di prioritaria importanza l'educazione della paziente, auto-responsabilizzazione, assistenza multidisciplinare e intervento per la modifica dello stile di vita per la prevenzione o la gestione del sovrappeso.

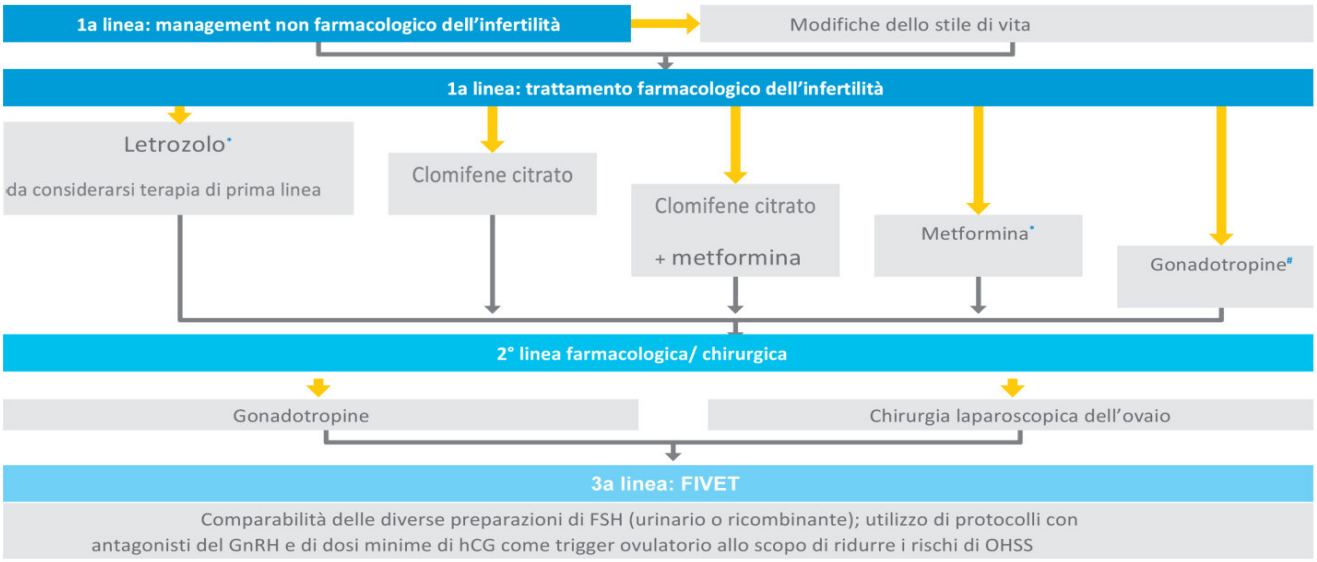
- ## Prevalenza, screening, valutazione diagnostica e trattamento del benessere emotivo

È dedicata una sezione a questo campo di interesse spesso non tenuto in considerazione da parte degli operatori sanitari. Vengono pertanto incentivati processi di screening per una tempestiva diagnosi di problematiche socio-psciologiche e quindi di un intervento terapeutico. (Compilazione di questionari, anamnesi mirata, counselling, valutazione dell'impatto dell'irsutismo, psicoterapia, terapie farmacologiche). I sintomi depressivi e ansiosi dovrebbero essere esaminati, valutati e gestiti e gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli dell'impatto sul benessere emotivo e sulla qualità della vita.

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Linee guida internazionali sulla diagnosi e trattamento della sindrome dell'ovaio policistico 2018

Valutazione e trattamento dell'infertilità



Letrozolo

Il letrozolo deve essere considerato il trattamento farmacologico di prima linea per l'induzione dell'ovulazione in donne con PCOS con infertilità anovulatoria e nessun altro fattore di infertilità allo scopo di migliorare l'ovulazione, la gravidanza e il tasso di natalità.

Laddove il letrozolo non sia disponibile o l'uso non sia permesso o il costo proibitivo, gli operatori sanitari dovrebbero usare altri agenti di induzione dell'ovulazione.

Gli operatori sanitari e le donne dovrebbero essere consapevoli che il rischio di gravidanze multiple sembra essere inferiore con il letrozolo, rispetto al clomifene citrato

Clomifene citrato e metformina

L'uso esclusivo del clomifene citrato (CC) potrebbe essere applicato alle donne con PCOS con infertilità anovulatoria e nessun altro fattore di infertilità per migliorare l'ovulazione e i tassi di gravidanza, così come anche l'uso della metformina, sebbene le pazienti debbano essere informate della presenza di agenti di induzione dell'ovulazione più efficaci.

L'uso del clomifene citrato è indicato per l'induzione dell'ovulazione in pazienti PCOS obese (BMI ≥ 30 kg / m2) con infertilità anovulatoria e nessun altro fattore di infertilità.

Il comifene citrato può essere associato alla metformina, piuttosto che persistere conl'uso esclusivo del CC, nelle donne con PCOS risultate resistenti al CC.

Il rischio di gravidanze multiple aumenta con l'uso di clomifene citrato e pertanto è necessario prendere in considerazione l'esecuzione di monitoraggio ecografico

Gonadotropine

- Le gonadotropine potrebbero essere utilizzate come agenti farmacologici di seconda linea in donne con PCOS che hanno fallito la terapia di induzione dell'ovulazione di prima linea per infertilità anovulatoria
- In caso di resistenza al clomifene citrato l'associazione di gonadotropine e metforina, più che l'uso esclusivo elle gonadotropine offre migliori risultati in termine di tassi di ovulazione, gravidanza e natalità.
- Le due opzioni gonadotropine e chirurgia laparoscopica del'ovaio sono ugualmente percorribili per il trattamento dell'infertilità anovulatoria e nessun altro fattore di infertilità nelle donne con PCOS e resistenza al CC, a seguito di adeguato counselling circa i rischi e benefici di entrambi i trattamenti.
- Durante la stimolazione ovarica con gonadotropine, l'ovulazione andrebbe innescata solo in presenza di sviluppo massimo di 2 follicoli maturi; in caso di crescita multifollicolare il ciclo dovrebbe essere annullato per i rischi correlati alle gravidanze multiple

Chirurgia laparoscopica dell'ovaio

La chirurgia laparoscopica dell'ovaio (CLO) dovrebbe essere considerata terapia di seconda linea in pazienti PCOS con infertilità anovulatoria, nessun altro fattore di infertilità e resistenza al CC; potrebbe essere potenzialmente offerta come terapia di prima linea in caso di concomitanti altre indicazioni all'eseczione di laparoscopia. La CLO è un intervento che può portare a una gravidanza singola in donne con PCOS. Non ci sono convincenti evidenze di inferiorità rispetto ad altri comuni agenti di induzione dell'ovulazione, non c'è bisogno di monitoraggio (a causa della mono-ovulazione) e resta solo un rischio di fondo di gravidanze multiple. Tuttavia, è importante notare che la CLO è un intervento chirurgico invasivo; c'è un minimo rischio di riduzione della riserva ovarica o perdita della funzione ovarica e di formazione di aderenze.

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Linee guida internazionali sulla diagnosi e trattamento della sindrome dell'ovaio policistico 2018

Trattamento farmacologico per indicazioni non inerenti la fertilità

Prescrizioni Off-label: contraccettivi orali combinati, metformina e altri farmaci sono generalmente off-label per l'uso nella PCOS. Tuttavia l'uso off-label basato sull'evidenza è generalmente consentito in molti paesi. Laddove venga consentito è opportuno eseguire un counselling con la paziente circa le evidenze presenti, le possibili preoccupazioni ed effetti collaterali dei trattamenti

In pazienti con chiara diagnosi di PCOS o in adolescenti a rischio di PCOS (con sintomi)

Educazione + modifica dello stile di vita + trattamento farmacologico di prima linea per l'iperandrogenismo e le irregolarità mestruali

COC Prima linea

- Usare la dose minima efficace di estrogeni (20-30 microgrammi di etinil estradiolo od equivalenti)
- Considerare preparazioni con estrogeni naturali, bilanciando efficacia, profilo di rischio metabolico, effetti collaterali, costi e disponibilità
- Seguire le line guida OMS per la popolazioni generale per controindicazioni relative ed assolute alla terapia con COC
- Incremento di effetti avversi con 35 mcg etinilestradiolo più ciproterone acetato, non considerata terapia di prima linea
- Efficacia sull'irsutismo richiede l'associazione di COC più trattamenti cosmetici per almeno 6 mesi
- Considerare fattori di rischio addizionali correlate alla PCOS come alto IMC, iperlipidemia, ipertensione

Note: Altri COC non provocano incremento della produzione epatica di SHBG con una limitata sull'iperandrogenismo

Terapie farmacologiche di seconda linea

COC + stile di vita + metformina

Questa associazione dovrebbe essere considerata laddove abbiano fallito i COC + modifiche dello stile di vita

-per la gestione dei fattori metabolici, in particolare per pazienti a rischio di diabete e IGT ed etnie ad alto rishcio

- in adolescenti con BMI ≥ 25kg/m2

Nessuna preparazione specifica di COC si è dimostrata di efficacia superiore nella PCOS.

COC+ anti-androgeni

Presenza di evidenze limitate nella PCOS.

Gli anti-androgeni devono essere utilizzati in presenza di adeguata contraccezione per prevenire la femminilizzazione del feto maschile.

Questa associazione dovrebbe essere considerata in seguito a fallimento di terapia cosmetica + COC per 6/12 mesi per l'irsutismo e in caso di alopecia androgenetica.

Metformina + stile di vita

Associata ai cambiamenti dello stile di vita, la metformina è particolarmente utile nella gestione del peso e del rischio metabolico; potrebbe essere considerata nelle adolescenti.

Gli effetti collaterali, tra cui gastrointestinali, sono generalmente autolimitanti, dose correlati

Considerare dosaggi iniziali bassi, con incrementi di 500 mg/1-2 a settimana

Efficacia a lungo termine; necessario monitoraggio della vit B12

Farmaci antiobesità, con concomitante modifica dello stile di vita, potrebbero essere considerati come da line guida per la popolazione generale, tenendo conto dei costi, controindicazioni, effetti collaterali, disponibilità, ed il loro uso è controindicato in gravidanza

L'inositolo (in qualsiasi formulazione) è attualmente considerato una terapia sperimentale nella PCOS, con dati emergenti promettenti riguardo all'efficacia.

Ultime novità in Ginecologia Disfunzionale

Linee guida internazionali sulla diagnosi e trattamento della sindrome dell'ovaio policistico 2018

COMMENTO

Dottoressa **Daniela Romualdi**
Primario UOC Ginecologia e Ostetricia | Pia Fondazione di Culto e Religione | Azienda Ospedaliera "Card. G. Panico" | Tricase (Lecce)

Le linee guida internazionali evidence-based per la valutazione e la gestione della Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) sono il risultato di un'importante iniziativa su scala mondiale che ha coinvolto sia le donne affette da PCOS che i loro professionisti sanitari, al fine di migliorare la salute, l'assistenza e la qualità di vita delle pazienti affette dalla sindrome. La loro pubblicazione rappresenta una pietra miliare nella storia della ginecologia endocrinologica.

Un aspetto innovativo di questo progetto è rappresentato dalla piena partecipazione delle donne con PCOS in tutte le fasi della costruzione del documento. Ciò ha consentito di prediligere i temi di loro interesse, le priorità espresse e le esigenze rapportate alla pratica clinica.

Un'enfasi particolare è stata riservata all'importanza della partnership multidisciplinare nel processo di cura e alla necessità di consapevolezza delle donne con PCOS, tenendone in considerazione le caratteristiche personali, preferenze, cultura e valori.

Lo spirito di collaborazione internazionale che ha animato il processo ha portato al coinvolgimento di ben trentasette società scientifiche a livello mondiale, sotto l'egida del CRE-PCOS australiano (Center for Research Excellence in PCOS), dell'ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embriology) e dell'ASRM (American Society for Reproductive Medicine). I gruppi di lavoro delle linee guida hanno incluso donne con PCOS, pediatri, endocrinologi, ginecologi, medici di base, endocrinologi della riproduzione, psichiatri, psicologi, dietologi, fisiologi, esperti di salute pubblica, ricercatori e altri esperti.

Le linee guida internazionali per la valutazione e la gestione della PCOS, e il relativo programma di traduzione, mirano a fornire ai medici del settore un'affidabile fonte di alta qualità scientifica, condivisa a livello internazionale. I contenuti saranno un ausilio inestimabile per condurre una pratica clinica coerente e fornire alle donne assistenza e informazioni basate sull'evidenza.

Tutte le raccomandazioni sono state formulate dopo una valutazione sistematica delle migliori evidenze disponibili, in base all'esperienza clinica multidisciplinare e successivamente ad una trasparente ricerca di consenso interdisciplinare.

Nei 5 capitoli delle linee guida vengono fornite un totale di 166 raccomandazioni: 31 raccomandazioni basate sull'evidenza (EBR), 59 raccomandazioni di consenso clinico (CCR) e 76 punti di pratica clinica (CPP).

Nel complesso, le evidenze riportate sono di qualità da bassa a moderata, il che implica la necessità nel futuro di condurre una ricerca scientifica più rigorosa nei diversi ambiti di questo complesso, e al tempo stesso affascinante, disordine endocrino-metabolico. Tutti siamo chiamati a fornire un contributo in tale direzione. ●

Gli obblighi del medico a seguito di richieste tramite WhatsApp da parte del paziente

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

WhatsApp è un app di messaggistica che permette di scambiare dati e messaggi in maniera rapida e diretta con il proprio interlocutore. In una sanità sempre più congesta, quindi, questa app si mostra come una buona soluzione per ridurre il numero di visite superflue. Infatti, se pur il suo impatto in ambito clinico è stato ancora poco studiato, sempre più sono i medici che ne usufruiscono. Un'indagine dell'Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità del Politecnico di Milano ha osservato addirittura come, il 42% dei medici utilizzi WhatsApp per comunicare con i propri pazienti e il 29%, pur non utilizzandolo attualmente, intende servirsi dell'app in futuro.

Negli ultimi anni si è passati pertanto da un rapporto del tutto asimmetrico tra il medico ed il paziente, in cui si manteneva quel distacco e divisione dei ruoli tale da esaurirsi al mero incontro, nel momento in cui, appunto, "si andava dal medico" a un momento di confronto in cui ormai l'informazione, costruttiva ma anche distorta, ha portato ad un necessario confronto pedissequo e perpetrato nel tempo.

L'utilizzo di WhatsApp racchiude in sé numerosi vantaggi, quanto meno teoricamente. In effetti oltre a semplificare il contatto medico-paziente, per la semplicità d'uso potrebbe favorire la continuità del rapporto. Questo, ad esempio, risulterebbe particolarmente efficace ed utile in soggetti con patologie croniche che comportano cure protratte e/o ripetute ospedalizzazioni. In tal senso, quindi, facilita e rafforza il rapporto medico-paziente, tassello fondamentale nel percorso terapeutico, offrendo altresì la possibilità di scambiarsi file come cartelle cliniche ricette ecc.

È vero però anche che più volte lo Studio ha ricevuto richieste di consulenza da parte di clienti medici, a volte anche impauriti sull'utilizzo di WhatsApp nell'esercizio della propria attività medica.

Gli obblighi del medico a seguito di richieste tramite WhatsApp da parte del paziente

Sarebbe opportuno a tal uopo approfondire gli obblighi/doveri del medico derivanti dalle richieste del paziente tramite WhatsApp, con un'analisi accurata che parta dal codice deontologico e applicata alle varie fattispecie/ipotesi di violazione delle stesse attraverso l'utilizzo della ormai monopolista app di comunicazione.
Si pensi agli articoli del codice deontologico medico applicato alle conseguenti responsabilità da malpractice medica più sensibili al tema ovvero:
Art. 8 - Doveri di intervento;
Artt. 11 e 12 - Riservatezza e trattamento dei dati;
Art. 13 - Prescrizione e diagnosi;
Art. 22 - Rifiuto della prestazione;
Art. 23 - Continuità delle cure;
Art. 33 - Obblighi di Informazione;
Art. 36 - Assistenza in caso di urgenza;
Art. 38 - Dichiarazioni Anteriori al trattamento;
Art. 59 - Rapporti con il medico Curante;
Art. 78 - Utilizzo delle Tecnologie Informatiche.
Ebbene Ob&Gyn in collaborazione con lo Studio Legale Meliadò si occuperà di organizzare appositi moduli volti ad approfondire detta tematica di attualità estrema.
Pensando a che valore legale abbiano i messaggi spediti e ricevuti via WhatsApp, è opportuno ricordare che nel nostro ordinamento vige il cd. principio di tipicità dei mezzi di prova, in base al quale possono avere accesso nel processo civile soltanto le prove espressamente previste e disciplinate dalla legge.
L'art. 2712 c.c. prevede che le riproduzioni meccaniche, fotografiche, informatiche (CAD) o cinematografiche, le registrazioni fonografiche e, in genere, ogni altra rappresentazione meccanica di fatti e di cose formano piena prova dei fatti e delle cose rappresentate, se colui contro il quale sono prodotte non ne disconosce la conformità ai fatti o alle cose medesime.
L'art. 2719 c.c. dispone inoltre che le copie fotografiche di scritture hanno la stessa efficacia delle autentiche, se la loro conformità con l'originale è attestata da pubblico ufficiale competente ovvero non è espressamente disconosciuta.
Proprio partendo da tali disposizioni, la Cassazione aveva già riconosciuto pieno valore probatorio per gli SMS e per le immagini contenute negli MMS, ritenute "elementi di prova" integrabili con altri elementi anche in caso di contestazione (Cass. Civ. 11/5/05 n. 9884), chiarendo peraltro che in caso di disconoscimento della "fedeltà" del documento all'originale, rientrerebbe nei poteri del Giudice accertare la conformità all'originale anche attraverso altri mezzi di prova, comprese le presunzioni (Cass. 26/01/2000 n. 866, ex multis).
Allo stesso modo, tali disposizioni normative sono state invocate con riguardo ai messaggi WhatsApp ai quali peraltro, costituendo documenti informatici (ormai equiparati ai do-

Pensando a che valore legale abbiano i messaggi spediti e ricevuti via WhatsApp, è opportuno ricordare che nel nostro ordinamento vige il cd. principio di tipicità dei mezzi di prova, in base al quale possono avere accesso nel processo civile soltanto le prove espressamente previste e disciplinate dalla legge.

Gli obblighi del medico a seguito di richieste tramite WhatsApp da parte del paziente

cumenti tradizionali ai sensi della L. 40/08) a tutti gli effetti, si applicano tutte le norme in materia presenti nel nostro ordinamento.
Tuttavia, se utilizzato inappropriatamente, WhatsApp include anche potenziali rischi. I pazienti infatti non hanno la stessa percezione di un medico riguardo la rilevanza di una sintomatologia. Questo possibile utilizzo smisurato della messaggistica da parte del paziente espone a due potenziali problematiche.
In primis, tale app potrebbe risultare un potenziale elemento di disturbo dell'attenzione del medico rispetto alle visite in corso. In secondo luogo, vi è la possibilità che pazienti o familiari richiedano pareri clinici e indicazioni terapeutiche attraverso WhatsApp in assenza di motivi validi di urgenza.
Questo comporta ricadute sia sul piano professionale del medico che nell'ambito della responsabilità medico-legale. In effetti, da un lato non risulta definito se il medico abbia l'obbligo di rispondere a richieste di consultazione online e in quali tempi (esponendolo a conteziosi legali) e inoltre, interferirebbe negativamente sulla vita personale e familiare in quanto potrebbe essere contattato anche in momenti destinati al riposo.
Inoltre vi è il problema della privacy e della sicurezza di dati sensibili che con il Reg. UE 279/2016 (General Data Protection Regulation) ha inasprito notevolmente il trattamento dei dati personali, in particolare nelle modalità di consenso al trattamento del dato e successiva revoca.
La possibilità di ricevere durante l'orario di lavoro comunicazioni, attraverso lo smartphone, da parte di pazienti non direttamente presenti a una visita costituisce sia una risorsa sia un potenziale elemento di disturbo dell'attenzione rispetto alle visite e alla routine in corso. Nonostante la raccomandazione di usare il telefono solo in caso di urgenza, i pazienti possono avere una percezione diversa rispetto ai clinici circa la necessità di consultazione o alla rilevanza di una condizione sintomatologica. Dedicare spazio alla formazione dei clinici rispetto all'impiego delle nuove tecnologie di comunicazione può contribuire a un migliore equilibrio fra il miglioramento dell'efficienza offerto da questi mezzi e la possibilità di un ulteriore elemento di disturbo dell'attività clinica oltre alle consuete difficoltà quotidiane.
Una criticità rilevante riguarda la tutela della privacy. WhatsApp è utilizzato da clinici e pazienti a scopi personali e professionali. Se teoricamente infatti solo i destinatari delle conversazioni possono accedere ai dati, tuttavia esiste la possibilità di disseminazione incontrollata di informazioni personali. Questa app, benché in grado minore rispetto ad altri social network, rende disponibili ai partecipanti alcune informazioni sensibili relative all'interlocutore, in particolare: immagine del profilo; messaggio di stato; ora dell'ultimo collegamento; situazione di stato. La disponibilità di questi dati, da cui è possibile desu- ▶

> *Non risulta definito se il medico abbia l'obbligo di rispondere a richieste di consultazione online e in quali tempi (esponendolo a conteziosi legali) e inoltre, interferirebbe negativamente sulla vita personale e familiare in quanto potrebbe essere contattato anche in momenti destinati al riposo.*

Gli obblighi del medico a seguito di richieste tramite WhatsApp da parte del paziente

mere abitudini personali (ora di sveglia, ora in cui si va a dormire, abitudini e frequenza di collegamento, ecc.) può creare un illusorio sentimento di confidenza o fornire elementi di critica e controllo. Occorre quindi particolare attenzione a mantenere i propri ruoli in caso d'impiego di tecnologie che forniscono occasioni per ridurre le usuali distanze professionali.

I clinici, in particolare, dovrebbero mantenere un atteggiamento di cautela nell'avviare una conversazione mediante WhatsApp con un paziente, vista la possibilità di fraintendimenti rispetto alla partecipazione del sanitario a una dimensione di vita privata fuori dal setting clinico.

Un problema sul piano professionale e della responsabilità medico-legale riguarda la possibilità che pazienti o familiari richiedano pareri clinici e indicazioni terapeutiche attraverso WhatsApp oppure comunque fuori dai canali istituzionali (visite o reperibilità telefonica). Rispetto ad altri canali come le e-mail, questa applicazione offre la possibilità di sapere se il destinatario ha letto il messaggio (salvo se le impostazioni della privacy del destinatario non siano settate appositamente in modo diverso) e per un clinico può essere vissuto come un problema dover rispondere a una richiesta presentata come urgente attraverso un mezzo di comunicazione personale.

Non risulta definito in modo univoco in termini etici se il medico abbia l'obbligo di rispondere a richieste di consultazione online e in quali tempi. Si tratta di un aspetto non privo d'implicazioni legali e che espone il clinico a essere interpellato professionalmente anche in momenti destinati al riposo e con possibili ricadute sulla vita personale e familiare. È in generale utile che i clinici chiariscano ai pazienti che ogni consiglio terapeutico non può invece prescindere da una valutazione clinica completa, in un setting idoneo, che comprenda un contatto diretto, la possibilità di praticare un esame obiettivo e la disponibilità della cartella clinica; ogni richiesta dovrebbe quindi essere indirizzata a una consultazione clinica non virtuale.

Se pur al momento non ci sono studi di efficacia in ambito clinico, WhatsApp è a oggi uno strumento di comunicazione sempre più utilizzato da medici e pazienti. Come abbiamo potuto osservare presenta ampi margini d'impiego ma anche problematiche. Queste ultime potranno essere evitate solo con un ragionevole utilizzo da parte del medico che dovrà, a sua volta, educare il paziente nell'uso della messaggistica istantanea. Anche lo sviluppo di una regolamentazione e la creazione di un'app da utilizzare in ambito esclusivamente medico potrebbe rivelarsi una soluzione ad alcune problematiche.

Bisogna tuttavia sottolineare che mezzi di comunicazione come WhatsApp devono solo rappresentare un sostegno all'attività medica e mai sostituire le interazioni reali tra medico e paziente.

WhatsApp è a oggi uno strumento di comunicazione sempre più utilizzato da medici e pazienti. Come abbiamo potuto osservare presenta ampi margini d'impiego ma anche problematiche. Queste ultime potranno essere evitate solo con un ragionevole utilizzo da parte del medico che dovrà, a sua volta, educare il paziente nell'uso della messaggistica istantanea.

Le attività didattiche

Save the date 2019

marzo>luglio

DATA	CORSO
MARZO	
4	Uptodate cyclin inhibitors: how to increase the bar
4>5	Corso di isteroscopia diagnostic e operativa
9	Master di Monitoraggio Cardiotocografico del Benessere Fetale in Travaglio
12	Gesea certification session. Bachelor in Endoscopy
14	Officina del Parto. Technical Learning and Prompt Training
14>15	Medical expert training in advanced laparoscopic gynecological surgery
20>22	Tre giorni con noi a "CLASS ultrasound"
APRILE	
8>13	Gynaecology Expert Training for Upcoming Professionals (GET UP) course
11>12	Workshop: Corso di chirurgia ricostruttiva laparoscopica dell'apparato di sospensione degli organi pelvici
15>17	Laparoscopic suturing & knotting course. The stitch up
26>27	Gestione del dolore per una medicina personalizzata della donna
MAGGIO	
4	Master di Monitoraggio Cardiotocografico del Benessere Fetale in Travaglio
9>11	Dalla Sicurezza delle Cure alla Responsabilità professionale in Sanità. L'esperienza in Ostetricia e Ginecologia- I Modulo
15>17	Tre giorni con noi a "CLASS ultrasound"
16	Unmet needs and patients' reported outcomes in oncology. Integrative approach for a personalized medicine
20>22	Advanced Course on Endoscopy in Gynecologic Oncology
23>24	Simulazione in ostetricia. Le abilità tecniche e non tecniche incontrano le competenze teoriche nelle urgenze ed emergenze
28	Corso osteoporosi
30>1° Giu	Dalla Sicurezza delle Cure alla Responsabilità professionale in Sanità. L'esperienza in Ostetricia e Ginecologia- II Modulo

Le attività didattiche

Save the date

GIUGNO	
12>14	Tre giorni con noi a "CLASS ultrasound"
13	Officina del Parto. Technical Learning and Prompt Training
18	Gesea certification session. MIGS
19	Trattamento dei tumori vulvari. Corso base
17>18	Dalla Sicurezza delle Cure alla Responsabilità professionale in Sanità. L'esperienza in Ostetricia e Ginecologia- III Modulo
19	Trattamento dei tumori vulvari. Corso base
20-21	Medical expert training in advanced laparoscopic gynecological surgery
21	Ornella Sizzi Women Surgeon Day - ISGE
24	La menopausa precoce: cambiamenti e soluzioni
LUGLIO	
8>9	How to Hyst
11>12	Simulazione in ostetricia. Le abilità tecniche e non tecniche incontrano le competenze teoriche nelle urgenze ed emergenze
27>28	Master di Monitoraggio Cardiotocografico del Benessere Fetale in Travaglio

Segreteria Organizzativa

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

Gemelli
Ob&Gyn
JOURNAL CLUB
OB&GYN
JOURNAL CLUB
GET UP
SPECIALIZZAZIONE

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 IRCCS | L.go A. Gemelli, 8 | Roma

OB&GYN JOURNAL CLUB

Periodico online di aggiornamento scientifico

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

DIRETTORE
Francesca Ciccarone

REDAZIONE
Silvia Buongiorno
Simona Fragomeni
Luigi Pedone
Massimo Romano
Luigi Turco
Lorenzo Vacca
redazione@obegyn.com

SEGRETERIA SCIENTIFICA
Alessia Camperchioli

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE
Fabrizio Munari

RESPONSABILE MARKETING
Sofia Maracchioni

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
Martina Arcieri
Matteo Bruno
Andrea Lombisani
Sara Pizzacalla
Ludovica Puri
Valeria Versace

SI RINGRAZIANO
Giuseppe Campagna
Luisa Carbognin
Elena Cavaliere
Gennaro Cormio
Francesco Cosentino
Alessia Di Legge
Daniela Romualdi
Giovanni Zanconato

CON IL PATROCINIO DI
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS

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