

PisaMedica

Periodico bimestrale dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della provincia di Pisa

Poste Italiane S.p.A. - Spediziona in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n.46) art. 1, comma 1, DCB PO - €3,00

in questo numero:

Il paziente "anziano fragile": fra cure palliative ed intensive

F. Monzani Dir. U.O. Geriatria Universitaria A.O.U.P.
e Scuola spec. Geriatria
P. Malacarne Dir. U.O. Anestesia e Rianimazione -
P.S. A.O.U.P.

Nuovo profilo delle Assistenti di Studio Odontoiatrici

A. Calderani Consigliere Commissione Albo
degli Odontoiatri di Pisa

Novità in chirurgia oncologica

P.V. Lippolis, S. Ricci, A. Falcone,
M. Ferrari, B. Musco, G. Masi, A. Gadducci,
C. Caparello, G. Musettini, P. Papini, P. Faviana,
S. Morreale, F. Forfori, P. Buccianti*

*Dir. SD Chirurgia Generale e Peritoneale - Dip. di
Chirurgia - A.O.U.P.



CAMERA CON VISTA STORIA

Trascorrere anche una sola notte nella magia del Relais I Miracoli, è un'esperienza che vi accompagnerà per la vita. Abbiamo impiegato anni di attento e meticoloso lavoro, utilizzando il meglio delle **più moderne tecnologie ecocompatibili** per offrirvi il **migliore confort** all'interno delle nostre location: quattro "exclusive rooms" e quattro "de luxe rooms".

TARIFFA AGEVOLATA PER GLI ISCRITTI AGLI ORDINI DEI MEDICI E DEGLI ODONTOIATRI
SCONTO 25% SUI PREZZI DI LISTINO - TARIFFA NON RIMBORSABILE



Residenza d'Epoca
RELAI I MIRACOLI

Via Santa Maria, 187 - 56100 Pisa ☎ Tel: +39 050 560572

✉ info@relaisimiracoli.it 🌐 www.relaisimiracoli.it

La salute non ha colore politico

E' stata definita l'elezione politica più incerta di sempre. Noi non siamo politici, ma solo medici al servizio della salute dei cittadini e tali vogliamo rimanere. Ricordiamo quindi con ferma chiarezza a chiunque ne uscirà vincitore, partiti, coalizioni, singoli deputati, come accanto al nostro fattivo operato che mai verrà meno, dovrà emergere l'impegno del Parlamento per proseguire nel percorso delle riforme. La salute - non deve essere dimenticato - è e sarà sempre una ed una soltanto, senza colore politico alcuno.

Il settore sanitario vive da troppo tempo ormai una fase delicata, anche perché chiunque decida i bilanci continua a lesinare sugli investimenti. Promettere un servizio di qualità e programmarne uno senza adeguati sostegni economici è ormai una realtà che vediamo purtroppo tutti i giorni. Liste d'attesa infinite, mancanza di posti letto, strutture fatiscenti ed obsolete sono un'immagine del nostro Paese quanto mai reale e drammatica. Un'immagine

che, dall'estero, viene percepita come incapacità dei medici a migliorarla.

Lontano da noi ogni vittimismo. Lavoriamo con quanto passa il convento con impegno e sacrificio, ma nascondersi dietro il classico dito dell'emergenza è umiliante nei confronti del paziente e dei familiari. Ci rendiamo conto come non ci sia la bacchetta magica, però la nostra speranza è che ci si possa, insieme, sedere ad un tavolo, quello della tutela della salute e lì guardarci negli occhi e con la domanda di salute del cittadino nel cuore.

Si tratta di fare ogni volta piccoli passi in avanti, con reciproco rispetto, nella logica trasparente che la salute non possa e non debba appartenere a nessuno se non ai suoi protagonisti ovvero la gente. Non chiediamo quindi la luna, né le solite promesse. Vogliamo parlare alle Istituzioni di un nostro e di un loro dovere, ciascuno secondo le proprie competenze. Soltanto così potremo avere una sanità migliore, forse non di tanto, certo più del giorno prima.

VOI SIETE QUI

**LISTE DI
ATTESA PER
VISITE URGENTI**



PisaMedica

Periodico bimestrale dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della provincia di Pisa

Direttore Responsabile
Giuseppe Figlini

Direttore Editoriale
Gian Ugo Berti

Autorizzazione del Tribunale di Pisa
n.10 del 09/05/2001

Comitato Scientifico

Giampaolo Bresci, Lina Mamei, Paolo Monicelli, Paolo Baldi, Piero Bucciatti, Antonio De Luca, Emdin Michele, Angiolo Gadducci, Paolo Fontanive, Cataldo Graci, Piero Lippolis, Eugenio Orsitto, Paolo Stefani, Stefano Taddei, Alberto Calderani, Riccardo Del Cesta, Teresa Galoppi, Filippo Graziani, Lucia Micheletti

Redazione

Via Battelli, 5 - 56127 Pisa
Tel. 050.579.714 - Fax 050.973.463
<http://www.omceopi.org>
e-mail: segreteria@omceopi.org

Segreteria di redazione

Francesca Spirito, Sabina Beoncini, Stefano Bascià

Editore & Pubblicità

Archimedia Communication s.r.l.
Via Crispi, 62 - 56125 Pisa
Tel. 050.220.14.80
Fax 050.220.42.80
e-mail: info@archimediapisa.it

Progetto grafico e Impaginazione
ALFA&CO Comunicazione
per Archimedia Communication

Stampa

Luminarprint srl

Foto di copertina

concessa da Sergio Piane

Pisa Medica Online

Caro Collega, il Consiglio dell'Ordine dei Medici di Pisa, al fine di **ottimizzare i costi di stampa e spedizione** ed offrire un servizio più accessibile, pratico e moderno agli iscritti, ha deliberato di pubblicare il bollettino bimestrale dell'Ordine, "Pisa Medica", esclusivamente in formato telematico. Pertanto, **a partire da settembre 2015**, i nuovi numeri di "Pisa Medica" verranno pubblicati in formato **PDF sfogliabile e potranno essere scaricati dal sito dell'Ordine** (selezionando dal menù la voce Pisa Medica).

A partire da gennaio 2017 Pisa Medica è diventata **PisaMedica Online (www.pisamedica.it)**, la trasposizione digitale della versione cartacea, disponibile per tutti i dispositivi mobili, che consentirà una ricerca celere ed efficiente di titoli, articoli, rubriche ed autori (in breve/medio periodo, verranno ovviamente inseriti tutti i numeri già pubblicati in 15 anni di vita della rivista).

Tutti gli iscritti verranno avvisati della pubblicazione dei nuovi numeri tramite e-mail: pertanto, si prega di comunicare e/o aggiornare il proprio indirizzo e-mail presso la segreteria dell'Ordine.

Per quanti ne faranno espressa richiesta, sarà comunque possibile mantenere l'invio cartaceo del bollettino in abbonamento postale, compilando il modulo disponibile sul sito dell'Ordine e inviando la richiesta tramite fax al n. 050.791.20.44 oppure tramite e-mail a segreteria@omceopi.org

*Attenzione: la mancata compilazione del questionario sarà interpretata come opzione per la modalità **TELEMATICA** e l'avviso di pubblicazione di "Pisa Medica" verrà inviato esclusivamente all'indirizzo e-mail che risulta presente in anagrafica.*

Il paziente “anziano fragile”: fra cure palliative ed intensive

Sul piano epidemiologico 2 fenomeni sono sempre più evidenti:

- 1) Invecchiamento della popolazione
- 2) Cronicizzazione di malattie d'organo che in passato portavano rapidamente a morte e progressivo incremento di patologie degenerative del sistema nervoso centrale

Questi fenomeni epidemiologici hanno un corrispettivo clinico ben evidente:

- 1) riduzione della riserva funzionale, che determina una maggior vulne-

rabilità a eventi acuti e una minor capacità di recupero

2) insufficienza d'organo (scompenso cardiaco, insufficienza renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, cirrosi epatica, ecc.) con la tipica traiettoria caratterizzata da riacutizzazioni a seguito delle quali non si ritorna mai allo stato funzionale precedente, con spesso associato un quadro di demenza, lentamente ma inesorabilmente evolutiva.

La fragilità è uno stato di fisiologica vulnerabilità legato all'invecchiamento dovuto ad un'alterazione della capacità di riserva omeostati-

ca e ad una ridotta capacità dell'organismo di far fronte a stress come le malattie acute. La fragilità dell'anziano si configura come una sindrome e costituisce un fattore importante di disabilità e eventi avversi. La valutazione della fragilità assume pertanto un carattere di prevenzione e promozione della qualità della vita.

Con il passare del tempo, la condizione di “anziano fragile” favorisce inevitabilmente il sopraggiungere di uno stato di tale gravità funzionale, generalmente conseguenza di un evento acuto per cui è necessario di scegliere tra un incremento so-



stanziale dell'intensità di cure che porta il malato al ricovero in Terapia Intensiva o un deciso approccio palliativo.

Questa necessità di scelta può essere la conseguenza di una progressione della traiettoria di malattia o del sopraggiungere di un evento acuto, spesso di natura chirurgica (colecistite, perforazione occlusione o ischemia intestinale, frattura di femore da caduta, ecc.).

In questi casi deve essere evitato ogni intervento diagnostico o terapeutico che non aggiunge una significativa probabilità di miglioramento alla prognosi della malattia ed allo stato clinico attuale, ed il cui unico prevedibile risultato è prolungare un declino giudicato ormai irreversibile. Va aggiunto che molto spesso gli interventi futili implicano rischi, sofferenze, effetti dannosi indesiderati, oltre che oneri individuali e sociali. In altre parole è necessario porre il malato, non la malattia, al centro del processo diagnostico e terapeutico.

Quali strumenti abbiamo oggi per poter dare una risposta eticamente

e professionalmente corretta quando ci si trova di fronte alla necessità di scegliere tra cure intensive e cure palliative?

1) un primo ed essenziale strumento è la "pianificazione anticipata e condivisa delle cure" (PACC), cui la recente legge 219 "Norme per il consenso informato e per le Disposizioni anticipate di trattamento" del 18-12-2017 ha dato dignità giuridica e che già da anni la letteratura medica ha indicato come utile al fine di evitare che, al momento della scelta, il malato, i suoi familiari e i sanitari si trovino impreparati. E' indubbio che l'autosufficienza rimane uno dei parametri fondamentali per giudicare il bisogno di assistenza. In tal modo l'obiettivo di cura non è più la malattia con le sue complicanze ma la persona e la sua qualità della vita. L'orientamento verso un percorso di cure palliative deve essere il frutto di un confronto multidisciplinare concordato (ove possibile) con il paziente stesso e con i suoi familiari/rappresentanti legali.

2) in letteratura (a disposizione su

richiesta) sono stati pubblicati strumenti validati che, sulla base di dati relativi allo stato evolutivo della/e insufficienza/e d'organo presenti, dello stato funzionale generale del malato, della risposta alla "surprising question" e di altri diversi parametri, definiscono la condizione nella quale l'attivazione delle cure palliative al posto dell'innalzamento dell'intensità delle cure è da prendere in seria considerazione

3) la proposta di andare verso cure intensive deve essere clinicamente appropriata, cioè supportata da una ragionevole attesa che quelle cure intensive modifichino la traiettoria di malattia, e quindi la prognosi infausta a breve termine. In quanto di natura probabilistica, la prognosi comporta sempre un margine di incertezza, che deve essere accettata dal medico, dal malato e dai suoi familiari, ma che non dovrebbe essere un alibi dietro al quale il medico di trincerarsi per iniziare cure intensive che sono in realtà una ostinazione terapeutica.

Questi strumenti possono essere

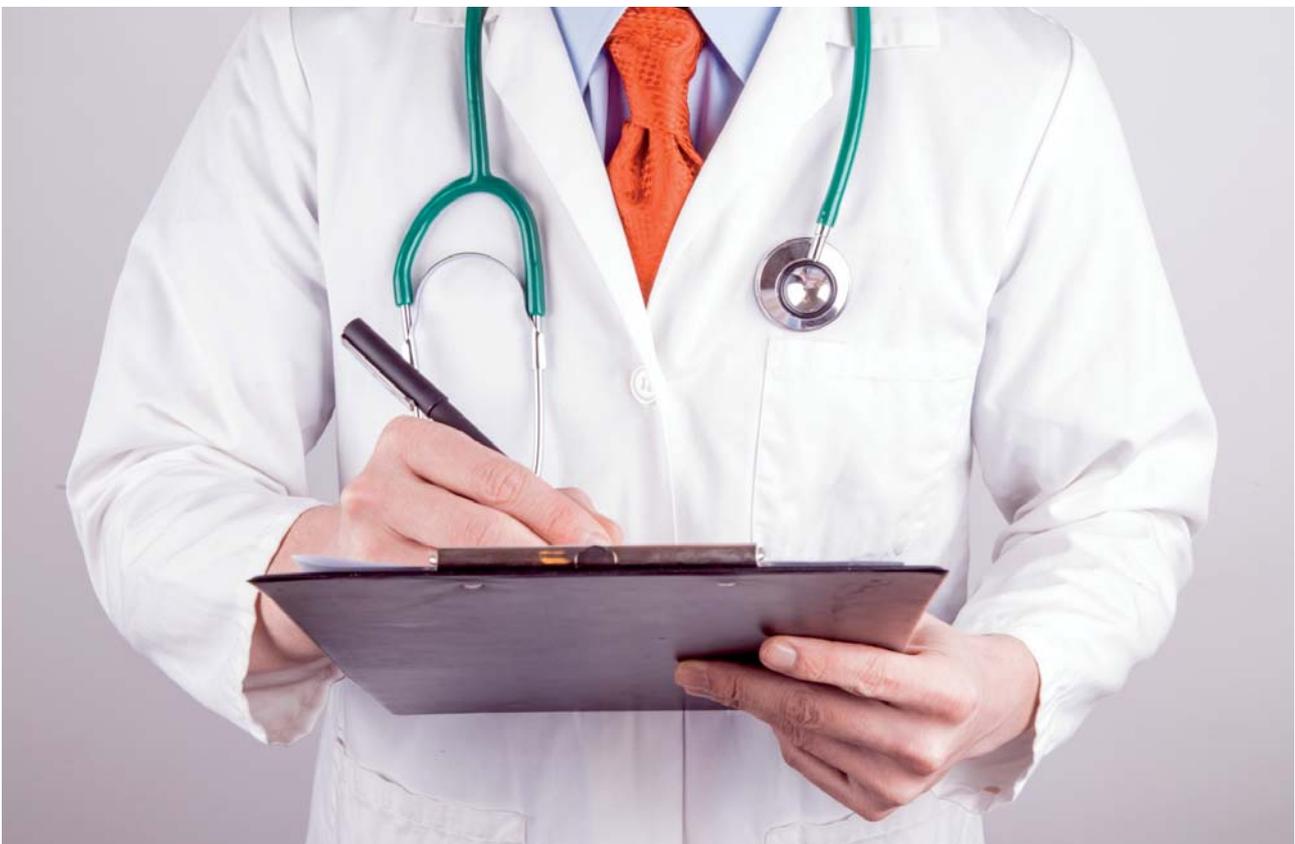


molto utili nella scelta tra cure intensive e cure palliative in caso di peggioramento di tipo “medico” della condizione dell’anziano fragile. Da quanto sopra descritto emerge poi chiaramente che la scelta di un percorso di cure palliative non possa mai essere la semplice conseguenza dell’età anagrafica del paziente ma, piuttosto, della sua età biologica.

Più complessa è certamente la decisione quando ci si trova di fronte a improvvisi eventi acuti di natura chirurgica anche non direttamente correlati alla condizione di fragilità, per i quali sussiste tecnicamente l’indicazione all’intervento in urgenza o urgenza differibile di 24-48 ore ma per i quali, dato il grado avanzato di fragilità, si può ragionevolmente ritenere che il trattamento chirurgico avrà come esito probabile la morte, in tempi comunque brevi (giorni) per l’impossibilità di superare l’insulto chirurgico-anestesiologico o un decorso in Terapia Intensiva nel periodo post-operatorio. In questi casi, fermo restando quanto eventualmente disposto dal malato

in sue eventuali D.A.T. formulate nell’ambito di una PACC, occorre che il medico curante, il medico che ha in cura in quel momento il malato se ospedalizzato, il chirurgo e l’anestesista-rianimatore prima di formulare una proposta terapeutica si confrontino sulle opzioni terapeutiche chirurgiche realmente praticabili in quel malato (chirurgia radicale, chirurgia palliativa o minimamente invasiva, eventuale drenaggio percutaneo) o sulla opportunità di un approccio non chirurgico e radicalmente palliativo che, se ben condotto, potrebbe condurre il malato ad una morte meno carica di sofferenza di quanto sia una morte post-chirurgica, in altri termini, ad una migliore qualità del “fine vita”. Occorre che la capacità di comunicazione dei medici con il malato e coi i suoi familiari sia tale da non indurre in modo surrettizio la scelta verso l’opzione chirurgica solo perché “più facilmente percorribile” (se non si opera muore, se vogliamo dare al malato una possibilità su cento di non morire dobbiamo fare l’intervento) o “meno facilmente attaccabile sul

paino medico-legale” (abbiamo fatto tutto quello che era possibile per salvarlo). L’opzione terapeutica, anche in situazioni chirurgiche urgenti, dovrà essere commisurata alla appropriatezza clinica (ragionevole probabilità di raggiungere l’obiettivo di modificare realmente la traiettoria di malattia) ed etica (accettazione da parte del malato). Non è facile, ma su questi principi si gioca la nostra deontologia professionale ed il nostro ruolo di garanzia nei confronti dei malati. L’importanza strategica che una ragionevole e condivisa scelta tra intensificazione delle opzioni terapeutiche ed un percorso di cure palliative riveste nell’iter professionale, oltre che etico, delle future generazioni di medici è sottolineata dalla recente direttiva della Conferenza dei Presidenti dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia che raccomanda l’introduzione delle Cure Palliative oltre che della Terapia del Dolore, nel “Cor Curriculum” del Corso di Laurea. Questa direttiva pone fine ad una carenza formativa e didattica che non può più essere tollerata.



P.V. Lippolis*, S. Ricci, A. Falcone, M. Ferrari, B. Musco, G. Masi, A. Gadducci, C. Caparello, G. Musettini, P. Papini, P. Faviana, S. Morreale, F. Forfori, P. Bucciatti *Dir. SD Chirurgia Generale e Peritoneale - Dip. di Chirurgia - A.O.U.P.

Novità in chirurgia oncologica

La Malattia Neoplastica Peritoneale è la conseguenza di una disseminazione neoplastica a livello della sierosa peritoneale più comunemente chiamata "carcinosi" che è sempre stata tradizionalmente valutata come ultimo stadio di una malattia sistemica e trattata con nichilismo terapeutico in quanto i pazienti tipicamente vanno incontro al decesso a seguito di severe complicanze come l'occlusione intestinale in meno di un anno dalla diagnosi.

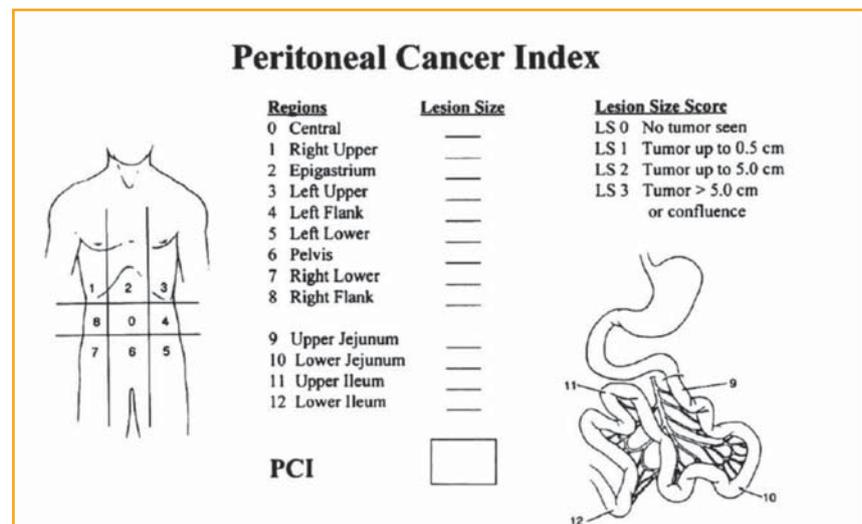
Un'ampia gamma di neoplasie provenienti dai visceri o organi intra o extra-addominali, più raramente dalla membrana peritoneale stessa (mesotelioma peritoneale e pseudomixoma peritonei), si diffonde o metastatizza al peritoneo parietale e viscerale. Il termine di neoplasia peritoneale comprende quindi una famiglia eterogenea di tumori primitivi o secondari di origine epiteliale o mesenchimale che sono accomunati dalla stessa progressione all'interno della cavità addominale con la formazione d'impianti neoplastici e ascite fino all'occlusione e all'exitus del paziente. La prognosi di questi pazienti è infausta e le terapie palliative hanno rappresentato per lungo tempo l'unica scelta terapeutica.

Negli anni Ottanta, Paul Sugarbaker studiò, a seguito d'innumerabili studi di farmacocinetica e farmacodinamica, i vantaggi dell'associazione tra la chirurgia citoreducente (con peritonectomia), volta alla rimozione di tutti gli impianti neoplastici visibili e la chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC) mirata al trattamento dei residui microscopici. La relativa rarità di pazienti con carcinosi peritoneale isolata, la complessità della metodica e l'eterogeneità degli approcci utilizzati hanno reso

difficile la produzione di evidenze scientifiche di livello I e quindi l'adozione di tale metodologia come "standard of care". Questa teoria fu però gradualmente accettata da parte della comunità scientifica e adesso rappresenta l'intervento di prima scelta per lo pseudomixoma peritonei e per il mesotelioma peritoneale (Gold Standard) ma è diffusamente usato nel trattamento della carcinosi da cancro del colon-retto, gastrico, ovarico e nel sarcoma peritoneale. Le esperienze disponibili oggi mostrano che il trattamento con chirurgia citoreducente (CCR) e HIPEC porta a risultati complessivamente migliori rispetto ai trattamenti palliativi tradizionalmente utilizzati. Le forme di carcinosi, primitive o secondarie, che fino a qualche anno fa erano considerate non aggredibili chirurgicamente e per le quali la progressione sarebbe stata fatale entro pochi mesi dalla diagnosi, oggi, dopo un'accurata selezione dei pazienti, sono trattate con CCR e HIPEC con conseguente miglioramento della qualità della vita del paziente e del tasso di sopravvivenza a lungo termine.

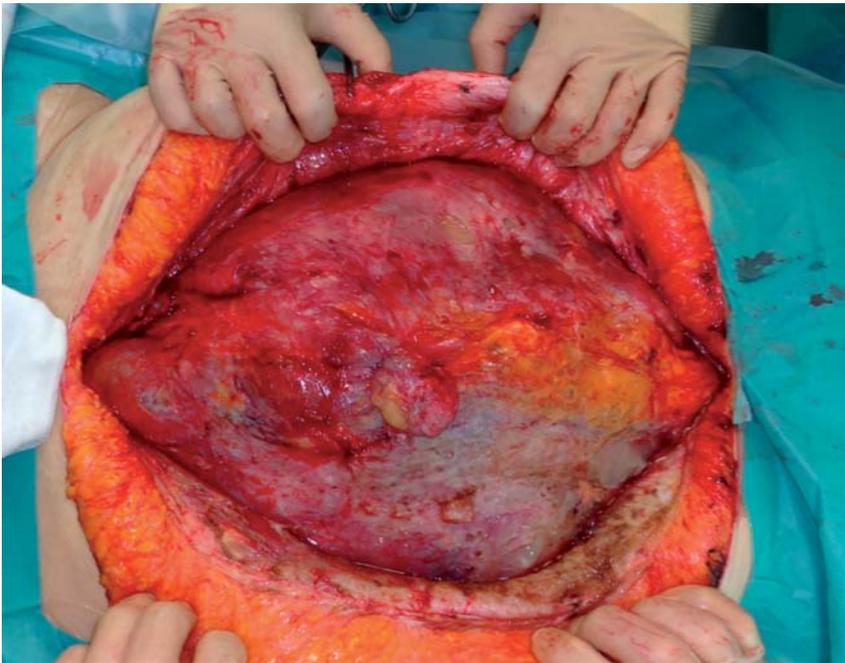
Seguendo l'idea di Sugarbaker, il peritoneo deve essere considerato alla stregua di un organo: i progressi nello studio della biologia e delle vie di diffusione della malattia neoplastica hanno portato allo sviluppo del concetto che la carcinosi peritoneale non è una manifestazione di una malattia sistemica diffusa, ma deve essere considerata come un'entità locoregionale. Com'è ampiamente riconosciuto per qualsiasi altro organo, è necessario, al fine di fornire una valutazione prognostica dei pazienti con interessamento peritoneale, un adeguato sistema di stadiazione. La classificazione della disseminazione peritoneale considera tre fattori: (1) estensione del coinvolgimento peritoneale (2) tipo di neoplasia primitiva, (3) malattia residua. Questi sono i capisaldi del sistema di stadiazione.

La valutazione dell'estensione peritoneale si basa su un sistema di scoring denominato PCI (Peritoneal Cancer Index) che quantifica la presenza di malattia per regione addominale in base alle dimensioni delle lesioni (vedi immagine) fornendo così un punteggio che va da zero a

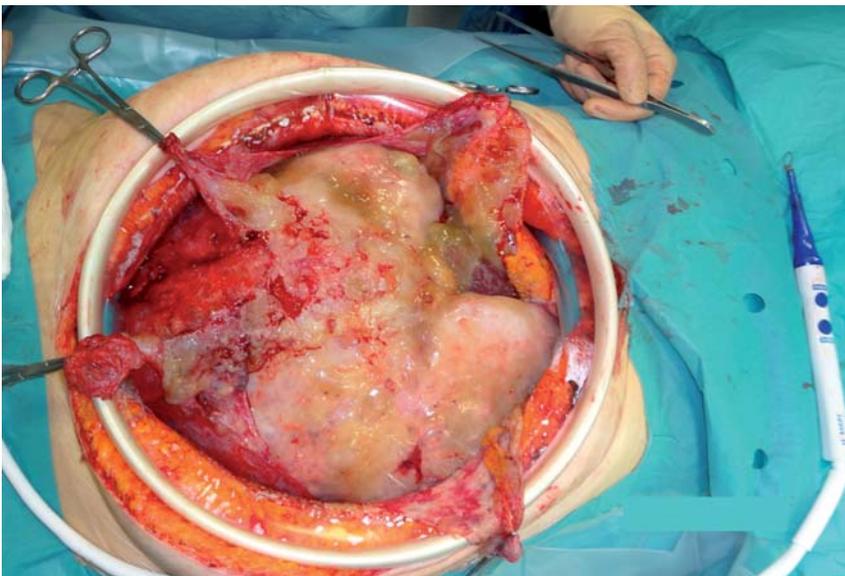




Pseudomixoma Peritonei: scollamento del peritoneo dalla fascia posteriore del muscolo retto



Pseudomixoma Peritonei: sierosa peritoneale integra completamente separata dalla fascia dei muscoli retti. Visibile ernia ombelicale



Pseudomixoma Peritonei: apertura del peritoneo. Massa neoplastica occupante tutto l'addome.

trentanove. Il valore di cut-off proposto per il trattamento della carcinosi peritoneale da tumore del colon è di 20; oltre questo limite la prognosi è talmente sfavorevole da azzerare i potenziali vantaggi della procedura. Questo schema non prende in considerazione lo pseudomixoma peritonei e il mesotelioma peritoneale, essendo, di fatto, patologie non invasive per cui anche un punteggio di 39 potrebbe diventare facilmente 0 (zero) dopo chirurgia citoreducente. Così come il PCI guida il chirurgo fornendo un'indicazione per la resezione, il CC (Completeness of Cyto-reduction Score) è importante perché prevede la prognosi stimando la possibilità dell'eradicazione del cancro: (CC-0) assenza di malattia residua visibile, (CC-1) malattia residua tra 0 e 2.5 mm, (CC-2) malattia residua tra 2.5 mm e 2.5 cm, (CC-3) malattia residua >2.5 cm.

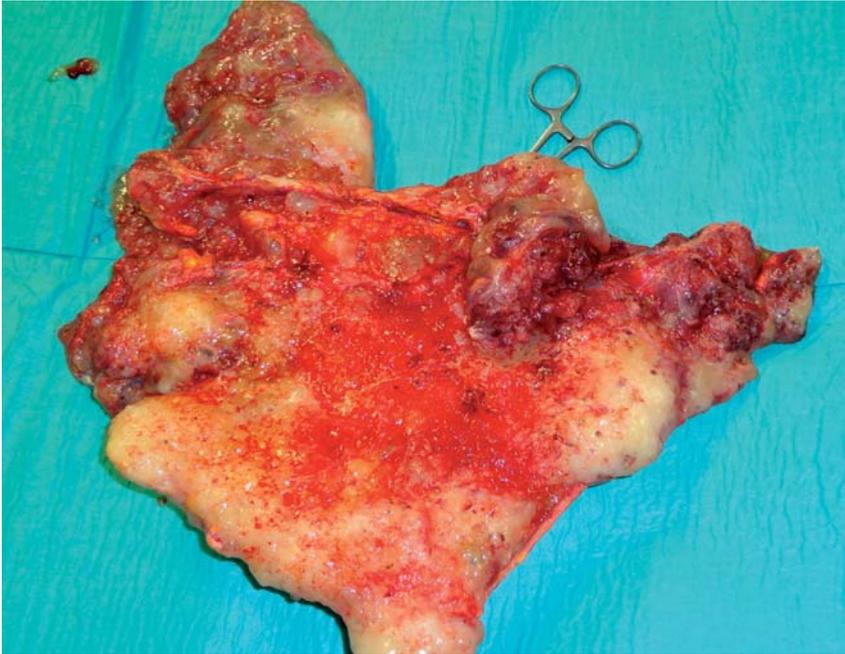
Indicazioni

Criteri d'inclusione

- Mesotelioma peritoneale, Pseudomixoma Peritonei, carcinoma ovarico, carcinoma gastrico, carcinoma del colon-retto
- Età < 65 anni con ECOG PS 0 o 1, oppure tra 65 e 70 anni con ECOG PS 0
- Malattia limitata al peritoneo
- Malattia peritoneale giudicata potenzialmente resecabile radicalmente o con residuo minimo

Criteri di esclusione

- Presenza di comorbidity maggiori
- Per i tumori ovarici, i carcinomi di basso grado o borderline o neoplasie non epiteliali
- Infezioni in fase attiva
- Anamnesi di altra patologia neoplastica (eccetto basalioma della cute)



Pseudomixoma Peritonei: massa neoplastica asportata

PROCEDURA TERAPEUTICA

Come già accennato prima, la tecnica si compone di due fasi, la prima corrisponde alla peritonectomia e alla chirurgia cito riduttiva, la seconda alla Chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC). La chirurgia citoriduttiva comprende tutte quelle manovre chirurgiche che permettono l'asportazione con il minimo residuo possibile della massa neoplastica e degli impianti secondari. La Chemioipertermia intraperitoneale prevede l'introduzione nella cavità peritoneale di soluzioni chemioterapiche mantenute alla temperatura costante di 42-43 gradi centigradi, può quindi essere definita un'integrazione fra chemioterapia loco-regionale e ipertermia. Il concetto fondamentale è rappresentato dalla tendenza di alcuni farmaci a concentrarsi a livello del peritoneo attraversandolo solo gradualmente. Tale probabilità dipende da molteplici fattori, tra cui la supposta presenza di una barriera Plasmatico-Peritoneale. Tale ipotesi è basata su diversi studi che confermano l'esistenza di un gradiente plasmatico-peritoneale. La barriera è rappresentata dal tessuto sottomesoteliale e dalla membrana basale dei capillari, che limitano il riassorbimento di farmaci idrofili o

a elevato peso molecolare come la mitomicina C, il cisplatino e la doxorubicina. È stato dimostrato che il cisplatino ha una maggiore capacità di penetrazione nel tessuto tumorale quando somministrato in condizio-



Pseudomixoma Peritonei: fine del "debulking", prima della HIPEC. Intervento di peritonectomia totale (dal diaframma alla pelvi, peritoneo anteriore e posteriore); asportazione della Glissoniana epatica, splenopancreasectomia distale, emicolectomia destra "en bloc" con utero e annessi

ni ipertermiche. Inoltre, a 40-42°C le cellule neoplastiche diventano più chemiosensibili per l'aumentata concentrazione intracellulare dei farmaci, la maggiore attivazione, specialmente per gli agenti alchilanti, la diminuita capacità di riparo dei danni al DNA. A prescindere dalla tecnica scelta, ad addome chiuso o aperto, l'HIPEC utilizza un'attrezzatura elettromedicale specifica che consente di introdurre la soluzione di chemioterapici a flussi elevati e temperatura costante. La circuitazione della soluzione consente di esporre tutta la cavità addominale e pelvica all'azione dei chemioterapici e dell'alta temperatura, con la possibilità di aggredire e distruggere i siti microscopici di malattia o i residui neoplastici di minime dimensioni. La macchina per HIPEC consta fondamentalmente di una pompa di prelievo e una d'infusione, un sistema di riscaldamento della soluzione di chemioterapici, sistemi elettronici di controllo delle temperature dei circuiti di perfusione, hardware e software in grado di gestire il siste-

ma e fornire report finali sulla conduzione della procedura. Prima della chiusura della cavità addominale, sono posizionati 3 o 4 cateteri che consentono di introdurre e contemporaneamente estrarre dalla cavità stessa la soluzione di chemioterapico e 2 o 3 termometri che valutano la temperatura intraddominale nel corso della procedura al fine che sia garantita una temperatura costante. L'HIPEC inizia dopo la chiusura della parete addominale. La soluzione di chemioterapico è composta di circa 2500-3500 ml di destrano nella quale è veicolato il chemioterapico scelto per il trattamento. La chemioterapia intraperitoneale prevede, quindi, l'introduzione in addome di un farmaco dosato in base alle caratteristiche del paziente (dose circa 20 volte superiore a quelle di un intero ciclo terapeutico sistemico) ma l'azione è prevalente in peritoneo e pertanto l'eliminazione a fine procedura del farmaco annulla alcuni degli effetti collaterali tradizionali di farmaci chemioterapici orali o intravenosi. Durante il lavaggio endoperitoneale, che dura da 30 a 90 minuti secondo gli schemi di trattamento, il letto operatorio viene opportunamente regolato in modo da favorire la più ampia circuitazione della soluzione di chemioterapico. La pompa è regolata in modo da consentire la circuitazione della soluzione a regimi di 300-500 ml/min. Scaduto il termine previsto, la soluzione è completamente evacuata.

L'ESPERIENZA DELLA AOUP

Nel corso del 2016, ma già dal 2012 con le prime esperienze di peritonectomia, ha preso corpo presso l'AOUP un gruppo multidisciplinare "dedicato" per il trattamento della carcinosi peritoneale. Il gruppo mul-

tidisciplinare si compone di Chirurghi Generali con esperienza in tale chirurgia complessa, di Oncologi, Anestesisti e Intensivisti, Anatomo- Patologi, Nutrizionisti, Personale Infermieristico (sia di sala operatoria sia di degenza), Tecnici Perfusionisti, Farmacisti. Fondamentale è stato ed è il supporto della Direzione Aziendale, Sanitaria, Dipartimentale dell'AOUP e della Programmazione Chirurgica. I risultati fino ad ora ottenuti e l'impegno di tutti gli "attori" coinvolti hanno consentito la stesura di una Procedura Aziendale (P. A 156, Peritonectomia e Chemioipertermia) nella quale viene illustrato tutto il percorso Step-by-Step.

Casistica

Caratteristiche dei Pazienti

Da Marzo 2016 a Ottobre 2017, un totale di 31 pazienti è stato valutato per procedura di chirurgia citoriduttiva + HIPEC; 6 pazienti sono stati

sottoposti a sola chirurgia citoriduttiva ma esclusi dalla fase HIPEC per estensione di malattia. Dei 25 pazienti, 5 erano di sesso maschile e 20 di sesso femminile; l'età media era di 56.5 anni (range: 38-71). Il Peritoneal Cancer Index (PCI) ha avuto una mediana di 11.5 (range 2-22) [Tabella 1]. La sede del tumore primitivo era coloretale in 6 casi, gastrica in 5, ovarica in 11 e peritoneale in 2 [Grafico 1]. I chemioterapici utilizzati in fase intraoperatoria sulla base delle patologie sono riportati nel Grafico 2.

Al follow up mediano di 6 mesi (range 1- 19 mesi) dei 25 pazienti trattati, i decessi sono stati 3, due dei quali non correlati a progressione di malattia. Dei 22 pazienti viventi, 19 erano liberi da malattia, 3 hanno presentato recidiva di malattia, due a 3 mesi e uno a 9 mesi dal trattamento [Tabella 2].

Caratteristiche dei pazienti			
Maschi	Femmine	Età	PCI (Peritoneal Cancer Index)
5	20	56.5 (38-71)	11.5 (2-22)

Tabella 1: "Caratteristiche dei pazienti"

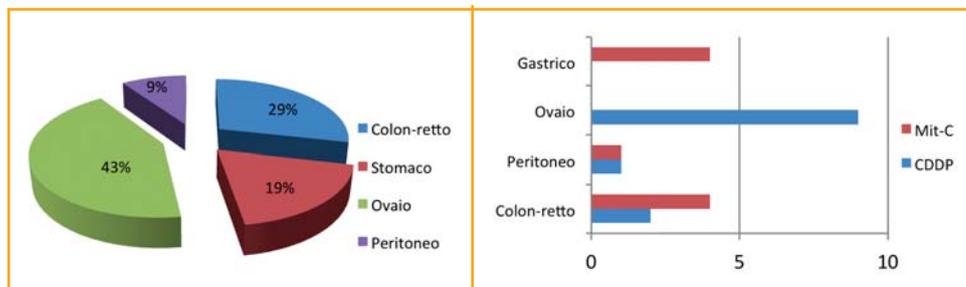


Grafico 1: "Sede del tumore primitivo" Grafico 2: "Trattamenti utilizzati nelle varie patologie"

Outcome dei pazienti - mediana follow up 6 mesi (range 1-19 mesi)		
Pazienti deceduti	3	1 paziente a 7 mesi (non correlato a progressione di malattia) 1 paziente a 5 mesi (non correlato a progressione di malattia) 1 paziente a 1 mese (paziente etp stomaco con PCI=22)
Pazienti viventi	22	Liberi da malattia: 19 Recidive di malattia: 2 a tre mesi e 1 a nove mesi)

Tabella 2: "Outcome dei 25 pazienti trattati"

RISULTATI

Outcome Chirurgico

Dei 25 pazienti sottoposti al trattamento, è stata riportata assenza di malattia residua visibile (CC=0) in 22 pazienti (88%), residuo post-chirurgico di tipo miliariforme (CC=1) in 2 pazienti (8%), residuo tumorale a placca (CC=2) in 1 paziente (4%) [Tabella 3].

In 5 pazienti sono state registrate complicanze precoci: emoperitoneo più melena, peritonite, subocclusione, emorragia anastomotica e deiscenza anastomotica rettale; complicanze tardive si sono verificate in 2 casi: fistola pancreatica e laparocoele [Tabella 4].

La durata mediana della degenza è stata pari a 14,5 giorni (range: 9 - 39 giorni).

Tossicità Ematologiche e Non Ematologiche

Non sono state rilevate tossicità ematologiche e non ematologiche di grado 3 e 4 nei pazienti trattati. Le tossicità renali sono state osservate esclusivamente nei

Residuo post-chirurgico	N. pazienti	Tipo residuo
SI	2 1	Miliariforme A placca lungo il legamento epatoduodenale e retroperitoneo mediano
NO	22	Assenza di malattia residua visibile

Tabella 3: "Presenza e tipo di residuo tumorale post-chirurgico"

Complicanze	Precoci	Tardive
N.	5	2
Tipo	<ul style="list-style-type: none"> • Emoperitoneo e melena* • Peritonite** • Subocclusione • Emorragia anastomotica • Deiscenza anastomotica rettale*** 	<ul style="list-style-type: none"> • Fistola pancreatica a bassa portata • Laparocoele

Tabella 4: "Complicanze post-chirurgiche"

*A causa del sanguinamento da un ramo dell'arteria frenica **Peritonite: solo toilette addominale ***Deiscenza anastomotica rettale: colostomia laterale sul traverso

Tossicità	Grading			
	G1	G2	G3	G4
Anemia	62,5%	37,5%	-	-
Neutropenia	19%	-	-	-
Tossicità Renale	19%	-	-	-
Nausea/Vomito	71%	29%	-	-
Diarrea	10%	-	-	-

ALTRI ENDPOINTS

Qualità di Vita (QoL)

E' stata valutata attraverso i questionari

NCCN-FACT FBSI-16 (version 2) ed EQ-5D-5L. I pazienti valutati sono stati 25 nel pretrattamento, 21 a un mese, 16 a tre mesi, 12 a sei mesi e 5 a nove mesi.

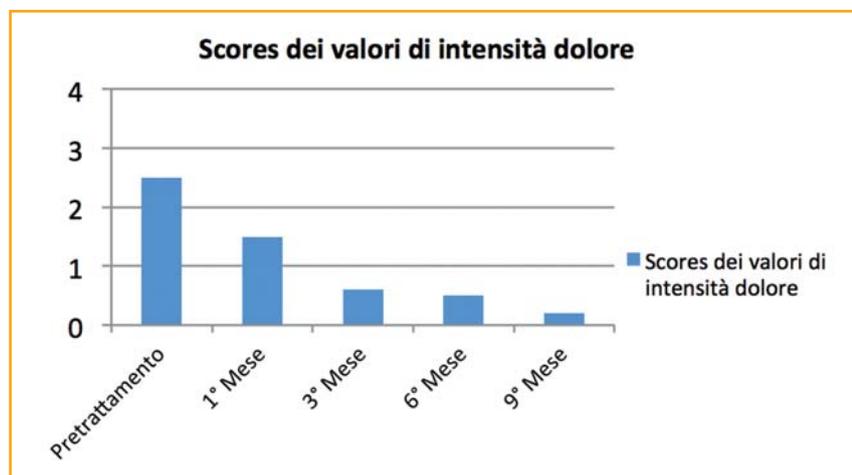
Dolore – Lo score al momento

del pretrattamento, a 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi e a 9 mesi è stato rispettivamente di 2,5 – 1,5 – 0,6 – 0,5 – 0,2 [Grafico 3]. La variazione percentuale degli scores rispetto al valore baseline, è stata del 40% a 1 mese, del 76% a 3 mesi, del 80% a 6 mesi e del 92% a 9 mesi.

Ansia – Lo score al momento del pretrattamento, a 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi e a 9 mesi sono state rispettivamente 2,8 – 2 – 1,2 – 1,2 – 1 [Grafico 4]. La variazione percentuale degli score, rispetto al valore baseline è stata del 29% a 1 mese, del 57%, a 3 mesi, del 57% a 6 mesi e del 64% a 9 mesi.

Stato di salute – Lo score della scala numerica, nella fase di pretrattamento, a uno, tre, sei e nove mesi, è stato pari a 49 – 60 – 71 – 72,5 – 78 (punteggio da 0 a 100) [Grafico

Grafico 3: "Variazione dello score medio dei valori di dolore durante il follow up"



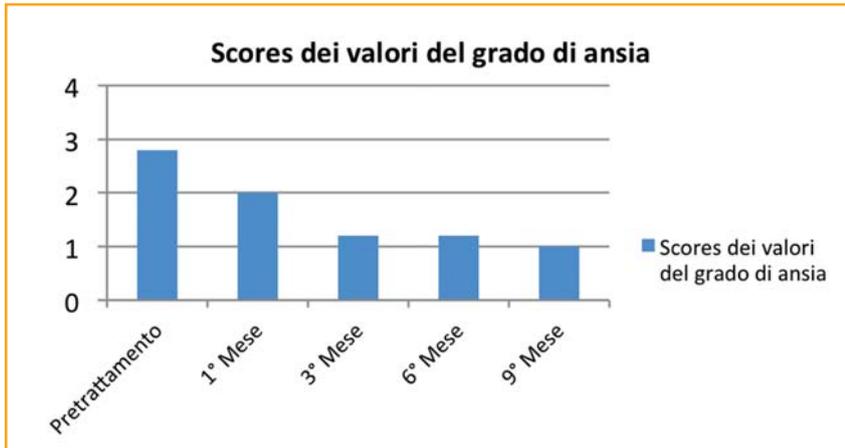


Grafico 4: “Variazione dello score dei valori di ansia durante il follow up”

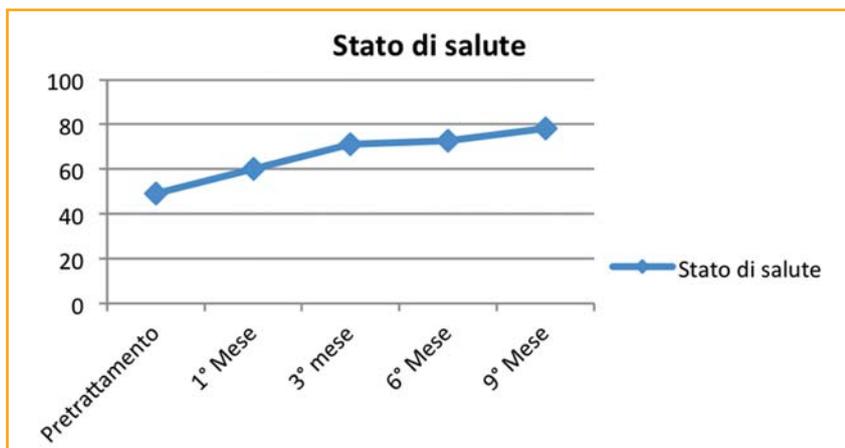


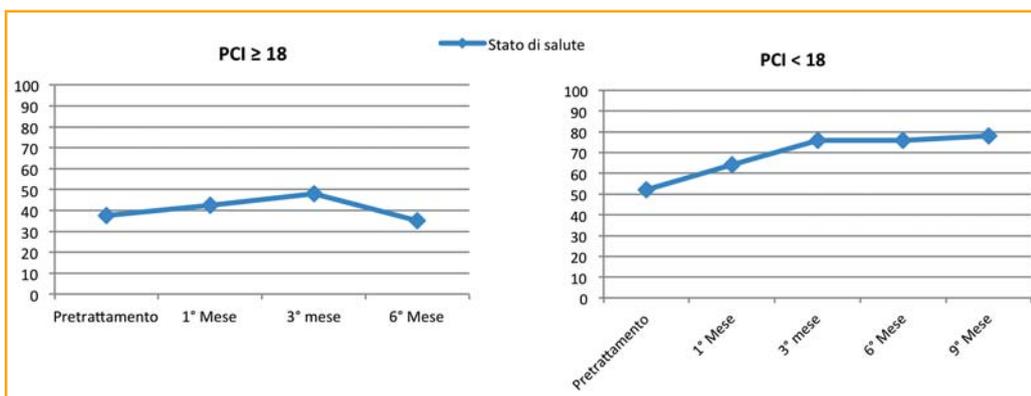
Grafico 5: “Andamento dello score dei valori dello stato di salute durante il follow up”

5]. La variazione percentuale degli scores, rispetto al baseline, è stato del 22% a 1 mese, del 45% a 3 mesi, del 48% a 6 mesi e del 59% a 9 mesi.

Correlazione tra PCI e andamento dello score dello stato di salute - I pazienti valutabili al pretrattamento sono stati 21 (4 pazienti too early per QoL a 1 mese):
 PCI ≥ 18: 4 pazienti (19%), con sco-

re al pretrattamento, a 1, 3 e 6 mesi di 37,5 – 42,5 – 48 – 35 – (nessun paziente valutabile a 9 mesi). La variazione percentuale dello score a 1, 3 e 6 mesi è stata rispettivamente del 13%, 28% e del -7%.

PCI < 18: 17 pazienti (81%), con score al pretrattamento, a1, 3, 6 e 9 mesi di 52 – 64 – 76 – 76 – 78. La variazione percentuale dello score a 1, 3, 6 e 9 mesi è stata rispettivamente del 23%, 46%, 46% e del



50%.

DISCUSSIONE

I trattamenti convenzionali delle carcinosi peritoneali includono chirurgia e chemioterapia sistemica; tuttavia, la sola chirurgia non riesce a eliminare i residui microscopici di malattia e la chemioterapia sistemica generalmente non ha dimostrato elevata efficacia a causa della bassa capacità di penetrazione del chemioterapico. Questi approcci standard possono garantire sopravvivenze solitamente di breve durata, accompagnate dagli effetti tossici dei trattamenti chemioterapici sistemici, con QoL nettamente ridotta. Nonostante la carcinosi peritoneale sia sempre stata considerata una malattia sistemica, questa presentazione di malattia può essere meglio intesa come una disseminazione regionale.

Su queste premesse, dagli anni '80 è stato proposto un approccio terapeutico chirurgico aggressivo con finalità di rimozione completa della malattia peritoneale in combinazione con un trattamento chemioterapico in volume di soluzione a temperatura elevata direttamente nella cavità addominale sfruttando, la possibilità di raggiungere concentrazioni di farmaco nettamente più elevate a diretto contatto con i residui microscopici tumorali, di sfruttare il sinergismo tra farmaco e temperatura, di sperimentare una ridotta esposizione sistemica del chemioterapico.

La chirurgia citoreduttiva più chemioterapia intraperitoneale ipertermica (HIPEC) è stata spesso associata con tassi elevati di morbidità (12-52%) e mortalità (0,9-5,8%). Report recenti di un trial randomizzato e valutazioni sistematiche più estese di questa

procedura hanno indicato che morbidità (dal 35% al 19%) e mortalità (dal 5% al 2%) possono essere ridotte con più adeguati criteri di selezione ed esperienza del Centro. Ad ogni modo, gran parte dei pazienti sottoposti a questo trattamento, manifesteranno periodi di malessere fisico e compromissione della loro qualità di vita generale e/o stato nutrizionale, sia a breve sia a lungo termine. Nondimeno, considerando che questo tipo di trattamento può offrire la possibilità di cura e di prolungamento di vita, è veramente importante che tali pazienti non manifestino tossicità correlate al trattamento chemioipertermico e possano mantenere una buona qualità di vita, il più a lungo possibile.

Tale approccio di combinazione chirurgia citoreduttiva più chemioterapia ipertermica intraperitoneale intraoperatoria (HIPEC) ha dimostrato nel corso degli ultimi anni di poter essere utilizzata con successo come trattamento loco-regionale delle carcinosi peritoneali con tassi di morbidità e mortalità certamente accettabili. Alcuni dei più recenti studi clinici hanno comparato questo tipo di trattamento con gli approcci tradizionali riportando, in patologie definite e in pazienti selezionati, importanti risultati per quanto riguarda i tassi di sopravvivenza e la QoL.

Visti i risultati promettenti riportati in letteratura, la disponibilità di competenze chirurgiche, mediche, tecniche, infermieristiche, di concerto con una consolidata collaborazione multidisciplinare in campo oncologico ha consentito di sviluppare e introdurre dal 2016 questa procedura all'interno dell'AOUP consentendo di essere impiegata in pazienti oncologici selezionati con indicazione a tale trattamento.

Abbiamo voluto illustrare i risultati di questa nuova proposta terapeutica sulla casistica dei pazienti sottoposti a questo trattamento da Marzo 2016 a Ottobre 2017.

Nei 25 pazienti l'impegno chirurgico è stato nella grandissima maggioranza dei casi (96%) in assenza di malattia residua o minima (CC=0 e CC=1), premessa indispensabile per il successo terapeutico.

La valida selezione dei pazienti si riflette nel valore mediano riportato di Peritoneal Cancer Index (PCI), pari a 11,5.

Le complicanze precoci sono state osservate solo in un limitato numero di pazienti e comunque tutte risolte; molto ridotte le complicanze tardive in termini percentuali e in severità.

Anche le tossicità ematologiche e non ematologiche riconducibili al trattamento chemioipertermico sono state molto limitate, di grado non elevato e di rapida risoluzione. Ciò si è tradotto in una durata della degenza mediana sostanzialmente limitata (2 settimane), in linea con altre consolidate esperienze riportate in letteratura.

A un follow up mediano di 6 mesi (range 1-19 mesi) l'outcome dei pazienti trattati appare molto favorevole con la maggioranza dei pazienti viventi e liberi da malattia.

I tassi di morbidità e mortalità riportati sono in linea con le migliori esperienze di Centri di riferimento per questa procedura.

Per quanto concerne la qualità di vita dei pazienti, la somministrazione dei questionari NCCN-FBSI FACT (version 2) ed EQ-5D-5L, ha permesso di analizzarne vari aspetti (benessere fisico, psicosociale, effetti collaterali del trattamento, stato di funzionalità e benessere generale).

I parametri principali analizzati sono stati il dolore, l'ansia e lo stato di salute globale, valutando i valori di score dal pretrattamento ai diversi tempi del follow up.

Per quanto riguarda il parametro dolore i dati raccolti indicano che nella maggior parte dei casi si è ottenuta una notevole e significativa riduzione del dolore già a un mese dopo il trattamento, con

risoluzione a tre e sei mesi. Per il parametro ansia si sono osservati valori ancora persistentemente elevati a un mese e una considerevole riduzione a tre e sei mesi. La persistenza anche a nove mesi conferma questa dimensione di particolare rilievo e suggerisce come rappresenti un aspetto potenzialmente fortemente negativo per la QoL e tale quindi da affrontare con supporto psicologico dedicato.

Per lo stato di salute globale, i risultati ottenuti indicano già a un mese post-trattamento un incremento di percentuale che può essere giudicato molto significativo considerando il breve periodo trascorso dalla procedura anche in riferimento ai dati di letteratura che riportano un recupero dopo almeno 3 – 6 mesi, dato questo confermato anche nella presente casistica.

In questo studio è stato possibile osservare una correlazione tra Peritoneal Cancer Index (PCI) e stato di salute generale. Infatti, solo nei pochi pazienti con PCI \geq 18 non sono stati riscontrati miglioramenti significativi dello stato di salute e più in generale della QoL.

Si può sottolineare e concludere che questi risultati possono riflettere una selezione particolarmente accurata dei pazienti, in quanto ad eccezione dei soli pochi pazienti con carico di malattia particolarmente elevata, confermando come l'intera procedura terapeutica non rappresenti un sostanziale ostacolo a una terapia efficace con esiti negativi in termini di recupero di QoL.

In sintesi si conferma come la procedura risulti gestibile in termini di safety e con indici soddisfacenti di QoL. Questa strategia terapeutica complessa (peritonectomia + HIPEC) rivolta a pazienti selezionati con malattia peritoneale da neoplasie a primitività diversa è un'opportunità di cura da considerare sempre più nel percorso oncologico e oggi disponibile in A.O.U.P.

Cannabis, la nuova cura per l'epilessia

Epilessia deriva dal verbo greco "epilambano" che significa letteralmente prendere di sorpresa, assalire all'improvviso, afferrare, impadronirsi di. Da qui l'uso di attacco per descriverne gli effetti.

Nel Medioevo, il dibattito divise da una parte i medici che condividevano il giudizio naturalista di Ippocrate (epilessia come disfunzione cerebrale) e dall'altra le credenze popolari e religiose che interpretavano l'epilessia come possessione diabolica. Attraverso la demonologia, gli ammalati vennero marchiati come portatori dello Stigmata diabolici (stigma del diavolo), per cui alla figura del medico filosofo si sostituì quella dell'esorcista quale unico riferimento diagnostico e terapeutico. Solo durante l'illuminismo nel XVIII secolo, la credenza ippocratica guadagnò nuovi consensi con la tendenza a riconsiderare le crisi, epifenomeni che venivano sempre correlati alle variazioni delle fasi lunari. Le pratiche magiche continuarono ad essere utilizzate fino al XIX secolo, quando furono create le prime case di ricovero per epilettici. La malattia, infatti, era ritenuta contagiosa e per timore di una trasmissione ereditaria le donne che ne erano portatrici, venivano sepolte vive con tutta la prole, mentre gli uomini, venivano castrati.

Molti personaggi furono in passato afflitti dall'epilessia: Giulio Cesare, Napoleone Bonaparte, il cardinale Richelieu,

Carlo V di Spagna, Pio IX, Giovanna d'Arco, Feodor Dostoevskij, Francesco Petrarca, Torquato Tasso, Gustave Flaubert, Van Gogh, Caravaggio, Vivaldi e Paganini. Durante il periodo Positivista il nucleo portante fu la corrente psichiatrica avallata da Freud che ipotizza l'esistenza di una "epilessia affettiva" da contrapporre a quella organica.

Il primo a parlare sulla patogenesi dell'epilessia in termini di irritazione della superficie cerebrale fu Bright nel 1836 per cui si inizia a procedere verso una indagine organicista. In questo contesto si pone l'opera di Jackson che, studiando alcuni casi di epilessia dovuti alla sifilide, evidenziò le correlazioni anatomiche patologiche dell'emisfero cerebrale colpito, opposto al lato del fenomeno convulsivo, ipotizzando per primo la possibilità che un attacco iniziato in qualsiasi sede cerebrale potesse propagarsi a ogni altro centro, con la generalizzazione

dell'attacco.

Nel 1826 la scoperta dell'elettroencefalografia portò a comprendere che le onde cerebrali non erano il frutto della "pulsazione vasale", bensì erano derivate dall'attività neuronale: nel 1939 Lennox e Gibbs riuscirono a definire tre tipi di scariche corrispondenti ai tre principali tipi di attacchi, delineando finalmente la nosografia di tre sindromi epilettiche: il grande male, l'epilessia psicomotoria e il piccolo male.

L'impatto delle scoperte farmacologiche come quella del bromo nel 1857 da parte di Locock che aveva effetti antiepilettici agendo in modalità antifrodisiaca (vista la credenza della genesi sessuale dell'attacco epilettico) poi del lumenale, introdotto da Hauptman nel 1912, e della difenilidantoina, è stato fondamentale per aprire la strada alla moderna metodologia di studio di nuovi composti con proprietà antiepilettiche.



Epilessie

Epilessie

- Manifestazioni accessuali ricorrenti, clinicamente polimorfe, dovute ad una scarica simultanea ed eccessiva di neuroni cerebrali.
In base all'eziopatogenesi si distinguono:
 - epilessie idiopatiche
 - epilessie secondarie o sintomatiche

Classificazione

- Crisi parziali
 - semplici
 - complesse
 - secondariamente generalizzate
- Crisi generalizzate
 - convulsive, tonico-cloniche o del tipo Grande Male
 - assenze semplici o del tipo Piccolo Male
 - miocloniche

L'epilessia si divide in Sintomatica, in cui si riesce a individuare l'eziologia (meningite batterica, tumori, anomalie strutturali e disordini metabolici); Criptogenetica in cui non viene trovata una causa ma si sospetta un'anormalità sottostante; Idiopatica in cui non viene identificata una causa precisa ma si sospetta un nesso causale genetico (70% del totale).

I farmaci antiepilettici (FAE) sono disponibili dalla fine degli anni 80: carbamazepina, etosuccimide, fenobarbital, fenitoina, primedone e acido valproico. L'efficacia non è la stessa per ogni tipo di crisi ma, in genere, circa il 50% dei pazienti di nuova diagnosi riesce ad ottenere il controllo completo delle crisi immediatamente dopo l'inizio del trattamento è un altro 10-20% raggiunge la remissione dopo una o più variazioni della posologia o dopo aver cambiato FAE.

Gli effetti collaterali sono dose dipendente (sedazione, vertigini, problemi cognitivi) e si risolvono con la riduzione della posologia o con la sospensione, altri sono legati a caratteristiche genetiche e biolo-

giche del paziente (reazioni allergiche cutanee, tossicità epatica e sul midollo osseo) e altri ancora sono dovuti alla dose cumulativa assunta nel tempo (iperplasia gengivale, osteomalacia) fino alla teratogenesi e alla carcinogenesi. Ad oggi i farmaci utilizzati sono: felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramito, vigabatrin e zonisamide.

Il protocollo di trattamento "integrato" delle epilessie resistenti a farmaci prevede l'utilizzo di una dieta fondamentale chetogenica per il ripristino dell'asse intestino-cervello attraverso la regolazione della flora e della risposta immunitaria intestinale e l'uso della Cannabis terapeutica.

Fino al 1866 l'epilessia fu curata con il digiuno poi con la dieta chetogenica capace di produrre corpi chetonici, ritenuti i responsabili dell'azione anticonvulsiva del digiuno.

Nel 2008 Hellen Cross pubblicò uno studio su 103 bambini sul confronto tra la dieta chetogenica e la terapia farmacologica, con

arruolamento casuale, che riportò maggior successo della dieta rispetto alla terapia con farmaci.

Oggi sappiamo che i responsabili di questi effetti non sono i corpi chetonici ma come dimostrano recenti lavori, sull'insorgenza delle crisi, gioca principalmente il fattore infiammazione.

Attraverso le citochine (proteine infiammatorie segnale) l'infiammazione periferica intestinale viaggia a livello del SNC.

Questi dati mettono in luce come sia utile diminuire l'infiammazione intestinale per aumentare la soglia convulsiva proprio come spiegano i dati riportati da Dephour.

Infiammazione, disbiosi e permeabilità intestinale sono tra loro collegate. La disbiosi può avere un ruolo fondamentale nell'epilessia, in quanto una flora alterata decarbossila eccessivamente gli amminoacidi proteici e questo riduce il livello ematico di triptofano che viene decarbossilato in indolo e scatolo, riducendo la sintesi cerebrale di serotonina, neurotrasmettitore risultato coinvolto nell'epilessia oltre che nella depressione, riducendo

il neuropeptide Y prodotto a livello cerebrale (NPY), definito un anti-convulsivo endogeno.

Nell'epilessia vengono spesso proposte diete prive di glutine che portano a un miglioramento del controllo delle crisi. La gliadina produce infiammazione intestinale in tutti, non solo ai celiaci e una maggiore incidenza di celiachia è riportata nella popolazione epilettica.

La storia della farmacologia della epilessia ci mostra la casualità della scoperta dell'efficacia dei farmaci in questa patologia. Questo dimostra la scarsa conoscenza dei meccanismi di base patogenetici delle crisi, confermato dal fatto che l'incidenza della farmacoresistenza non è cambiata nonostante il numero dei nuovi farmaci immessi sul mercato.

In studi retrospettivi non controllati si è osservato che una percentuale compresa tra il 65% e il 75% dei bambini con epilessia farmaco resistente trattati con la dieta in aggiunta alla terapia farmacologica, ha mostrato una riduzione delle crisi, maggiore del 50%.

Ad oggi nuove speranze terapeutiche, sono rivestite dall'utilizzo nell'epilessia, della Cannabis terapeutica.

I due principi attivi contenuti in diversa percentuale nei preparati galenici ad uso terapeutico (FM2, Bedrocan, Bediol, Bedrolite) sono il THC, Delta-9- tetraidrocannabinolo e il CBD o Cannabidiolo. Queste due sostanze sono le uniche "titolate" cioè dosate del fitocom-

plesso per cui non si conoscono gli effetti, probabilmente sinergici, di tutte sostanze contenute nelle infiorescenze da cui si prepara il prodotto: il THC è responsabile degli effetti psicotropi ma ha anche effetto antalgico mentre il CBD non ha effetto psicoattivo anche se è in grado di modulare l'azione del THC prolungandone la durata di azione e limitandone gli effetti collaterali.

Sono entrambi capaci di attività terapeutica in base alla distribuzione dei loro recettori: recettori CB1, prevalentemente espressi nel sistema nervoso centrale, nelle stazioni principali delle strutture del dolore (talamo, amigdala, nervi spinali e dorsali) e in diversi organi interni, e recettori CB2, ampiamente presenti a livello del sistema immunitario sui macrofagi e cellule gliali (effetto immunomodulatorio) ma anche a livello del SNC.

Il sistema cannabinoide risulta coinvolto nella regolazione di numerosi processi fisiologici come ad esempio l'appetito e la nausea (che ne giustifica l'impiego in oncologia) il dolore e la sensazione di piacere e rilassamento (per cui si utilizza in tutte le patologie che implicano dolore, spasticità e rigidità tra tutte ad esempio la Fibromialgia), il sonno, ma soprattutto il sistema immunitario e l'infiammazione (processo alla base di tutte le patologie croniche comprese ad esempio le malattie infiammatorie intestinali).

Attualmente l'uso di questa pianta risulta "off label" che significa che

non ci sono indicazioni precise sulle patologie su cui è prettamente indicata. La difficoltà all'uso della sostanza che comunque risulta molto efficace, riguardano anche il fatto che i dosaggi di ogni preparato indicato per paziente sono soggettivi ed i risultati molto diversi su ognuno, cosa che rende la terapia molto complessa. La Cannabis è utilizzata in associazione ad altre terapie ed i risultati migliori si hanno attualmente sulla fibromialgia e sul dolore cronico oncologico e non, nell'emicrania, nell'epilessia resistente ai farmaci, nelle malattie degenerative del sistema nervoso centrale, nelle forme di spasticità in genere e nelle malattie infiammatorie intestinali.

Nell'epilessia resistente a farmaci, il prodotto che si utilizza è il Bedrolite (THC 0,4%; CBD tra 7,5% e 12%): i nostri studi osservazionali mostrano che bassi dosaggi di questo fitofarmaco, sono in grado di ridurre l'incidenza e la durata delle crisi e di aumentare i tempi tra una crisi e un'altra, in alcuni tipi di epilessia resistente ai farmaci.

Non si conosce il meccanismo con il quale il Bedrolite lavora ma l'osservazione del miglioramento delle malattie croniche intestinali con l'uso di questo prodotto e la distribuzione recettoriale dei CB2, potrebbe far pensare a un meccanismo di regolazione del sistema immunitario intestinale (Malt) che come nella chetogenesi, determinerebbe la neuromodulazione del sistema nervoso centrale e periferico.



L'anatomopatologo: questo sconosciuto

Nel mondo della medicina non tutte le figure professionali sono conosciute in egual misura e una delle figure professionali più "misteriose" è proprio l'anatomo-patologo. E' quasi divertente lo sguardo perplessito di un interlocutore a cui riferisci "faccio l'anatomo-patologo". Questo perché, nell'immaginario comune, il lavoro dell'anatomo-patologo è quasi inevitabilmente associato a situazioni che provocano una sorta di inquietudine (per esempio l'esecuzione di una autopsia). L'associazione con tali situazioni conferisce una connotazione "noir" ad una attività che, in realtà, dovrebbe essere inquadrata positivamente, come tutte le attività mediche, essendo volta a perseguire la guarigione della malattia.

Ma cosa fa realmente l'anatomo-patologo? Le sue attività sono numerose e variegate ed oggi, più di un tempo, indispensa-

bili nel percorso diagnostico e terapeutico di un paziente, soprattutto in ambito oncologico. Negli ultimi anni l'anatomo-patologo ha contribuito alla conoscenza delle varie patologie umane, osservandone le caratteristiche morfologiche, le modalità con cui le cellule dei singoli tessuti si modificano nel corso di una specifica malattia, si dispongono e si aggregano o aggrediscono le cellule normali vicine; tutto questo attraverso l'interposizione e l'aiuto di una lente di ingrandimento - il *microscopio* -.

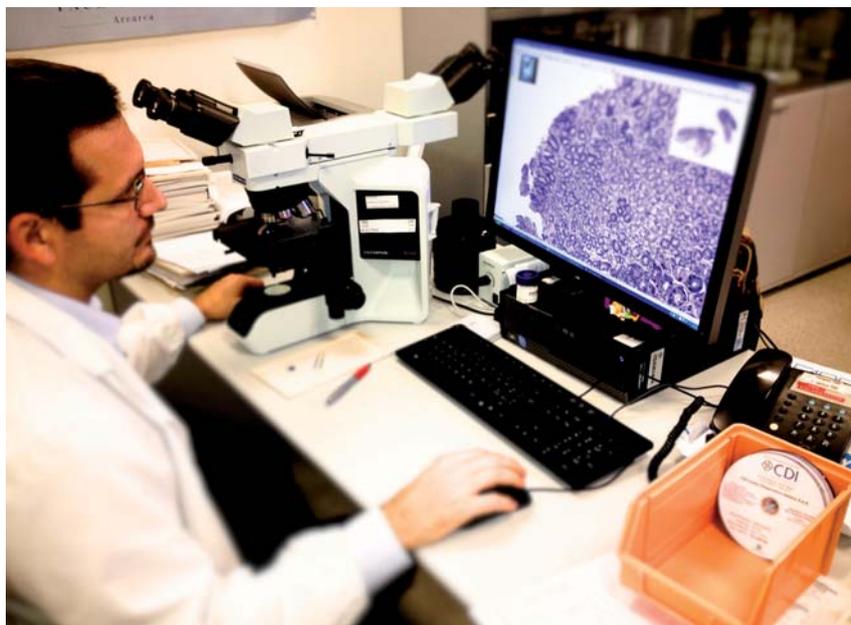
Partendo da un organo o da un frammento di tessuto, sia esso ottenuto tramite biopsia o resezione chirurgica, l'anatomo-patologo è in grado di rilevare le caratteristiche più "nascoste" delle singole cellule, riuscendo a formulare nella maggior parte dei casi, una "diagnosi" che identifica e dà un nome ad ogni specifica lesione. Tutto questo in virtù di conoscenze approfondite e tecnologie sem-

pre più sofisticate.

Il ruolo dell'anatomo-patologo è quindi diventato fondamentale nell'universo della medicina moderna: nessuno di noi potrebbe immaginare di non avere la possibilità di distinguere una lesione infiammatoria da una lesione tumorale o un tumore benigno da un tumore maligno. Ed è proprio nell'ambito dei tumori che l'anatomo-patologo svolge oggi la sua attività più importante. Con i suoi strumenti riconosce la cellula tumorale, le dà un nome, la isola dal tessuto e ne studia le caratteristiche "intrinseche" a livelli via via più approfonditi, "estraendo" dalla cellula stessa parti del suo patrimonio genetico (DNA, RNA) e studiando quelle alterazioni che nel tempo l'hanno danneggiata nei suoi meccanismi perfetti di regolazione dalla nascita, alla crescita, alla senescenza ed alla morte.

Ogni singola informazione così ottenuta, viene integrata con i dati clinici del singolo paziente e trasferita in "un responso diagnostico" che favorisce la definizione "precisa" e "personale" di ogni singola patologia, che risulta diversa e unica per ogni singolo paziente.

Attraverso questo percorso, negli ultimi decenni, il ruolo dell'anatomo-patologo si è in parte trasformato: l'anatomo-patologo è uscito dal suo angolo fatto di sedia, tavolo e microscopio ed è entrato più direttamente in contatto con il paziente e con le sue problematiche; in questo modo è diventato parte integrante di un nuovo approccio diagnostico e



terapeutico, rigorosamente basato sulle evidenze scientifiche (morfologiche, biologiche e molecolari specifiche di ogni singola malattia), integrandosi con tutte le altre professionalità mediche coinvolte.

Le informazioni che oggi l'anatomo-patologo è in grado di fornire, partendo da una cellula morfologicamente ben identificata, possono riguardare e aiutare a definire non solo la sfera diagnostica di una specifica patologia (*che tipo di lesione è?*), ma

anche la sfera prognostica (*come evolverà la lesione?*), e la sfera predittiva di risposta ad uno specifico trattamento (*a quale farmaco risponderà questa lesione?*).

Con quali strumenti e dove lavora oggi l'anatomo-patologo?

La tecnologia per l'anatomia patologica moderna, rappresenta un valore aggiunto ed una inesauribile risorsa per il miglioramento delle attività diagnostiche, soprattutto in campo oncologico. Nei moderni laboratori di Anatomia Patologica Molecolare sono disponibili stru-



menti estremamente sofisticati ma anche molto versatili in grado di coniugare l'analisi strutturale dei tessuti e delle cellule con l'analisi bio-informatica e con specifici modelli matematici. Le strutture portanti delle cellule "malate" possono essere analizzate nelle loro più piccole alterazioni.

Non più solo il microscopio dunque per l'attività dell'anatomo-patologo, ma numerosi altri strumenti (microdissettori laser, analizzatori di immagine, sequenziatori di ultimissima generazione),

capaci di prelevare da un tessuto anche un'unica, singola cellula, ricavarne una immagine digitalizzata, evidenziarne la struttura molecolare rilevandone le alterazioni della "successione ordinata delle basi nucleotidiche", gli elementi portanti del DNA.

Questo nuovo modo di studiare

le cellule malate e le loro alterazioni danno all'anatomo-patologo la possibilità di essere più vicino al paziente, perché proprio dall'anatomo-patologo parte l'infor-

mazione per il clinico.

Lo sguardo perplesso di chi non ha chiaro quindi il ruolo di questo "strano medico" rimasto per decenni nell'ombra ed associato a "strane attività", oggi, nell'era della "medicina di precisione", mirata e ritagliata sul singolo paziente, sarà forse un po' meno confuso: l'anatomo-patologo è un "medico vero", che con molti altri medici (chirurghi, radiologi, endoscopisti, oncologi) è in prima linea per cercare di migliorare la vita dei pazienti.

Convenzione per gli iscritti all'Ordine dei Medici di Pisa

Vincenzo Penné - Fotografo Professionista

Servizi fotografici per matrimoni, lauree, battesimi, reportages, still life, book fotografici

Sconto del 10% per tutti gli iscritti all'Ordine

Tel. 347.0750078

e-mail: vincenzopenne@email.it - www.fucinafotografica.it

La fattura elettronica al debutto

La fattura, documento fiscale per eccellenza, conosciuto da tutti ed emesso da coloro che hanno una partita iva sta per nascere a nuova vita. Quella elettronica. Per la maggior parte dei contribuenti si tratta di un documento cartaceo, talvolta reso anche in formato pdf, ma dal primo gennaio 2019 sarà solo ed esclusivamente elettronico. Anzi a ben vedere già dal primo luglio 2018 coloro che vorranno detrarre i consumi del carburante dell'auto utilizzata promiscuamente nell'attività professionale dovranno "attrezzarsi" a ricevere la suddetta fattura elettronica.

Il motivo per il quale la Legge di Stabilità 2018 ha previsto l'introduzione generalizzata della fattura elettronica ha finalità antielusive e l'attesa di maggior gettito fiscale. Le frodi in materia di IVA sono assai frequenti, ed introducendo la fatturazione elettronica tutti i documenti transiteranno dal "Sistema di Interscambio", sistema che ha quale gestore l'Agenzia delle Entrate. Insomma evidentemente il controllo dell'Amministrazione Finanziaria sarà più rapido, le fatture emesse non potranno essere distrutte e alcuni adempimenti fiscali saranno soppressi in quanto i dati saranno già nelle mani del Fisco.

La fattura elettronica è una speciale tipologia di file, chiamato Xml, ovvero un tracciato record standardizzato con dei campi nei quali inserire i dati della fattu-

ra: destinatario, prestazione svolta, compenso, IVA (se dovuta o il richiamo all'articolo di esenzione). Questo tipo di file però per essere "letto" necessita di un apposito programma. La fattura elettronica dopo essere stata compilata deve essere firmata digitalmente (per assicurare la certezza della data di emissione, della provenienza e della sua immodificabilità) quindi deve essere trasmessa al sistema di interscambio dell'Agenzia delle Entrate e successivamente archiviata in un sistema che ne garantisca la conservazione.

Perciò ogni contribuente obbligato all'emissione della fattura elettronica dovrà scegliere un provider al quale appoggiarsi, oppure delegare ad un professionista che a sua volta si appoggerà ad un provider. Gli unici soggetti esclusi dall'obbligo della fatturazione elettronica sono i "minimi" e i "forfetari".

Quando la fattura elettronica verrà emessa ad un titolare di partita iva

questi la riceverà attraverso lo SDI (Sistema di Interscambio) quando invece verrà emessa nei confronti di un privato questi la potrà ricevere in formato cartaceo o in formato pdf ma in ogni caso potrà consultarla accedendo alla sezione dei "Servizi Telematici". La questione assume rilievo nei casi di documenti da "opporre" all'Amministrazione Finanziaria, ad esempio la fattura per spese mediche emessa nei confronti del privato e portata in detrazione nella dichiarazione dei redditi dovrà trovare riscontro tra i dati "elettronici" trasmessi dal medico al sistema di Interscambio. Se da una parte gli interessati dovranno adeguarsi, molto probabilmente non senza iniziali difficoltà, da parte sua l'Amministrazione promette alcune semplificazioni fiscali quali l'abolizione dello spesometro e la predisposizione di alcune dichiarazioni.

(Fonte "Il Sole 24 Ore")



Nuovo profilo delle Assistenti di Studio Odontoiatrico

Pubblichiamo in questo numero una sintesi di 2 articoli pubblicati online da "odontoiatria 33" relativi alla imminente approvazione, attesa da anni, della **profilazione dell'ASO**.

Disco verde dalla Conferenza delle Regioni che oggi pomeriggio ha dato il parere positivo alla bozza di profilo dell'Assistente Studio Odontoiatrico, testo che ora torna la Ministero della Salute per essere definitivamente approvato attraverso un decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri.

Non appena licenziato e pubblicato, nascerà la figura professionale dell'Assistente di Studio Odontoiatrico come operatore in possesso Attestato conseguito a seguito della frequenza di specifico corso di formazione.

Questo quanto prevede il profilo ASO articolo per articolo:

L'Articolo 1: individua la figura dell'ASO come **operatore di interesse sanitario** in possesso dell'Attestato conseguito a seguito

della frequenza di specifico corso di formazione. ASO che svolge attività finalizzate all'assistenza dell'odontoiatra e dei professionisti sanitari del settore durante la prestazione clinica, alla predisposizione dell'ambiente e dello strumentario, all'accoglimento dei pazienti e alla gestione della segreteria e dei rapporti con i fornitori (si veda l'allegato al fondo dell'articolo) **L'ASO è fatto divieto di intervenire direttamente sul paziente** anche in presenza dell'odontoiatra e dei professionisti sanitari del settore.

L'Articolo 2 definisce **la formazione dell'ASO** che è di competenza delle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano che dovranno programmare i corsi e autorizzare ASL o gli Enti di formazione accreditati. La durata dei corsi per ottenere la qualifica non dovrà essere superiore ai dodici mesi e la qualifica di Assistente di Studio Odontoiatrico è acquisibile anche tramite l'apprendistato per la qualifica e il diploma professionale ai sensi dell'art. 43 del D.lgs 15 giugno 2015. n. 81.

L'ASO dovrà poi **seguire corsi di aggiornamento professionale obbligatori** della durata di almeno 10 ore ogni anno.

L'articolo 3 definisce **il contesto operativo** che vuole l'ASO svolgere la propria attività negli studi odontoiatrici e nelle strutture sanitarie che erogano prestazioni odontostomatologiche (articolo 4) **in regime di dipendenza** e svolge la propria attività in collaborazione con l'equipe odontoiatrica, secondo linee organizzativo-operative definite, attenendosi alle disposizioni dei professionisti sanitari.

Le attività e competenze dell'ASO sono definite dall'articolo 5 e sono espressione delle competenze acquisite nell'ambito del percorso formativo e afferiscono ai seguenti settori:

- a) tecnico clinico;
- b) ambientale e strumentale;
- c) relazionale;
- d) segretariale e amministrativo.

Il processo di lavoro e le attività dell'ASO sono indicati in un allegato (vedi al fondo).

Per **l'accesso al corso di formazione** di ASO (articolo 6) è richiesto il percorso formativo definito in Italia con l'accordo appena approvato mentre chi ha conseguito il titolo di studio all'estero dovrà presentare la dichiarazione di valore o un documento equipollente/corrispondente che attesti il livello di scolarizzazione. **I cittadini stranieri** devono dimostrare di possedere una buona conoscenza della lingua italiana orale e scritta, che consenta la partecipazione attiva al percorso formativo. Tale conoscenza deve essere verificata tramite un test di ingresso da conservare agli atti del soggetto formatore.



L'organizzazione didattica (articolo 7) dei corsi di formazione per acquisire l'Attestato ASO prevede una durata complessiva non inferiore a 700 ore suddivise in 300 di teoria ed esercitazioni e 400 di tirocinio. Il corso di formazione ha una durata non superiore ai 12 mesi.

Il corso è strutturato in due moduli:

a) modulo di base: 150 ore di teoria di cui 20 ore dedicate alle esercitazioni e 100 ore di tirocinio;

b) modulo professionalizzante: 150 ore di teoria di cui 30 ore dedicate alle esercitazioni e 300 ore di tirocinio.

I moduli in cui è composta la formazione (articolo 8) sono articolati nelle seguenti aree disciplinari:

a) area socio-culturale, legislativa e organizzativa;

b) area igienico-sanitaria;

c) area tecnico-operativa;

d) area relazionale.

Le materie di insegnamento sono indicate in un allegato (vedi sotto) mentre i criteri per l'affidamento della docenza saranno individuati dalle Regioni e Province autonome.

Il corso di formazione comprende **un tirocinio** (articolo 9) presso gli studi odontoiatrici, i servizi e le strutture autorizzate ai sensi del D.Lgs n. 502/92 presso cui opera l'Assistente di studio odontoiatrico. Il tirocinio è svolto con la supervisione di un operatore qualificato ed esperto, i cui requisiti sono definiti dalle Regioni e Province autonome.

L'articolo 10 prevede che **la frequenza del corso sia obbligatoria** e non possono essere ammessi all'esame finale chi abbia superato il numero di assenza previste dalla Regione o Provincia autonoma, e comunque non superiore al 10% delle ore complessive. Le Regioni potranno indicare la possibilità di recuperare le ore perse.

L'esame finale, consistente in una prova teorica ed una prova pratica, diretto a verificare l'apprendimento delle conoscenze e l'acquisizione delle competenze tecnico-profes-

sionali.

La composizione della commissione d'esame è disciplinata dalle Regioni e Province autonome, garantendo la presenza di un odontoiatra designato dall'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri.

Al superamento dell'esame consegue il rilascio dell'attestato di qualifica/certificazione per Assistente di Studio Odontoiatrico, valido in tutto il territorio nazionale.

Sono esentati (articolo 11) **dall'obbligo di frequenza, di superamento del corso di formazione** e conseguimento dell'attestato di qualifica/certificazione coloro che alla data di entrata in vigore del Decreto hanno o hanno avuto l'inquadramento contrattuale di Assistente alla Poltrona e possono documentare un'attività lavorativa, anche svolta e conclusasi in regime di apprendistato, **di non meno trentasei mesi**, anche non consecutiva, espletata negli ultimi cinque anni antecedenti l'entrata in vigore del decreto.

Il datore presso il quale il lavoratore presta servizio è tenuto ad acquisire dal lavoratore stesso la documentazione comprovante il possesso dei requisiti di cui al comma 1. In sede di prima applicazione del presente Accordo, la documentazione deve essere acquisita entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del D.P.C.M. di cui all'art. 14, comma 3.

Documentazione che, ovviamente, dovrà essere a disposizione delle autorità durante gli eventuali controlli.

Per quanto riguarda **il riconoscimento dei titoli e dei crediti formativi pregressi** (articolo 12) sarà compito alle Regioni di definire i crediti formativi che consentono di ridurre, in tutto o in parte, la durata del corso di formazione per il conseguimento dell'attestato di qualifica/certificazione di Assistente di studio odontoiatrico, in ragione delle competenze comunque acquisite dal richiedente. Regioni che nel contesto del proprio sistema di formazione, potranno definire i cri-

teri valutazione dei titoli pregressi per l'acquisizione dei crediti formativi che consentono di ridurre, in tutto o in parte, la durata del corso di formazione per il conseguimento dell'attestato di qualifica/certificazione di Assistente di studio odontoiatrico.

Le **norme transitorie** (articolo 13) prevedono che alla data di entrata in vigore del Decreto per un periodo successivo non superiore a 24 mesi, **possono essere assunti dipendenti con la qualifica contrattuale di Assistente alla Poltrona, privi dell'apposito titolo**, fermo restando l'obbligo da parte dei datori di lavoro di provvedere affinché gli stessi acquisiscano l'attestato di qualifica/certificazione di Assistente di studio odontoiatrico entro trentasei mesi dall'assunzione, secondo quanto disposto dal presente Accordo.

Per coloro che, sempre alla data di entrata in vigore del decreto, si trovano in costanza di lavoro con inquadramento contrattuale di Assistente alla Poltrona e **che non posseggono i 36 mesi di attività lavorativa, i datori di lavoro provvedono** affinché gli stessi acquisiscano l'attestato di qualifica/certificazione di Assistente di studio odontoiatrico, entro trentasei mesi dalla data di entrata in vigore decreto.

L'articolo 14 indicano infine le **disposizioni finali** prevedendo che le Regioni e le Province autonome adeguino il proprio ordinamento a quanto previsto dal presente Accordo entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri. Nelle Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano che abbiano attivato la formazione degli Assistenti (alla poltrona) di Studio Odontoiatrico attraverso l'apprendistato per la qualifica e il diploma professionale, trovano applicazione le disposizioni ai sensi dell'art. 43 del d.lgs 15 giugno 2015, n. 81, per quanto riguarda la formazione, i requisiti di accesso, l'organizzazione didattica e l'esame finale.

Atlante di stomatologia

Approccio clinico alla lesione mucosa

Quando un paziente giunge alla nostra attenzione per chiedere informazioni circa una determinata lesione mucosa, in linea di massima pretende subito una risposta chiara, non sempre ottenibile soprattutto se lo specialista fa riferimento alle summenzionate classificazioni; conviene iniziare il nostro iter partendo dall'esame obiettivo per il quale si propone qualche piccolo suggerimento...

Esame obiettivo

1. Innanzitutto si visiona la lesione sospetta valutandone:
 - a) sede
 - b) estensione (in superficie / in profondità)
 - c) margini (sfumati / netti)
 - d) colore (bianco / rosso / misto / pigmentato)

2. Segue l'ispezione dell'intero cavo orale per valutare la presenza di lesioni simili o di altre neoformazioni; la pratica personale può essere d'aiuto in tale procedura, ma si consiglia di cominciare da un punto del cavo orale e di procedere secondo un ordine preferito tipo, per esempio, quello orario:

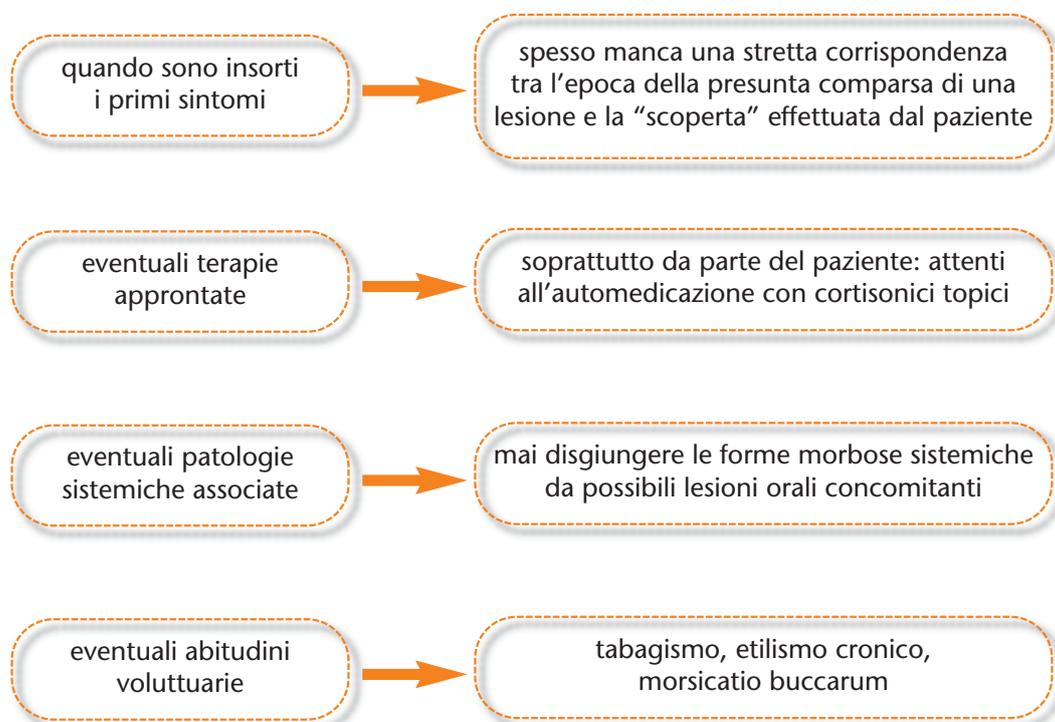
<ol style="list-style-type: none"> a) labbro superiore (vermiglio + fornice) b) commissura dx c) labbro inferiore (vermiglio + fornice) d) commissura sx 	}	quindi
<ol style="list-style-type: none"> a) guancia dx b) guancia sx 	}	ecc.



3. Dopo un'accurata ispezione seguirà la palpazione prima della lesione, cercando...
 - a) grado di infiltrazione in profondità
 - b) tipologia di consistenza (duro-ligneo, teso-elastico ecc.)
 - c) eventuale facilità di asportazione della lesione (candidosi)
 - d) eventuale sanguinamento indotto dalla palpazione
 - e) eventuale regressione dopo digitopressione (angioma piano)
 - f) dolore alla palpazione
 - g) fuoriuscita di secrezioni purulente

- ... e poi dell'intero cavo orale, cercando:
 - a) eventuali neoformazioni sottomucose limitrofe
 - b) eventuali aree dolenti concomitanti
 - c) eventuali lesioni mucose simili

A questo punto si provvederà alla raccolta anamnestica su supporto cartaceo od informatico (tale accortezza deriva da motivazioni sia cliniche sia medico-legali, sulle quali è superfluo soffermarsi):



Per quanto riguarda la raccolta anamnestica non bisogna trascurare nemmeno l'ambito professionale del paziente, soprattutto di fronte a particolari quadri clinici non prettamente orali. Per esempio, gli addetti ad un'attività lavorativa che implica un'elevata esposizione ai raggi solari presentano una maggiore probabilità di insorgenza di precursori neoplastici / neoplasie al labbro inferiore.

Oppure ancora, quando un paziente segnala un'improvvisa perdita della capacità olfattiva, conviene sempre informarsi se in passato sia stato un addetto alla lavorazione del cuoio o del legno; in caso affermativo si invita a sospettare la comparsa di un adenocarcinoma etmoidario fino a prova contraria.

Accanto al dato anamnestico si ritiene doveroso aggiungere anche quello iconografico mediante fotografia da allegare alla cartella ambulatoriale; in tal modo sarà possibile avere un'idea più immediata anche della possibile capacità evolutiva della neoformazione.

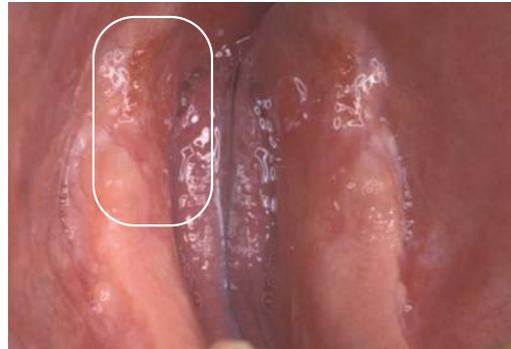
A proposito dell'ispezione del cavo orale si sottolinea come le apparentemente ridotte dimensioni del distretto anatomico da valutare possano trarre in inganno chiunque si appresti a tale manovra in maniera approssimativa; infatti la mucosa riveste una superficie ricca di incavi in cui un carcinoma in fase iniziale può svilupparsi senza dare segni di sé.

Un esempio caratteristico è il trigono retromolare, o meglio il suo versante limitrofo al pilastro tonsillare anteriore; durante la visita odontoiatrica la lingua può nascondere completamente tale superficie mucosa se non viene fatta protrudere forzatamente dopo averla afferrata per l'apice mediante una garza.

Le lesioni mucose del cavo orale



Scarsa visibilità dei trigoni retro molari



Aumentata visibilità dopo protrusione: carcinoma squamoso (T2N0) del trigono destro

Per quanto riguarda la manovra della palpazione, anche in tal caso si tratta di una procedura con cui acquisire subito dimestichezza in quanto non sempre un'ispezione, anche la più attenta, permette allo specialista di prendere subito coscienza della gravità di un determinato quadro clinico. Per esempio, alcune forme infiltranti di carcinoma orale possono diffondersi al di sotto del piano mucoso senza che quest'ultimo venga coinvolto in maniera evidente: soltanto la palpazione potrà aiutare il medico nella sua diagnosi.



Superficie mucosa integra dell'intero dorso linguale



Piccola area ulcerata del margine linguale destro (T3N+) nel medesimo paziente

Durante la palpazione è fondamentale valutare lo spessore delle labbra e delle guance, ponendole tra pollice ed indice, mentre per quanto riguarda il pavimento orale (sia anteriore che laterale), si consiglia sempre un approccio bimanuale.



Accanto all'ispezione ed alla palpazione, nel caso di una diagnosi clinica conclamata di carcinoma squamoso, è possibile già avere un'idea approssimativa del grado d'infiltrazione in base alla ricerca di alcuni semplici dati funzionali quali, per esempio:

1. Parestesia / anestesia del labbro inferiore



Erosione ossea con invasione canale del NAI

2. Trisma incoercibile



Infiltrazione o stretta contiguità con i muscoli pterigoidei e/o massetere

3. Alterata protrusione della lingua

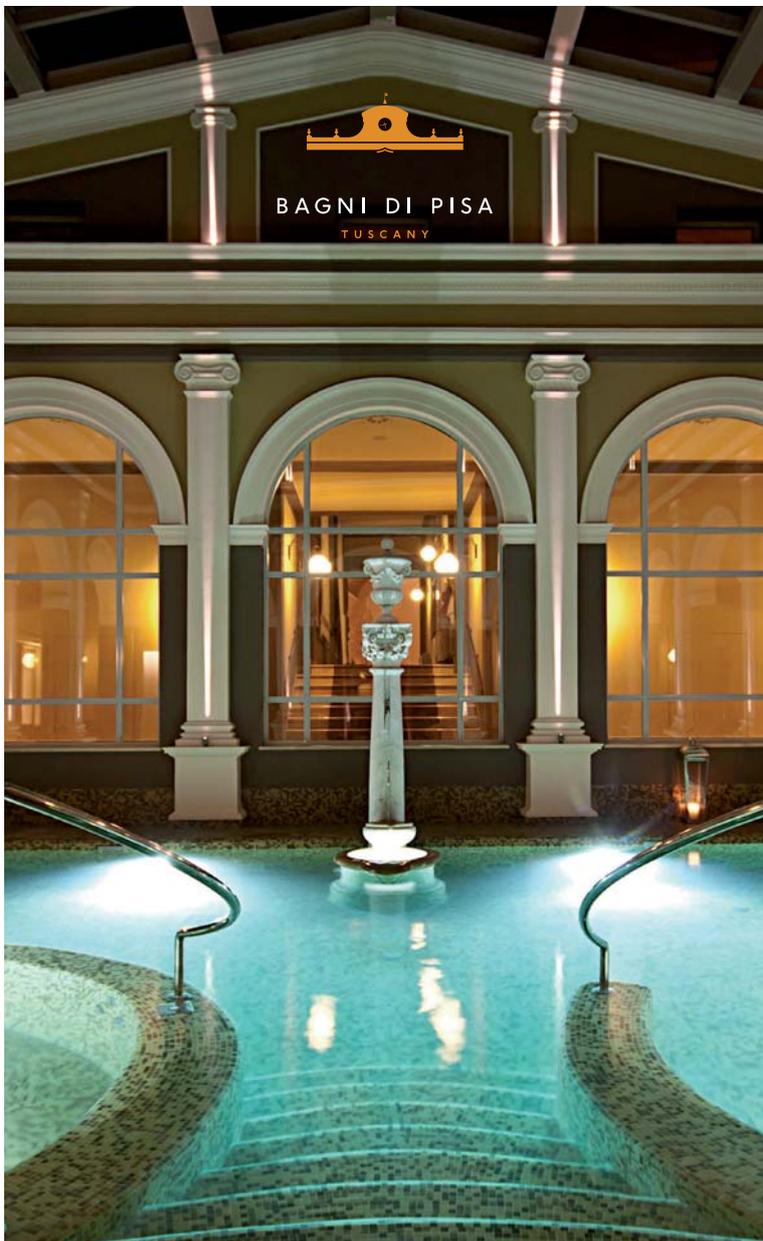


Lingua immobile in caso di coinvolgimento della muscolatura estrinseca e del nervo ipoglosso

4. Otaglia



Per coinvolgimento diretto della tuba di Eustachio o dolore riflesso per le localizzazioni al base lingua



Centro termale | Piscine termali | Massaggi e trattamenti spa
| Convenzione con SSN per grotta, fanghi, vasche ozono, terapie inalatorie |
Voucher regalo | Pacchetti Day Spa | Hotel e sale riunioni

Sconti riservati su terme, trattamenti e ristorazione ai medici che attivano la convenzione tramite
<https://goo.gl/qcKYBR>.

BAGNI DI PISA

Largo Shelley 18, 56017 San Giuliano Terme, Pisa
T. +39 050 88501
info@bagnidipisa.com

GROTTA GIUSTI

Via Grotta Giusti 1411, 51015 Monsummano Terme, Pistoia
T. +39 0572 90771
info@grottagiustispa.com

A MEMBER OF

IH Italian
Hospitality
Collection

Tumori ereditari mammella/ovaio: il ruolo della genetica medica

La maggior parte dei tumori della mammella e dell'ovaio (circa l'85%) rappresenta un'evento "sporadico" cioè non sussistono elementi per sospettare che la malattia sia attribuibile alla presenza di un chiaro fattore predisponente su base genetica. Il carcinoma mammario è il tumore femminile più frequente nei paesi industrializzati. Esiste una differenza d'incidenza nelle popolazioni di diverse aree geografiche. In Italia nel 2017 sono stati diagnosticati 50000 nuovi casi di tumore della mammella.

Il trend di incidenza in Italia appare in continuo aumento (+0.9% per anno) mentre continua a diminuire la mortalità (-2.2% per anno).

La familiarità costituisce un importante fattore di rischio. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che donne con familiari di primo grado affetti da tumore mammario o ovarico hanno un rischio aumentato di sviluppare anch'esse la stessa malattia nell'arco della loro vita, rispetto a donne con storia familiare negativa. Si stima che il 5 -10% circa delle donne abbiano un parente di primo grado (madre o sorella) affetto da cancro della mammella; se si inseriscono anche i casi di parenti di secondo grado affetti, tale percentuale può raggiungere anche il 20%. Si è visto che avere un parente di primo grado con questo tumore aumenta il rischio di malattia dalle 2 alle

3 volte. Ciò può essere dovuto sia alla presenza di un gene predisponente alla malattia sia alla condivisione di fattori ambientali comuni (abitudini di vita, dieta, inquinanti, ecc.)

Per quel che riguarda il tumore ovarico l'incidenza di tale neoplasia, è ben più bassa rispetto a quella del carcinoma mammario, anche superati i 50 anni d'età. Il rischio cumulativo di sviluppare tale neoplasia per donne appartenenti alla popolazione generale è pari all'1-1.5% nell'arco della vita. Nonostante ciò, il carcinoma ovarico rappresenta la prima causa di morte per neoplasie ginecologiche nelle donne, pur essendo il sesto per frequenza fra i tumori



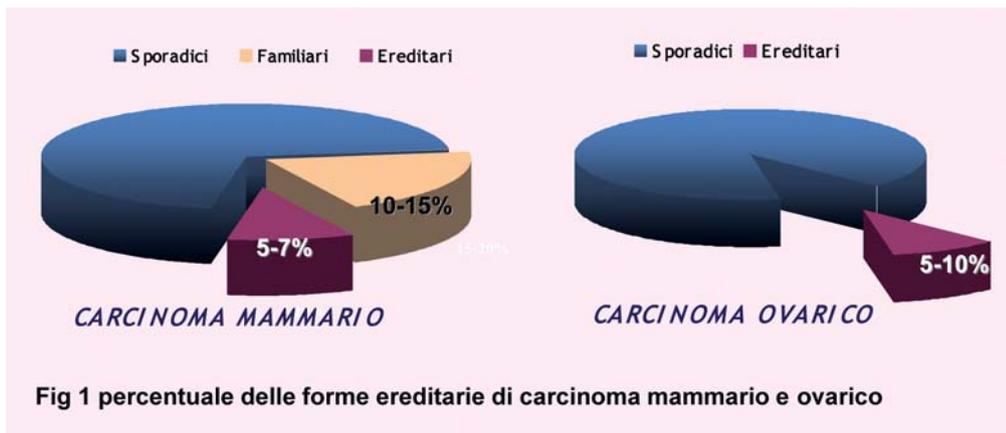


Fig 1 percentuale delle forme ereditarie di carcinoma mammario e ovarico

una mutazione a carico del *gene BRCA2* presentano, invece, un rischio molto più basso di sviluppare un carcinoma ovarico, stimato del 10-20% all'età di 70 anni, e una probabilità di poco inferiore per il carcinoma mammario, valutata del 50-80% all'età di 70 anni.

femminili. L'alta mortalità è spiegabile con il ritardo diagnostico che spesso accompagna questi tumori, data la mancanza di metodi di screening efficaci e di sintomatologia specifica. La prevalenza del cancro dell'ovaio è bassa nelle giovani donne, ma aumenta con l'età, raggiungendo i valori massimi nell'ottava decade di vita. La probabilità di sviluppare un carcinoma ovarico è maggiore per le donne che hanno uno o più familiari di 1° grado affetti. Il rischio cumulativo è stimato del 2-5% se è presente un solo familiare, superiore di 3-4 volte rispetto a quello osservato nella popolazione generale, con storia familiare negativa. Un dato interessante per le neoplasie ovariche, è un'associazione con il rischio di cancro della mammella. In particolare la presenza, nella stessa famiglia, di tumori dell'ovaio e della mammella, aumenta la probabilità di una mutazione predisponente alla trasformazione neoplastica in questi due organi.

Un tumore si definisce "familiare": quando nella stessa famiglia si trovano più persone consanguinee che hanno sviluppato una neoplasia.

Nei tumori familiari talora non è facile riconoscere una precisa trasmissione della malattia da una generazione alla successiva, né tantomeno è possibile identificare un gene alterato responsabile dello sviluppo della malattia.

Un tumore si dice ereditario quando sono identificabili mutazioni in geni specifici che sono responsa-

bili della predisposizione alla neoplasia. Tali alterazioni possono essere trasmesse da una generazione all'altra all'interno della famiglia in esame. (Fig1)

Allo stato attuale si conoscono due geni principali che sono causa di predisposizione ereditaria al carcinoma mammario ed ovarico; tali geni si chiamano *BRCA1* (Breast CAncer 1) e *BRCA2* (Breast CAncer 2). Questi sono solo due delle migliaia di geni che costituiscono il nostro patrimonio ereditario; ognuno di noi inoltre possiede due copie di ciascun gene, una ereditata dalla madre ed una dal padre.

I geni *BRCA1* e *2*, definiti oncosoppressori cioè capaci di regolare la proliferazione cellulare e riparare eventuali danni nella replicazione del DNA, sono responsabili quando mutati del 25% dei casi di tumore familiare della mammella e del 40% dei casi di tumore ovarico.

La trasmissione di questi 2 geni è autosomica dominante cioè l'individuo portatore potrà trasmettere tale alterazione alla prole con una probabilità pari al 50%

In generale nella pratica clinica è bene tenere presente che le portatrici di mutazioni del *gene BRCA1* hanno una probabilità elevata, ma non assoluta, di sviluppare nel corso della vita un carcinoma della mammella, valutata del 60-80% all'età di 70 anni, ed una probabilità più bassa di sviluppare un tumore dell'ovaio, valutata di circa il 20-40% sempre all'età di 70 anni. Le donne che ereditano

Le mutazioni a carico di questi due geni, inoltre, in caso di pregresso tumore della mammella, aumentano il rischio di sviluppare un secondo tumore nell'altra mammella, stimato del 50% per *BRCA1* e del 35% per *BRCA2*.

È di fondamentale importanza evidenziare che l'uomo che eredita la mutazione a carico del gene *BRCA2* ha il 5-10% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella nell'arco della propria vita. Inoltre, ha un aumentato rischio di sviluppare tumori prostatici e pancreatici. Per quanto riguarda invece il rischio effettivo che i maschi portatori di mutazioni nel gene *BRCA1* sviluppino un tumore della mammella, questo sembra solo leggermente aumentato rispetto alla popolazione generale.

È possibile riconoscere alcune caratteristiche istopatologiche ricorrenti nei tumori della mammella causati dalle mutazioni dei geni *BRCA1*.

Numerosi studi hanno evidenziato che i tumori *BRCA1*-positivi hanno livelli molto bassi o addirittura assenti di ER (recettore degli estrogeni), di PgR (recettore del progesterone) e della oncoproteina Her2; cioè sono spesso "triplo negativi". Al contrario i tumori dovuti a mutazioni del gene *BRCA2* sono più frequentemente recettori positivi non discostandosi quindi dal comportamento degli sporadici.

Per i tumori ovarici legati a mutazioni di *BRCA1/2* è molto frequente il carcinoma peritoneale

sieroso multifocale e mutazioni di P53. I tumori di tipo sieroso rappresentano l'80% dei carcinomi ovarici nelle portatrici di mutazioni in *BRCA1*, mentre costituiscono il 50% dei tumori ovarici sporadici.

C'è inoltre un rischio aumentato di sviluppare il carcinoma mammario anche in altre sindromi neoplastiche ereditarie (S. di Lynch, S. di Li-Fraumeni, S. di Cowden e di Peutz-Jeghers). Negli ultimi anni, inoltre, si sono evidenziate alterazioni in geni che conferiscono un rischio di carcinoma mammario di due-quattro volte superiore rispetto a quello osservato nella popolazione generale e per questo sono definiti "geni a bassa penetranza per il carcinoma mammario (*ATM*, *CHEK2*, *NBS1*, *BRIP1*, *RAD50*, *PALB2*). Tali geni grazie all'avanzamento di nuove tecniche diagnostiche possono essere analizzati nella pratica clinica. (Fig 2)

Nell'ambito della genetica oncologica, il processo clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti ad alto rischio genetico di cancro viene comunemente denominato "Consulenza Genetica Oncologica" (CGO).

Nella fase iniziale di valutazione del rischio genetico è fondamentale raccogliere informazioni sui parenti prossimi e sull'età alla diagnosi delle neoplasie riferite.

Spesso il grado di correttezza dell'informazione è variabile, generalmente alto per i parenti di primo grado e per alcune patologie ma basso per certi tipi di tumore e per parenti più lontani. La storia familiare inoltre è un concetto dinamico che può cambiare nel tempo; pertanto soggetti esclusi dall'indagine possono essere rivalutati in caso di variazioni nella storia personale/familiare.

L'oncologo Medico deve indirizzare correttamente i pazienti meritevoli di consulenza e deve tener conto del grado di motivazione della persona perché spesso questa quasi mai si configura come una prestazione urgente; è appropriata poi se sussistono degli interventi di prevenzione specifici e di dimostrata utilità.

L'utilizzo di specifici criteri di invio alla consulenza genetica condivisi all'interno di percorsi assistenziali dovrebbe essere stimolata insieme alla formazione di strumenti e prassi validati che aiutino i medici a valutare in modo semplice la storia familiare oncologica riferita. Nelle famiglie con elevata probabilità di mutazione è importante proporre il test *BRCA1* e *BRCA2* per identificare gli individui ad aumentato rischio genetico.

Una volta identificata la mutazione nella persona affetta, il test dovrebbe essere proposto alle

donne della famiglia non affette quando il rischio stimato di avere ereditato la mutazione è maggiore al 10%. Nel caso in cui in una famiglia con elevata probabilità di mutazione (superiore al 50%) non siano disponibili donne affette si proporrà il test alla persona adulta asintomatica a più alta probabilità di mutazione.

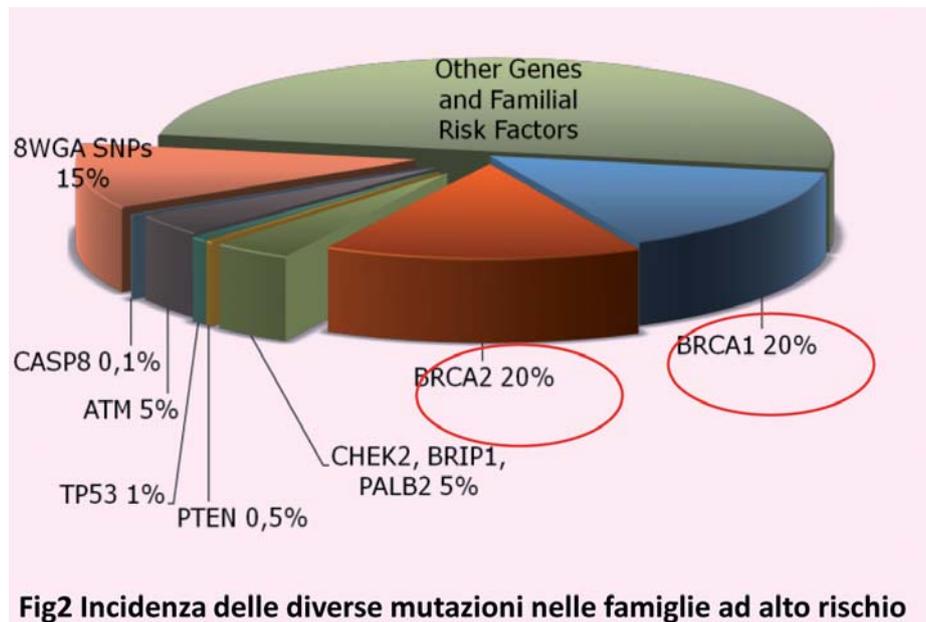
Il test genetico è eseguito sul DNA prelevato da tessuto normale, in genere da linfociti del sangue circolante, mediante un semplice prelievo di sangue venoso.

Il test viene utilizzato per individuare e caratterizzare la mutazione responsabile della predisposizione osservata nella famiglia in analisi e, laddove possibile, viene generalmente eseguito nel soggetto affetto (caso indice) più giovane (*test diagnostico*). Successivamente, la mutazione nota viene ricercata nei familiari del caso indice, sia affetti sia sani. In questi ultimi l'analisi ha valore di *test predittivo*, perché consente di identificare, all'interno di queste famiglie i portatori della mutazione dai non portatori. Così vengono identificati con precisione gli individui che presentano un elevato rischio di cancro e coloro il cui rischio è paragonabile a quello della popolazione generale; i primi potranno essere indirizzati a specifici programmi di sorveglianza, al fine

di una diagnosi precoce, o di profilassi, mentre i secondi potranno essere esclusi da tali programmi.

In ogni caso l'indicazione all'esecuzione del test e l'interpretazione del risultato devono essere effettuate da personale esperto, in grado di valutare, alla luce delle conoscenze attuali, il valore dell'esame per la singola famiglia studiata, integrandolo con altre informazioni inerenti la storia familiare e personale ottenute durante la consulenza.

Il risultato del test molecolare può essere di non facile ed univoca interpretazione:



I. Esito Positivo: quando si identifica a carico dei geni **BRCA1** o **BRCA2**, una **mutazione** a cui si può associare un rischio di sviluppare un secondo tumore (nel caso in cui il probando sia un paziente) o una prima neoplasia mammaria e/o ovarica (nel caso in cui il probando sia una persona sana). Tale mutazione è detta "patogenetica".
II. Quando non si evidenzia alcuna mutazione bisogna distinguere:

- Vero Negativo: è la persona con mutazione nota in famiglia; in tale caso il rischio di sviluppare una neoplasia per l'individuo è pari a quello della popolazione generale, a parità di altri fattori di rischio.

- Indeterminato: persona senza mutazione nota in famiglia; in tale caso il rischio di tumore si basa sulla storia familiare. La causa della negatività del test può dipendere dalla presenza di un falso negativo o dall'esistenza di alterazioni a carico di nuovi geni che non sono ancora stati scoperti. Si preferisce usare il termine "**non informativo**", per indicare che il campione analizzato potrebbe contenere una mutazione non rilevata, la quale potrebbe essere responsabile del quadro clinico presente nel paziente e nella famiglia

- Variante di incerto significato (mutazioni definite come "varianti non classificate" o UV da Unclassified Variant): si realizza quando viene identificata una alterazione di cui non si conosce il rischio neoplastico conferito. In tale caso possono essere eseguiti test per studiare questa variante su altri membri della famiglia (analisi di segregazione) o indagini più specifiche per studiarne l'eventuale funzione.

La comunicazione del rischio provoca degli effetti nell'individuo, che deve essere messo in condizioni di poter operare una scelta consapevole fra le varie opzioni di sorveglianza e profilassi.

Esistono diversi approcci di sorveglianza per le donne portatrici di mutazioni in uno dei due geni **BRCA**. Il più attuato è un regime di follow-up intensivo che prevede controlli periodici molto stretti. In particolare per quanto riguarda il rischio di carcinoma mammario si prevede il seguente protocollo diagnostico:

- donne di età inferiore ai 35 anni (non prima dei 18 anni, a partire dai 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del carcinoma mammario familiare più precoce): esame clinico ed ecografico ogni 6 mesi + RM ogni anno;

- donne di età compresa tra 35 e 50 anni: esame clinico ed ecografico ogni 6 mesi + RM e mammografia a basse dosi (dose ghiandola media per mammella standard < 4mGy) ogni anno;

- donne di età superiore ai 50 anni: esame clinico ed ecografico ogni 6 mesi + RM e mammografia (dose ghiandola media per mammella standard < 6,5mGy) ogni anno. Quando è indicata sia la mammografia sia la RM con cadenza annuale, queste possono essere sfasate di 6 mesi (alternativamente ogni 6 mesi la mammografia e ogni 6 la RM) o eseguite in unica sessione annuale a seconda delle esigenze logistiche o di specifici protocolli di ricerca e/o di raccolta dati in database nazionali o internazionali.

Per quanto riguarda, invece, la

sorveglianza del tumore ovarico si consigliano controlli semestrali mediante ecografia transvaginale e dosaggio del CA125.

Nelle donne portatrici di mutazioni germinali del gene **BRCA1** o **BRCA2**, possono essere effettuati interventi chirurgici a scopo preventivo, come la mastectomia bilaterale e l'annessiectomia (cioè l'asportazione delle ovaie e delle tube, anche per via laparoscopica). Il primo intervento si è dimostrato in grado di ridurre del 90% il rischio di tumore mammario in donne portatrici della mutazione dei geni **BRCA1** o **BRCA2**. L'annessiectomia bilaterale, riduce il rischio di sviluppare un tumore ovarico del 95-98% circa e all'incirca del 50% il rischio di sviluppare un tumore al seno.

Allo stato attuale non esistono protocolli di screening definiti per il carcinoma della mammella maschile. Viene raccomandato, soprattutto per i portatori di mutazione in **BRCA2** (che conferisce un rischio più consistente), di rivolgersi al proprio medico curante in caso di comparsa di noduli alle mammelle.

Se lo studio della famiglia non fa sospettare una forma chiaramente ereditaria, è tuttavia opportuno proporre una sorveglianza clinica diversificata in base al rischio familiare individuato. Per le persone che pur presentando una storia familiare positiva, non rientrano nei criteri di accesso al test è consigliata una mammografia annuale da associare ad un'ecografia mammaria a cominciare però dai 40 anni di età.



via borgo stretto 20 pisa - Tel. 050542566 - mail: bbmaison1@outlook.it

Chirurgia della mano: presente e futuro

Sono passati venti anni dal primo allotrapianto di mano al mondo effettuato a Lione e diciotto dal primo intervento in Italia a Monza.

Dopo quel primo eccezionale intervento effettuato a Lione nel 1998, la procedura è stata messa in pratica in alcune centinaia di casi, molti dei quali bilaterali, ed attualmente sono una ventina i centri autorizzati a effettuare il trapianto di arto superiore da cadavere.

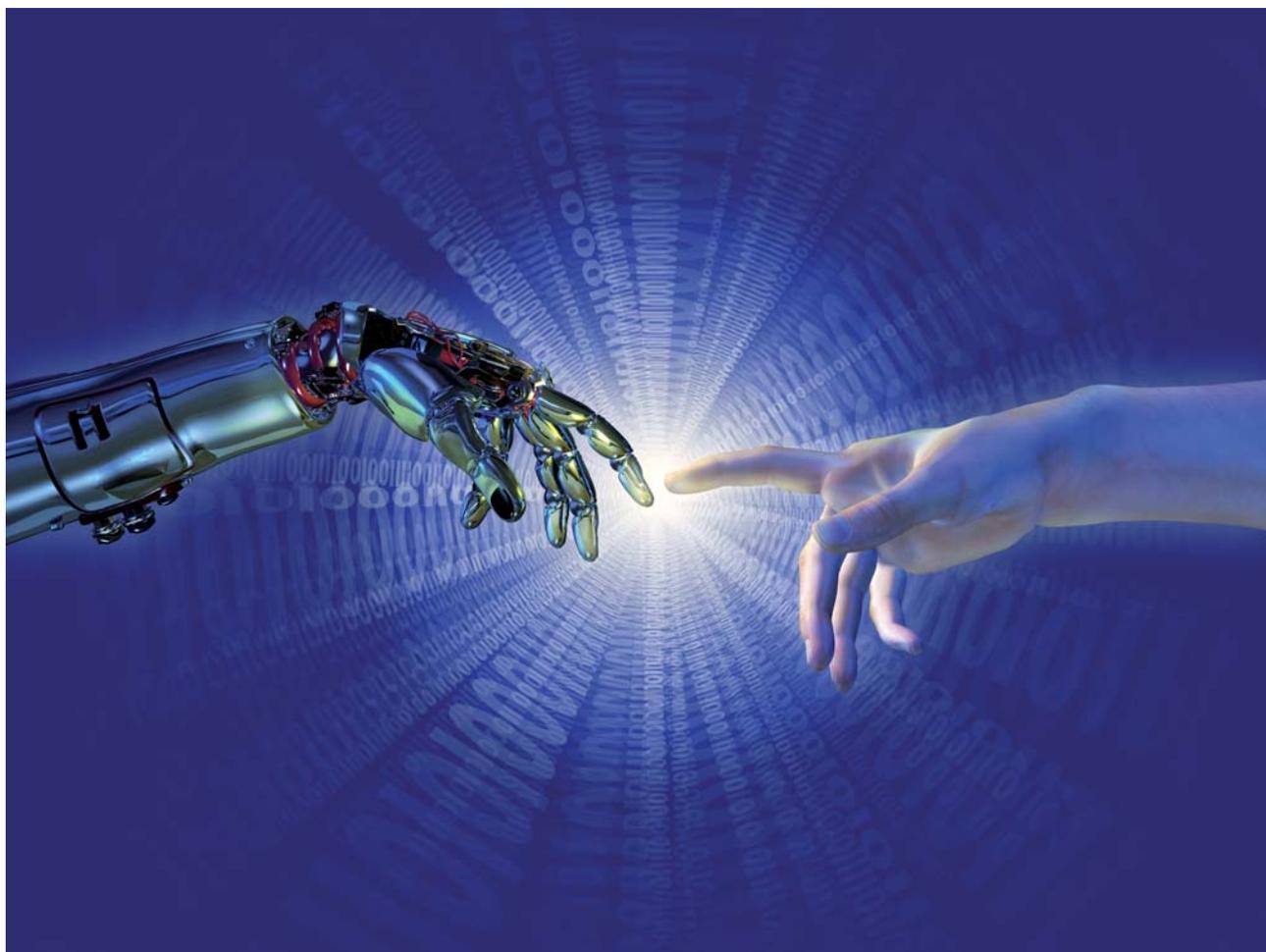
Come era logico aspettarsi il problema più importante legato a questo tipo di trattamento è ed è stato il fatto che sia indispensabile che il paziente

assuma per tutta la vita una terapia immunosoppressiva per annullare la risposta dell'organismo ai tessuti impiantati di un altro individuo (allograpianto); inoltre è necessario che sia anche piuttosto forte a causa della enorme sensibilità dei tessuti cutanei che stimolano la più alta risposta di rigetto.

Attualmente si sta studiando il modo di evitare la terapia immunosoppressiva mediante l'utilizzo di cellule staminali (che hanno la funzione di limitare l'aggressione del sistema immunitario verso l'organo trapiantato) e mediante la modificazione genetica di particolari cellule del sistema im-

munitario che si occupano di difenderci dai germi, ma che provocano anche il rigetto dei trapianti d'organo. Quindi possiamo dire che siano stati fatti degli enormi progressi dal 1998 che dovrebbero portare ad evitare che i pazienti trapiantati chiedano poi, dopo qualche anno, che gli venga amputato l'arto per l'eccessivo dolore o le conseguenze sulla salute generale determinate dalla terapia immunosoppressiva come è successo a quel primo paziente che si sottopose al trapianto di mano.

Attualmente si sta cominciando a proporre questo tipo di intervento anche ai bambini che hanno perso





gli arti per problemi congeniti o per infezioni e si è visto che la risposta è ancora migliore rispetto agli adulti forse perché i bambini hanno una capacità di rigenerazione nervosa e tissutale in genere, enorme e quindi si pensa che più precoce sia l'intervento e più importante il recupero. Ultimamente è stato effettuato un trapianto di mano bilaterale in un bambino appena nato prendendo la mani dal fratello gemello che era morto durante il parto ed aveva gli arti superiori normalmente sviluppati. La ripresa della funzionalità degli arti trapiantati attualmente è molto buona con un recupero di oltre il 50% delle funzioni di una mano normale, mentre nei bambini il recupero si è dimostrato più veloce e migliore rispetto agli adulti. L'altra faccia della medaglia, per quanto riguarda il trattamento di pazienti che hanno perso uno o due mani per malattie o traumi, è l'utilizzo del trapianto della mano bionica. Attualmente esistono diversi progetti a livello mondiale per la messa a punto di una mano robotica che,

impiantata a livello dell'avambraccio dell'arto amputato, è capace di registrare i segnali elettrici inviati dai muscoli e tradurli in movimenti della mano ed inoltre è dotata di sensori posizionati in punti strategici che sono capaci di inviare messaggi ai nervi sensitivi e quindi trasformarli in informazioni sensoriali. Un progetto che sta dando grandi risultati è quello nato dall'accordo tra vari gruppi europei, di cui fa parte anche la Scuola Superiore S. Anna di Pisa e dopo 20 anni di studi il risultato è stata la messa a punto di una mano bionica che per la prima volta è stata impiantata nel 2017 al Policlinico Gemelli di Roma ad una donna che aveva perso una mano in un incidente sul lavoro, mentre precedentemente un altro modello era stato impiantato ad un paziente danese che aveva perso la mano per lo scoppio di un petardo. Non bisogna dimenticare il ruolo di primissimo piano che Pisa ha avuto nella sperimentazione e nella produzione della mano robotica, ricerche che inizialmente sono state porta-

te avanti dal Dott. Silvestro Micera della Scuola Superiore S. Anna, insieme al dott. Paolo Pastacaldi ed al dott. Andrea Marsili della Divisione di Chirurgia della Mano dell'Ospedale S. Chiara. La mano ha una enorme importanza come organo prensile (per la presa "di precisione" e "di forza", ad uncino, ad anello, pinza chiave, presa laterale) e come organo tattile che ci informa delle qualità più varie degli oggetti con cui viene a contatto (forma, temperatura, resistenza, asperità, umidità); inoltre la mano può essere usata per locomozione (per es. nel nuoto), come un'arma (per es. nel karatè), come attrezzo per spostare, divaricare, comprimere etc etc.; quando si perde una o ambedue le mani, il deficit che ne deriva è enorme sia per quanto riguarda l'attività lavorativa che la qualità della vita. La ricerca è indirizzata a mettere a punto un organo che possa aiutare le persone amputate, senza però che venga messa a repentaglio la salute generale fisica e psichica del paziente stesso.

L'Ordine informa

Nuova Convenzione Aruba - PEC gratuita

E' disponibile la nuova convenzione per l'attivazione della casella di Posta Elettronica Certificata **Gratuita**, per tutti gli iscritti all'Ordine dei Medici di Pisa.

Tale convenzione permette agli iscritti di **uniformarsi alle disposizioni di Legge**, senza alcun costo ed in maniera semplice ed intuitiva.

Attenzione: Tutte le caselle PEC in convenzione (sia quelle di nuova attivazione che quelle già attive alla data del 13/06/2014) **verranno rinnovate automaticamente** - ogni 3 anni - a carico dell'Ordine.

Gli iscritti che chiederanno il trasferimento ad altro Ordine o la cancellazione dall'albo avranno 15 giorni di tempo per scaricare e salvare i messaggi presenti nella casella PEC. Trascorso questo periodo **la casella verrà disattivata**.

Codice convenzione: **OMCEO-PI-0040**

Procedura di attivazione:

- Accedere al portale www.arubapec.it
- Cliccare in alto a destra su "convenzioni"
- Inserire il codice convenzione
- Nella pagina successiva inserire codice fiscale, cognome e nome
- Il sistema verificherà che i dati inseriti corrispondano realmente ad un iscritto all'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della provincia
- Inserire i dati richiesti
- La richiesta della casella PEC viene salvata e vengono inviati via email in PDF i documenti necessari alla sottoscrizione del servizio PEC
- La casella sarà attivata solamente dopo la ricezione via fax della documentazione sottoscritta allegando documento identità al numero di fax 0575 862026

Per accedere alla propria casella PEC (dopo l'attivazione)

- webmail: <https://webmail.pec.it/index.html>
- Per la configurazione con i principali client di posta elettronica (Outlook, Thunderbird, etc.) sono disponibili delle videoguide sul sito di Aruba
- Inserire il codice convenzione

Per ulteriori informazioni e assistenza tecnica

- telefono: 0575/0504
- web: <http://assistenza.arubapec.it/Main/Default.aspx>

SERGIO CAPONE

GIOIELLI



PISA

BORGO STRETTO, 6

050 971 1408

INFO@SERGIOCAPONE.COM

VIAREGGIO

VIALE MARCONI, 87

0584 582776

VIAREGGIO@SERGIOCAPONE.COM


ROLEX

Cartier

Powellato

BVLGARI


TUDOR

IWC
SCHAFFHAUSEN


JAEGER-LECOULTRE

Chopard


Chantecler
CAPRI

PASQUALEBRUNI

GUCCI
TIMEPIECES & JEWELRY


BAUME & MERCIER
MAISON D'HORLOGERIE GENEVE 1830


OMEGA

LONGINES



HAMILTON
AMERICAN SPIRIT • SWISS PRECISION

swatch 


DoDo

**MONT
BLANC** 

**GIOVANNI
RASPINI**

Baccarat


**Richard
Ginori**
1735

LOCMAN
ITALY

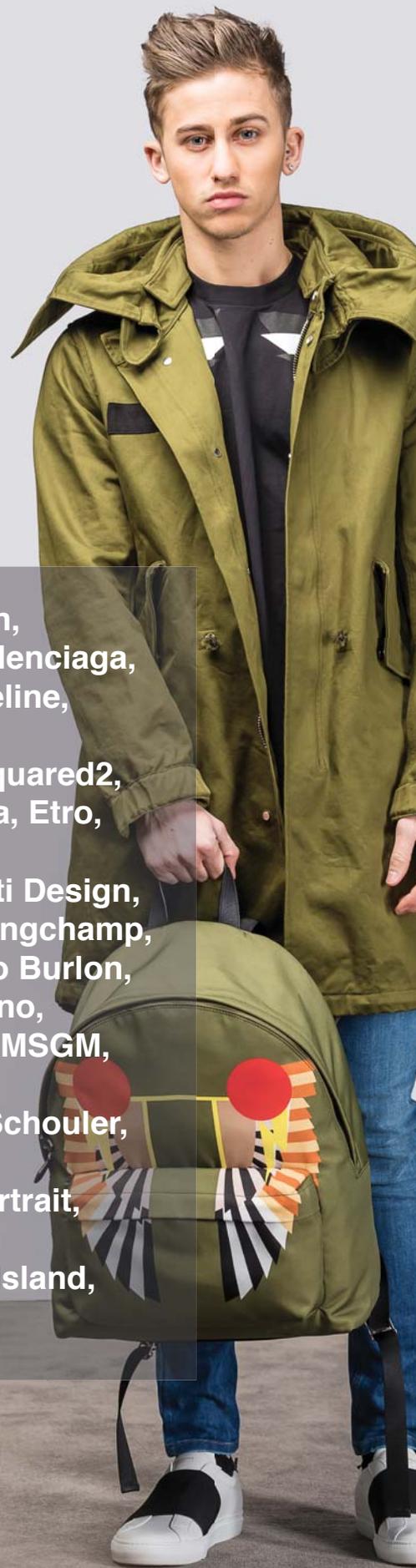
VENINI

WEDGWOOD
ENGLAND 1759


Rosenhal



VALENTI
PISA



Alberto Biani, Alexander McQueen, Anya Hindmarch, Aquazzura, Be-Low, Balenciaga, Balmain, Bottega Veneta, Burberry, Celine, Charlotte Olympia, Chiara Boni - La Petite Robe, Chloè, DSquared2, Dior Homme, Dondup, Dolce & Gabbana, Etro, Frame, Fay, Faith Connection, Fendi, Giuseppe Zanotti Design, Givenchy, Herno, Jimmy Choo, Kenzo, Longchamp, Loewe, Levis, LesPetits Joueurs, Marcelo Burlon, Max Mara, Miu Miu, Moncler, Moschino, McQ, Marc Jacobs, Michael Kors, MCM, MSGM, N°21, Paula Cademartori, Peuterey, Philipp Plein, Prada, Proenza Schouler, Rag&Bone, Red Valentino, Saint Laurent, Self Portrait, Sergio Rossi, Stella McCartney, Sonia Rykiel, Stone Island, Valentino, Vivetta.

THE BEST SHOPS®
CAMERA ITALIANA BUYER MODA

VALENTI
PISA

Esibisci il coupon nei nostri negozi e avrai diritto al **15% di sconto** (non cumulabile con altre promozioni)