

tabili riflessi positivi sulla salute nel medio e nel lungo periodo. Sotto queste prospettive si può valutare la valenza di una società scientifica come la Società Medica Italiana per la Contraccezione (Smic), che cerca di unire gli intenti dei ginecologi dell'Aogoi, di quelli dell'Agite e dei medici di medicina generale della Simg, nell'unico intento della prevenzione nell'ambito della salute sessuale e riproduttiva in Italia, i cui centri pubblici non sono purtroppo tra i primi in Europa essendo continuamente defianziati e spesso privati del personale sufficiente per sopravvivere. **Y**

Iperensione in gravidanza

Una patologia nota ma ricca di nuove ricerche e protocolli di trattamento clinico

Herbert Valensise

Segretario SIGO
Professore Associato Clinica
Ostetrica e Ginecologica,
Università di Roma Tor Vergata -
Ospedale S. Giovanni Calibita
Fatebenefratelli- Isola Tiberina,
Roma

La sessione sulla ipertensione in gravidanza organizzata all'interno del Congresso Sigo riveste un'importanza notevole per la possibilità per tutti i soci di approfondire tematiche di ricerca e assistenziali in



sviluppo continuo.

La patologia ipertensiva rappresenta ancora oggi uno dei primi elementi di patologia della gravidanza e, qualora non correttamente riconosciuto, anche una delle patologie gravate dalla più elevata mortalità e morbidità sia materna che fetale e neonatale.

Le complicanze emorragiche, di patologia placentare, di disfunzione multiorgano sono sempre temibili e a volte non visibili immediatamente alla valutazione clinica della paziente. Se poi confrontiamo questa patologia, che su una base multifattoriale ha sempre o quasi una condizione di maladattamento immunologico madre - placentare - feto, con le metodiche sempre più utilizzate di fertilizzazione assistita omologa ed eterologa, capiamo come la conoscenza di questa patologia, le possibilità di identificare precocemente i soggetti a rischio, le possibilità di trovare ed applicare dei protocolli farmacologici profilattici e terapeutici efficaci, diventi un bagaglio sempre più importan-

te per qualunque medico ostetrico e ginecologo che sia dedicato alla assistenza di gravidanze apparentemente normali. Ecco quindi che le presentazioni che si succederanno nella sessione organizzata sono espressione dei gruppi di ricerca clinica e di base di punta in Italia che consentiranno una messa a fuoco su alcuni argomenti essenziali.

Esiste oggi la possibilità di fare uno screening biochimico e/o molecolare del rischio di preeclampsia mediante dosaggio ematico di alcune sostanze nel corso delle settimane che precedono la comparsa della patologia o questa metodica proposta è frutto soltanto della spinta commerciale di industrie che vogliono premere sull'acquisto di kit particolari?

A questa domanda verrà data risposta sia dalle presentazioni di esperti autorevoli sia dalla presenza come moderatore del prof. Andrea Tranquilli, esperto mondiale e primo (ed unico per ora) presidente mondiale della Società per lo studio della ipertensione in gravidanza ISSHP. Allo stesso modo, la valutazione della condizione di trombofilia, che qualche anno fa aveva dato grande attesa e speranze di chiarimento della predisposizione alla patologia, riveste ancora oggi un ruolo importante? E quanto valore clinico può avere la somministrazione di eparina a basso peso molecolare, che viene utilizzata dai ginecologi spesso 'off label' con costi non irrilevanti per il sistema sanitario nazionale e per le pazienti? Il dibattito è tuttora aperto e il prof. Alessandro Caruso, tra i primi a studiare le possibilità terapeutiche della molecola potrà portare come moderatore la sua esperienza, confrontandosi con esperti assoluti come la Dott.ssa Elvira Grandone.

Infine le relazioni si concentreranno sulle possibilità assistenziali di fronte alla patologia in atto, scoperta e conclamata. Le possibilità di gestione ambulatoriale, i limiti ed i rischi connessi saranno illustrati dalla scuola di Ancona, evidenziandone i vantaggi sulla spesa assistenziale riducendo entità e durata di ricoveri 'incongrui' ma, allo stesso tempo, associando le valutazioni di diagnostica integrata presentate dal gruppo di Roma Isola Tiberina, che porrà attenzione agli indicatori che possono allertare il clinico sul viraggio delle condizioni materne e fetali verso una maggiore gravità che non lasci 'esplodere' il caso clinico senza le dovute precauzioni mediche ed assistenziali.

Pertanto temi di grande interes-

se e ricaduta pratica. Come la HELLP syndrome, ben nota a tutti gli esperti per la sua imprevedibilità e potenziale gravità, che verrà rivisitata dal gruppo di Roma San Giovanni, focalizzando i punti essenziali di attenzione clinica per una precoce identificazione e valutazione del trattamento migliore da mettere in atto.

Pertanto una sessione dedicata ad una patologia nota ma in continua evoluzione sia dal punto di vista diagnostico, sia dal punto di vista assistenziale metodologico e terapeutico che merita di essere seguita da tutti i ginecologi ad ogni livello di esperienza e di attività clinica. **Y**

Oncologia ginecologica / 1

Il tumore dell'ovaio oggi, tra diagnosi e citoriduzione

Giorgio Giorda

Direttore ff Oncologia
Chirurgica Ginecologica Centro
di Riferimento Oncologico
IRCCS Aviano (Pn)

L carcinoma epiteliale dell'ovaio (EOC) è il tumore ginecologico con più elevata mortalità con valori di OS non superiori al 37% (dati USA del SEER e italiani ITACAN) e per il sottogruppo "Papillare" non superiori al 20% a 5 anni. L'attuale revisione anatomo-patologica e bio-molecolare distingue il EOC in Tipo I e II. Il tipo II (sieroso di alto grado) condivide la frequenza più elevata, la diagnosi tardiva, la prognosi peggiore, la inattivazione della p53, l'eterogeneità e instabilità genetica con alterazione dei geni dell'Homologous Repair in circa il

50% dei casi.

Il tipo I (LMP, endometrioidi e sierosi di basso grado, mucinosi, a cellule chiare, di Brenner) ha un comportamento meno aggressivo, diagnosi spesso precoce, prognosi migliore e alterazioni di altri loci genici (ad es. KRAS, BRAF, PTEN, ARID1A etc) mutualmente esclusive per le singole categorie, senza inattivazione della p53.

La diagnosi di EOC è tardiva (III o IV stadio), nel 70% dei casi che esordiscono spesso con ascite e preceduti da sintomi gastrointestinali aspecifici. Nel restante 30%, la diagnosi iniziale è di massa pelvica complex da sottoporre a triage con l'utilizzo di US, RMN, TAC e marker biomorali.

La US è il più frequente e primo presidio diagnostico e nel corso degli anni si sono succedute varie classificazioni ecografiche a score (che tengono conto di dimensioni della massa, percentuale di componente solida, struttura dei setti, vascolarizzazione, dosaggio di CA 125) con vari livelli di PPV. Per migliorare il PPV sono stati valutati vari approcci di bio-marker quali OVA-1 (pannello di marker), proteomica (spettrometria di massa su siero), HE4 (isolato dall'epididimo ma espresso anche dal tumore



Il carcinoma epiteliale dell'ovaio, che costituisce il 90% circa dei tumori maligni della gonade femminile, sta subendo delle rapide evoluzioni per le scoperte di biologia molecolare che sottendono alle valutazioni anatomo-patologiche.

Non è il tumore ginecologico più frequente, essendo preceduto dal tumore della mammella, dell'endometrio e, nei paesi che non adottano sistemi di screening del cervico-carcinoma, anche dal carcinoma della cervice. Però è sicuramente il tumore ginecologico più gravato da mortalità, con dati di sopravvivenza globale non superiori al 37%. Il sottogruppo "Papillare" rivela anzi una sopravvivenza di circa il 20% a 5 anni.

È possibile che la mortalità così elevata sia legata alla diagnosi non precoce della malattia, ma potrebbe essere anche correlata con le caratteristiche biologiche intrinseche, quali stanno emergendo dagli studi bio-molecolari.





Oncologia ginecologica / 2

Cancro endometriale: hanno ancora senso i cut off ecografici?

Giuseppe A. Trojano
U.O. Ostetricia e Ginecologia 2
Azienda Ospedaliero-
Universitaria Pisana



Il carcinoma endometriale è il quarto tumore per incidenza nella popolazione femminile europea dopo il carcinoma della mammella, del colon-retto e del polmone, del corpo uterino, dello stomaco e dell'ovaio. Esistono due varianti anatomicopatologiche di questo tumore: il carcinoma endometriode (Tipo I) è estrogeno-dipendente, insorge frequentemente su un'iperplasia endometriale ed ha una prognosi spesso favorevole mentre il carcinoma non endometriode (Tipo II) comprendente gli istotipi sieroso-papillifero e a cellule chiare, non è estrogeno-dipendente, insorge su un endometrio atrofico ed è spesso associato con una lesione superficiale dell'endometrio detta "carcinoma endometriale intraepiteliale"; colpisce inoltre soggetti più anziani, ha un'aggressività biologica elevata ed una prognosi spesso sfavorevole. L'ipotesi di screening per carcinoma endometriale di donne in postmenopausa asintomatiche allo stato attuale non attuabile. Anche se in postmenopausa la rima è il più delle volte atrofica, il cut-off di normalità si pone abitualmente a 4-5 mm. Con questo limite, poco specifico e che comporterebbe l'approfondimento invasivo di un eccesso di soggetti sani, la sensibilità per carcinoma non è molto elevata. In base a tale evidenza non esiste al momento alcuna ragione di raccomandare lo screening di

chemioterapia.

Le critiche sono venute per la scarsa OD durante PDS (<45% delle pazienti), per l'inutile 80% di OD in corso di IDS (nessun miglioramento di OS), e per il residuo considerato ottimale se <1 cm.

I centri di riferimento che trattano l'EOC con OD in corso di PDS riescono ad ottenere una citoriduzione ad R0 in circa il 50% dei casi e ad R<0.5 cm nel 75-80% dei casi. Un triage adeguato prevedrebbe di selezionare le 20-25% delle pazienti da non candidare ad una inutile perché insufficiente PDS ed indirizzarle alla NACT. Tecniche di Imaging o Biomarcatori non sembrano adeguati allo scopo.

Prospettive interessanti, anche se controverse, vi sono per il triage laparoscopico (Fagotti 2006) che però non deve essere pensato per ampliare a dismisura la coorte di pazienti da indirizzare a NACT. Spesso l'impossibilità ad una OD si riscontrano solo in corso di laparotomia con la palpazione dei mesi, dell'ilo epatico o con la valutazione di multiple resezioni. Il chirurgo esperto di EOS riconosce per esperienza che il limite per la citoriduzione ad R0 è rappresentata dalla carcinosi a piccoli noduli di tutte le superfici peritoneali, parietali e viscerali mentre invece il limite per la citoriduzione a <0,5 cm è rappresentato dalle condizioni sopra riportate.

Legenda

Epithelial Ovarian Cancer (EOC); Overall Survival (OS); Tumori Low Malignant Potential-Border Line LMP; UltraSonography (US); Positive Predictive Value (PPV); Optimal Debulking (OD); Randomized Controlled Trial (RCT); Progression Free Survival (PFS); Primary Debulking Surgery (PDS); Interval Debulking Surgery (IDS); Neoadjuvant ChemoTherapy (NACT) **Y**

ovario e non influenzato dall'endometriosi).

Alla fine dell'iter diagnostico risulta fondamentale l'utilizzo della laparoscopia la quale consente il prelievo per la diagnosi anatomico-patologica, la stadiazione endoaddominale della malattia e, in certi casi, anche la terapia. Nella donna giovane, desiderosa di prole, la scelta difficile è tra l'annessiectomia laparoscopica di una massa ovarica dubbia, ma benigna, ovvero dello spilling di un tumore ovarico (con peggioramento della prognosi) in corso di cistectomia.

Il trattamento chirurgico è fondamentale sia negli stadi iniziali sia negli stadi avanzati. Negli stadi (I e II) è previsto un relativo basso impegno chirurgico sia nella pelvi sia nell'alto addome. Nelle pazienti in giovane età (<40-45 anni), desiderose di prole, con EOC non a cellule chiare (G1-2), limitata ad un unico ovaio, si può proporre il trattamento conservativo purché lo staging dell'alto addome e dei linfonodi sia negativo.

Nella malattia avanzata (III o IV) la chirurgia di prima istanza deve essere di citoriduzione ottimale (OD) con R=0 o almeno R<0.5 cm. L'utilità di tale chirurgia è sostanziata dalla metanalisi di Bristow (2002) e dalla sinossi dei RCT della AGO Germanica (Du Bois 2009). La OD implica una chirurgia impegnativa dell'alto addome con eventuali resezioni intestinali o gastriche, speritoneizzazioni diaframmatiche, splenectomie etc.

Il RCT dell'EORTC (Vergote 2010) ha dimostrato l'equivalenza di PFS e OS tra una OD in corso di PDS ed una chirurgia di intervallo (IDS) dopo 3 cicli di

popolazione per il carcinoma endometriale con qualsivoglia test.

In considerazione del fatto che oltre il 90% delle pazienti con perdite ematiche in menopausa è affetto da patologie non neoplastiche, il problema che si pone è di limitare le tecniche invasive.

Un ruolo importante rivestono le metodiche per immagini: l'ecografia pelvica transaddominale e in particolare la transvaginale con eventuale ausilio del Color Doppler.

Resta comunque l'isteroscopia il gold standard per lo studio della patologia a carico della cavità uterina.

L'esame ecografico può differenziare:

- soggetti con basso rischio di patologia endometriale da avviare a successivi controlli periodici;
- soggetti con alto rischio di patologia endometriale da sottoporre ad esami di II livello.

Ecograficamente l'endometrio menopausale è caratterizzato da una piccola struttura lineare ed ecogena che corrisponde allo strato basale adiacente al miometrio.

Per quanto riguarda la tecnica di misurazione mediante ETV (Ecografia Trans Vaginale), l'utero deve essere visualizzato in scansione longitudinale e lo spessore endometriale misurato nel punto più largo.

Riguardo alla scelta di un cut-off, numerose evidenze in lette-

ratura mettono in risalto le differenti sensibilità e specificità ottenute per la diagnosi del cancro endometriale mediante ETV. Dall'analisi della letteratura più recente emerge che mentre nel 2009 l'ACOG aveva stabilito un cut-off di 4 mm come adeguato per escludere il cancro, con un'accuratezza del 95%, da una meta-analisi di 90 studi fatta da Timmermans et al. nel 2010 risulta che l'ecografia TV, con un'accuratezza del 98%, è affidabile nell'escludere il carcinoma dell'endometrio utilizzando come cut-off uno spessore di 3 mm.

In una recente review di M. C. Breijer J. et al del 2012 sono stati presi in considerazione 8 differenti cut-off di spessore endometriale, da 3 a 8 mm, misurato mediante ecografia TV, analizzando 20 studi, ed è stata valutata la sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo nell'individuare il cancro endometriale. La meta-analisi di questi risultati ha mostrato che la sensibilità e specificità dello spessore endometriale come predittore di carcinoma sono rispettivamente 0.83 e 0.72 utilizzando 5 mm come cut-off e 0.33 e 0.94 utilizzando 6 mm come cut-off. Questi ulteriori dati rinforzano l'opinione che non sia giustificato l'utilizzo dello spessore endometriale come test di screening per il carcinoma dell'endometrio in donne asintomatiche, in postmenopausa, che non utilizzano terapia ormonale sostitutiva.

Tale asserzione in effetti già emergeva anche da uno studio del 2011 (Jacobs, Lancet Oncology) che concludeva che fare uno screening mediante ETV per carcinoma endometrio in donne in postmenopausa ha una buona sensibilità, la validità invece come screening nella popolazione generale rimane incerto.

L'approccio più razionale ai fini diagnostici, in caso di sospetto di carcinoma endometriale, consiste perciò nell'utilizzo dell'isteroscopia, da eseguire in regime ambulatoriale, l'ETV è necessaria nell'individuare le donne a maggior rischio, da indirizzare verso indagini di II livello. L'integrazione delle due metodiche rappresenta lo strumento migliore nella prevenzione del carcinoma endometriale. **Y**

