



► Segue da pagina 15

la pelvi e l'esperienza del medico contribuiscono a migliorare l'accuratezza della diagnosi.

Esistono fondamentalmente **due tecniche di imaging utilizzate** più frequentemente per identificare e caratterizzare le lesioni endometriose:

- l'ecografia transvaginale (talora associata alla ecografia addominale)

- la risonanza magnetica (RM) o *Magnetic Resonance Imaging* (RMI).

L'ecografia transvaginale (TV) viene proposta come esame di prima scelta poiché permette una ampia esplorazione della pelvi, è ben accettato dalle donne ed è diffusamente disponibile. Si suggerisce ai clinici di basare la diagnosi di endometrioma ovarico in donne in premenopausa sulla base di ben note caratteristiche ecografiche, di cui l'aspetto a vetro smerigliato e l'assenza di strutture papillari vascolarizzate sono elementi essenziali. In postmenopausa il quadro ecografico è meno specifico.

In donne con sintomatologia soggettiva ed oggettiva di endometriosi rettale, la eco

TV è utile per identificare ed escludere le localizzazioni rettali; si tratta di un esame altamente operatore dipendente, e pertanto l'eco TV non è raccomandata per la diagnosi di endometriosi rettale, se non è effettuata da operatori esperti. Può essere talora integrata dalla ecografia transrettale (TRUS). Non è stata stabilita l'utilità dell'ecografia 3D per la diagnosi di endometriosi del setto retto-vaginale.

La risonanza magnetica (RM) viene considerata un esame complementare all'ecografia transvaginale e riveste un ruolo importante nella valutazione dell'endometriosi pelvica profonda, in particolare nello studio del compartimento anteriore, del setto retto vaginale, del fornice vaginale posteriore e della parete intestinale specialmente per lo studio delle lesioni localizzate oltre la giunzione retto-sigma. Tuttavia i clinici devono essere ben consapevoli che l'utilità della RM nella diagnosi di endometriosi peritoneale non è stata ben definita ed è anch'essa operatore dipendente: la sua interpretazione non è facile e richiede preparazione ed esperienza.

La tomografia (TC) riveste un ruolo di secondo piano nella dia-

gnosi di endometriosi, in particolare può essere impiegata nella ricerca di focolai extrapelvici. Possono essere considerate ormai superate le informazioni fornite da esami radiologici più "datati", quali l'urografia o il clisma opaco. Vi sono elementi eco-doppler-flussimetrici che possono indirizzare la diagnosi differenziale tra cisti endometriose benigna e tumore insorto su cisti endometriose, ma la diagnosi di certezza può essere effettuata solo sull'esame istologico.

La diagnosi non invasiva di endometriosi rimane una importante sfida per il clinico. La possibilità di formulare una diagnosi il più possibile corretta, evitando procedure invasive in una fase della malattia quando si possono proporre

terapie mediche senza la necessità di ricorrere alla laparoscopia diagnostica, è certamente affascinante con notevoli ricadute cliniche per la donna.

Strumenti quali l'ecografia transvaginale e la RM consentono di identificare lesioni endometriose con una buona accuratezza diagnostica permettendo di stabilire un piano terapeutico adeguato alla singola donna, ma si

devono ricordare i limiti degli studi morfologici e va personalizzato il percorso diagnostico-assistenziale in base ai dati clinici ed a quanto ecografia e RM possono fornire. Non si deve dimenticare che iniziare una terapia farmacologica in donne giovani sulla base di diagnosi solo ecografica di endometrioma, con beneficio sulla sintomatologia, può portare ad un ritardo nell'accertamento della presenza di endometriosi profonda, trascurando l'approccio chirurgico, con le possibili conseguenze negative sulla fertilità. È essenziale conoscere gli strumenti diagnostici non invasivi a nostra disposizione per offrire alle donne la migliore assistenza, senza tuttavia dimenticare che in molte delle condizioni cliniche, forse la maggior parte, resta indispensabile una conferma diagnostica chirurgica e l'esame istologico. Lo studio ecografico è, anche in quelle situazioni, fondamentale per la programmazione dell'intervento.

Proprio per questo, **l'Aogoi insieme a Bayer ha prodotto un manuale pratico per la "Diagnosi strumentale di endometriosi"** che verrà distribuito gratuitamente a tutti i ginecologi già in occasione del Congresso nazionale. **Y**

L'endometriosi è una condizione di sofferenza psicofisica caratterizzata da un'eziologia e una patogenesi non ancora completamente chiarite e un elevato tasso di recidiva. Interessa dal 6% al 10% delle donne in età fertile. Nelle donne con dolore e/o infertilità, l'incidenza in età fertile arriva al 35-50%



Simposio GIBIS-SIGO. Menopausa e osteoporosi: fisiologia e strate

Terapia Ormonale Sostitutiva e Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico nella gestione della osteoporosi postmenopausale

Stefano Lello

Anna Capozzi

Giovanni Scambia

Dipartimento Salute Donna e Bambino, Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

L'osteoporosi è una patologia sistemica, caratterizzata da una riduzione della resistenza scheletrica (determinata dalla integrazione di densità e qualità dell'osso), con una maggiore suscettibilità alla frattura, anche per traumi che nor-

La possibilità di utilizzare, in base al profilo della paziente, TOS, tibolone o SERMs, consente una personalizzazione delle strategie di prevenzione e trattamento della osteopenia/osteoporosi, migliorando così il rapporto beneficio/rischio della terapia

malmente non sarebbero in grado di determinare tale evento.

La Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS), utiliz-

Tavola rotonda SIGO-SIN Progetto AOGOI

Ginecologi e neonatologi insieme per il benessere materno-neonatale

Davide De Vita

Segretario Regionale AOGOI

L'a Tavola Rotonda, che fa il suo esordio in un congresso nazionale Sigo, vuole presentare gli **Obiettivi** della sinergia tra l'Aogoi e la Società Italiana di Neonatologia (SIN) nonché le **Criticità e le proposte** di modernizzazione dei punti nascita e alcuni **Strumenti** utili al raggiungimento di questi obiettivi.

Al centro della discussione ci saranno le modalità necessarie per migliorare e aumentare la sicurezza e la qualità dell'assistenza perinatale. I temi che verranno affrontati riguarderanno: l'**adeguamento dei punti nascita di molte regioni**, che ad oggi presentano ancora elementi di inappropriata, relativamente alla gestione delle complicanze. Il **potenziamento** dei reparti di Ostetricia e di Terapia Intensiva Neonatale, sia da un punto di vista di organico che di strumentazione - nel rispetto finalmente dei Lea, già richiesti dal 2011 con l'ac-

La Tavola rotonda, che fa il suo esordio al SIGO 2016, ha l'obiettivo di analizzare le attuali criticità di carattere organizzativo e clinico presenti in molti Punti Nascita italiani, proponendo un confronto sulle possibili soluzioni mediante una duplice visione, che è frutto di una nuova mentalità non più mono-specialistica ma aperta alla collaborazione. Nella consapevolezza che il comune intento è il benessere materno-neonatale

cordo Stato Regioni e mai attuati sinora. La **diffusione delle raccomandazioni** sull'organizzazione dei punti nascita di I livello, che prevede la realizzazione di una rete assien-



gie terapeutiche

zata solitamente con l'indicazione principale del trattamento della sintomatologia climaterica e, quindi, pur non rappresentando un trattamento di prima scelta per il trattamento della osteoporosi, è, però, una terapia che risulta essere in grado di proteggere il **tessuto osseo**, non solo in termini di BMD, come riportato nello studio ORAG (1), ma anche con una riduzione significativa del rischio di **frattura vertebrale** (HR = 0.66; I.C. 95 %: 0.44-0.98) e **femorale** (HR = 0.66; I.C. 95 %: 0.45-0.98) (2).

Un dato interessante, portato all'attenzione negli ultimi anni, è come le basse dosi di estrogeni (0.3 mg di estrogeni coniugati, o dosi di estrogeno bioequiva-

lenti) siano in grado di avere effetti comparabili con le dosi standard (0.625 mg di estrogeni coniugati o dosi di estrogeno bioequivalenti) della TOS sulla BMD nei vari siti scheletrici, sia per via orale sia per via transdermica (3, 4), ma con minori potenziali effetti collaterali (5).

Il tibolone, un composto ad attività estrogenica, progestinica e androgenica appare in grado di ridurre significativamente la perdita ossea postmenopausale migliorando i valori di BMD, alla dose standard di 2.5 mg/die ed anche alla dose di 1,25 mg/die a livello vertebrale e femorale (6). Inoltre, il tibolone, in uno studio su donne anziane (età media 68 anni), denominato LIFT (Long Term Inter-

Un dato interessante, portato all'attenzione negli ultimi anni, è come le basse dosi di estrogeni siano in grado di avere effetti comparabili con le dosi standard della TOS sulla BMD nei vari siti scheletrici, sia per via orale sia per via transdermica, ma con minori potenziali effetti collaterali

vention on Fractures with Tibolone) ha dimostrato (7), alla dose di 1.25 mg/die è in grado di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali (RR = 0.55; I.C. 95 %: 0.41-0.74) e di fratture non vertebrali (RR = 0.74; I.C. 95 %: 0.58-0.93).

I Modulatori Selettivi del Recettore Estrogenico (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs) sono composti che agiscono attraverso il legame con il recettore per gli estrogeni (ER), ed esplicano effetti di tipo agonista o antagonista in dipendenza del tessuto considerato. Tale tessuto-specificità viene ottenuta grazie alla presenza di ER di differente tipologia (ed azione) presenti nei vari tessuti (ER di tipo alfa o beta, oppure ER di membrana) ed alla azione di proteine associate al recettore. Tali proteine, dette coregulatori, possono facilitare ed aumentare il risultato del legame tra recettore ed ormone (co-attivatori) oppure, al contrario, ridurre l'effetto biologico di tale legame (co-repressori). In conseguenza di tali fattori, i SERMs sono in grado di agire come estrogeno-agonisti su alcuni tessuti (es., tessuto osseo) e come estrogeno-antagonisti su altri tessuti (es., mammella) (8).

I due SERMs attualmente disponibili per uso clinico nella gestione della osteoporosi postmenopausale sono il Raloxifene ed il Bazedoxifene.

Il Raloxifene (RLX), composto non steroideo, è un SERM di seconda generazione con una funzione benzotiofenica nella molecola, ed è stato studiato nella prevenzione e nel trattamento della osteoporosi e della fratture (9). Lo studio registrativo è denominato MORE (Multiple Outcome Raloxifene Evaluation) (10), è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto su 7705 donne di età compresa tra 31 e 80 anni, in menopausa almeno da 2 anni, con osteoporosi; la durata è stata di 36 mesi per valutare gli effetti di raloxifene a 60 mg, 120 mg e placebo a livello scheletrico. Tutti i soggetti hanno ricevuto una supplementazione con colecalciferolo e calcio. Il RLX (60 mg/die) ha ridotto l'incidenza delle fratture vertebrali sia in pazienti con fratture vertebrali pre-esistenti (una riduzione di circa il 30 %; RR=0.70; IC 95 %: 0.56-0.86) sia in pazienti senza fratture vertebrali all'inizio dello studio (riduzione di circa il 55 %; RR=0.45; IC 95 %: 0.29-0.71). Per ciò che riguarda le fratture non vertebrali, non vi è stata una riduzione delle fratture di femore. La BMD è stata aumentata, rispet-

to al placebo, nel gruppo trattato con RLX sia a livello vertebrale sia a livello femorale.

Un dato interessante, valutato in uno studio della durata di 5 anni, è che l'uso del RLX riduce significativamente il passaggio dalla condizione di osso normale alla condizione di osteopenia, sia a livello vertebrale (RR= 0.23; IC 95%: 0.00-0.81) sia a livello femorale, anche se soltanto come trend non significativo (RR= 0.43; IC 95%: 0.11-1.06) (11); nello stesso studio veniva dimostrato come il trattamento con RLX riduceva significativamente il passaggio dalla condizione di osteopenia a quella di osteoporosi sia a livello lombare sia a livello femorale. È opportuno ricordare, riguardo gli effetti extrascheletrici del raloxifene, la riduzione del rischio di cancro mammario (con recettori estrogenici positivi) riportato nello studio MORE.

Riguardo gli effetti extrascheletrici del raloxifene, è opportuno ricordare la riduzione del rischio di cancro mammario (con recettori estrogenici positivi) riportato nello studio MORE

Il bazedoxifene (BZA) è un SERM sviluppato dal RLX con sostituzione del core benzotiofenico (presente nella molecola del RLX) con un anello indolico, che si lega a ER alfa ed ER beta con alta affinità. Si comporta come antagonista a livello dell'utero (diminuzione della stimolazione endometriale estrogeno-dipendente) e della mammella (inibizione della proliferazione cellulare) (12). BZA ha dimostrato, in uno studio della durata di 2 anni, controllato versus placebo e trattamento attivo (RLX), di essere in grado di prevenire la perdita ossea e ridurre il turnover osseo in una popolazione di donne in postmenopausa con BMD normale o basso (T-score a livello vertebrale o femorale tra -1 e -2.5, quindi una popolazione di pazienti osteopeniche), in maniera sovrapponibile al RLX e significativamente migliore rispetto al placebo (13). In uno studio per valutare l'efficacia antifratturativa di BZA (14), della durata di 3 anni, BZA ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali in una popolazione di donne osteoporotiche in postmenopausa; le pazienti sono state trattate con una

terapia quotidiana di BZA 20 mg, BZA 40 mg, RLX 60 mg, o placebo. L'incidenza di nuove fratture vertebrali a 3 anni di trattamento è stata significativamente ridotta con BZA 20 mg (HR= 0.58; IC 95%:0.38-0.89), BZA 40mg (HR= 0.63; IC 95%: 0.42-0.96), RLX 60 mg (HR= 0.58; IC 95%: 0.38-0.89). L'effetto del trattamento era presente nelle donne con e senza fratture vertebrali prevalenti. Nella popolazione globale di studio (n=7492), l'incidenza di fratture non vertebrali non mostrava differenza significativa tra BZA 20 mg, BZA 40 mg, RLX 60 mg o placebo. In maniera interessante, un'analisi post-hoc in un gruppo di soggetti ad alto rischio (T-score collo femorale di -3.0 o minore, 1 o più fratture vertebrali gravi, o fratture vertebrali multiple; n = 1772), ha mostrato come BZA a 20 mg abbia ridotto significativamente il rischio di fratture non vertebrali rispetto al RLX 60 mg (p = 0.05) ed al placebo (p=0.02). Inoltre, grazie all'effetto antiestrogenico esercitato da BZA a livello endometriale, è stato possibile creare una associazione tra estrogeni coniugati (0.45 mg) e BZA (20 mg), senza necessità di utilizzare un progestinico per la protezione endometriale, denominata Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC), che ha mostrato una capacità di prevenire la perdita ossea postmenopausale a livello vertebrale e femorale (15) in maniera significativamente differente rispetto al placebo, con un significativo aumento della BMD media a livello della colonna lombare e del femore totale rispetto al baseline a 24 mesi di trattamento con BZA 20 mg/CE 0.45 mg in donne oltre 5 anni dall'inizio della menopausa; inoltre, vi era una differenza statisticamente significativa (p<0.01) rispetto al placebo in ogni punto di valutazione nel tempo (6, 12 e 24 mesi). Anche in donne entro i primi 5 anni dell'inizio della menopausa, TSEC risultava attivo nell'aumento della BMD rispetto al placebo. I dati di variazione dei markers del metabolismo osseo (osteocalcina come marker di formazione e C-telopeptide come marker di riassorbimento nel siero) erano significativamente differenti per BZA/CE rispetto al placebo (p<0.001).

Sul sito Aogoi, in allegato all'articolo, è disponibile la bibliografia

ziale materno-neonatale in cui anche il punto nascita di I livello sia in grado di assistere e gestire una gravidanza e un neonato critico, consapevoli che un 10% di gravidanze apparentemente fisiologiche può nascondere una gravidanza a rischio. In tale modo potremo assicurare anche in un centro di I livello, in condizioni di trasferimento non attuabile, l'assistenza adeguata di un feto con lieve ritardo di crescita e/o potremo essere in condizione di poter affrontare un'urgenza come il distacco di placenta - situazioni previste, ma mai attuate, dall'Accordo Stato Regione del 2011.

L'elaborazione di linee guida e procedure condivise in "Medicina Perinatale", con l'attuazione di protocolli diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA), nella gravidanza fisiologica e in quella a rischio, inclusa la criticità dei trasferimenti in utero e neonatali.

Il miglioramento della comunicazione con i pazienti e i loro familiari, mirato a prevenire e prevedere i problemi di comunicazione tra le diverse figure professionali e tra struttura e familiari, frequenti soprattutto durante le emergenze e le gravidanze a rischio, in particolare nella gestione dei nati pre termine. A questo proposito, sarà presentato un importante strumento, utile al raggiungimento di questi obiettivi: la "Perinatal Card", che ha una triplice funzione, informativa, di counselling e di consenso informato allargato, da sottoporre alla gestante e al coniuge/compagno, da parte del ginecologo e neonatologo.

SPECIALE CONGRESSO 91° SIGO 56° AOGOI 23° AGUI