

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA  
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



UNO STUDIO INTERNAZIONALE MULTICENTRICO PER  
VALUTARE LA CHIRURGIA ONCOLOGICA ELETTIVA IN  
PERCORSI CHIRURGICI PULITI DURANTE LA PANDEMIA  
DA COVID-19: UNA SOTTO ANALISI DESCRITTIVA PER  
TUMORI GINECOLOGICI

RELATORE: Prof. Simone FERRERO

CORRELATORE: Dott. Fabio BARRA

CANDIDATO: Edoardo Maria Minetto

## Sommario

<b>Parte I</b> .....	3
<u>COVID-19</u> .....	4
Trasmissione del virus.....	7
Sintomi, decorso e diagnosi .....	9
Risultati di laboratorio .....	10
Referti radiologici .....	15
Trattamento clinico .....	17
<u>Chirurgia Ginecologica</u> .....	19
Ambiente sala operatoria (OR) .....	20
Dispositivi di protezione individuale (DPI) .....	20
Trasmissione virale .....	23
Anestesia .....	25
Esecuzione operazione .....	25
<b>Parte II</b> .....	27
<u>Introduzione</u> .....	29
<u>Pazienti e metodi</u> .....	30
Progettazione e protocollo di studio .....	30
Centri e strutture .....	30
Componenti e percorso chirurgico .....	32
Pazienti e procedure .....	32
Dati e variabili .....	33
Misurazioni ottenute .....	34
Incidenza SARS-CoV-2 nella comunità .....	34
Integrità dei dati .....	34

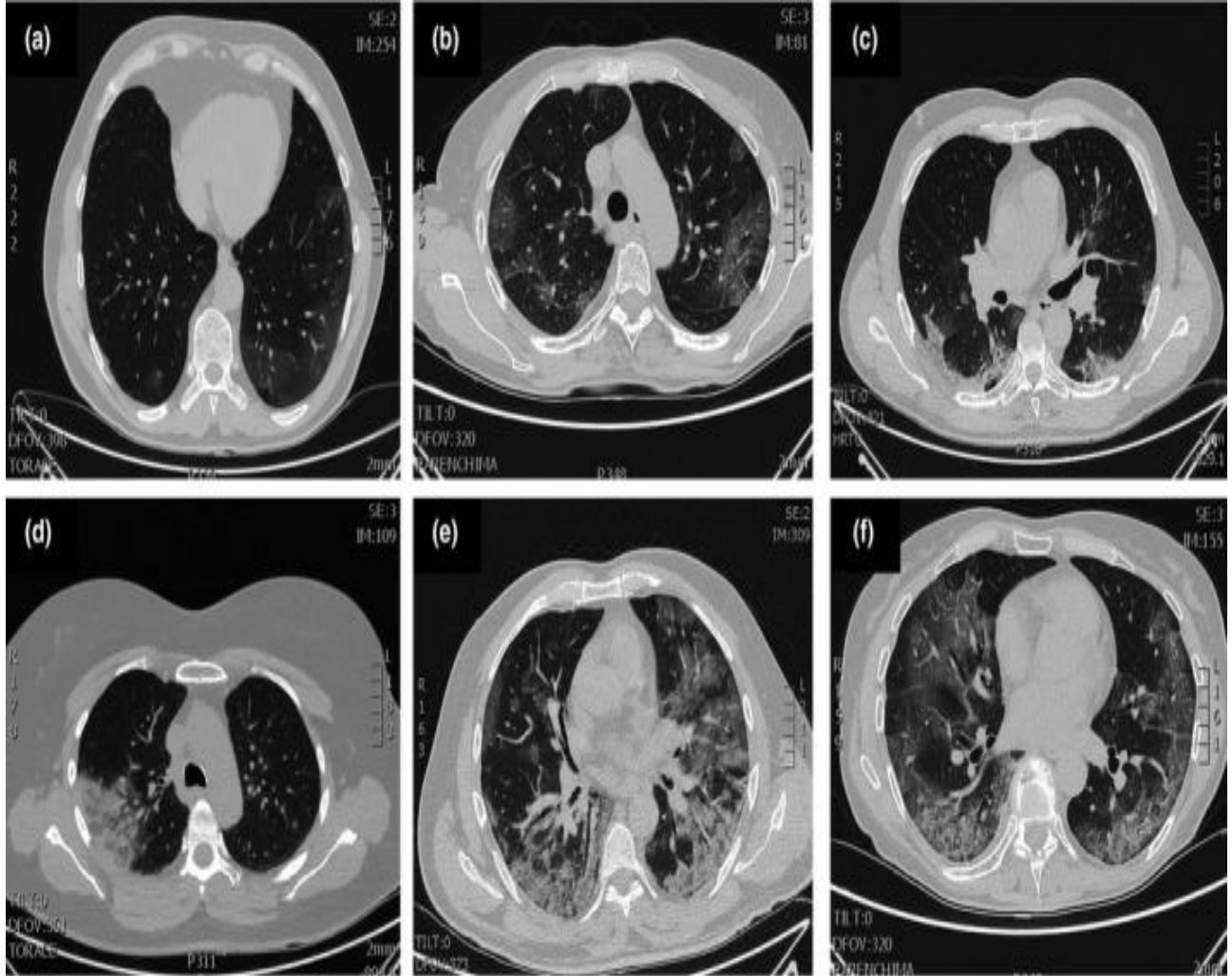
Analisi statistica .....	35
Analisi di sensibilità .....	36
<u>Risultati</u> .....	37
Pazienti e procedure .....	37
Test preoperatori .....	38
Complicazioni polmonari postoperatorie .....	39
Analisi di sensibilità .....	41
Componenti del percorso chirurgico .....	41
Infezioni postoperatorie da SARS-CoV-2 .....	42
Interventi ginecologici .....	43
<u>Discussione</u> .....	48
<b>Bibliografia</b> .....	57

# **PARTE I**

**COVID-19 e Chirurgia Ginecologica:  
informazioni sulla malattia e sull'agente  
patogeno, scelta tra laparotomia o  
laparoscopia in ginecologia e relazione tra  
pandemia e chirurgia ginecologica.**

## **COVID-19**

La sindrome respiratoria severa acuta da coronavirus (SARS-CoV-2), una nuova forma di coronavirus appartenente alla stessa famiglia dei SARS-CoV e della sindrome respiratoria acuta da coronavirus del Medio Oriente (MERS-CoV), è stata individuata durante i primi giorni di gennaio 2020 come la causa di una epidemia di polmonite che ha colpito la città di Wuhan, la capitale della provincia dell'Hubei, da dove in seguito si è diffusa rapidamente in tutta la Cina. Dopo aver infettato e causato la morte di migliaia di persone in Cina, il virus si è diffuso nel resto del mondo, raggiungendo l'Italia e altri paesi europei, così come gli Stati Uniti d'America, con un numero di casi confermati che cresce di giorno in giorno<sup>1-4</sup>. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha chiamato questa patologia con il nome di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) e subito dopo l'ha elevata al grado di pandemia rilevando la velocità incredibile con cui questo patogeno si diffonde e il suo alto tasso di contagiosità. I coronavirus umani tipicamente si manifestano tramite affezioni al tratto respiratorio ed enterico<sup>5</sup>. Questo nuovo coronavirus è diventato rapidamente una minaccia per la salute in tutto il mondo<sup>6</sup>. L'infezione da SARS-CoV-2 presenta prevalentemente sintomi simil influenzali quali febbre, tosse ed astenia, in maniera del tutto simile agli altri coronavirus<sup>7</sup>. Sebbene lesioni gravi siano state descritte in persone affette di tutte le età, in soggetti ad alto rischio, come anziani o pazienti affetti da altre patologie, il virus ha una probabilità maggiore di manifestarsi sottoforma di polmoniti interstiziali, sindrome da distress acuto respiratorio (ARDS) e conseguente insufficienza multiorgano (MOF), che è responsabile dell'insufficienza acuta e severa e dell'alto tasso di decessi. Tipicamente, gli individui affetti presentano un quadro variabile di dispnea e segni radiologici<sup>8-9</sup>.



**Figura 1:** Esempi di lesioni da COVID-19 viste alla TC. (a) Polmoni con aloni a vetro smerigliato (fase iniziale) (b) Opacità a vetro smerigliato (c) Noduli a vetro smerigliato e consolidamento sub-pleurico. (d) Consolidamento focale. (e) Consolidamento multifocale. (f) Consolidamento multifocale con nido d'ape (fase finale)

Trasmissione del virus ed epidemiologia: Molti gruppi di ricerca hanno identificato

indipendentemente gli uni dagli altri, il SARS-CoV-2 come appartenente alla famiglia dei  $\beta$ -coronavirus, con un genoma praticamente identico a quello del coronavirus del pipistrello. Questi studi hanno dimostrato che i pipistrelli potrebbero rappresentare l'ospite in natura del patogeno. Questo nuovo coronavirus usa gli stessi recettori degli altri SARS-CoV (enzima di conversione dell'angiotensina 2 [ACE2]) e si diffonde principalmente attraverso il tratto respiratorio. La via di trasmissione primaria interumana è indubbiamente quella dell'aerosol, che avviene principalmente per mezzo di droplets, mani e superfici contaminate. Le particelle virali, che sono presenti nelle secrezioni prodotte dall'apparato respiratorio dei soggetti malati, infettano tramite il diretto contatto con le mucose<sup>10</sup>, con un periodo medio di incubazione che varia dai 2 ai 12 giorni (mediana 5.1 giorni)<sup>11</sup>.

Un'analisi di 22 studi ha dimostrato come i coronavirus umani, inclusi MERS-CoV e il coronavirus endemico umano, possano resistere su superfici quali il metallo, il vetro o la plastica fino a nove giorni, ma anche come possano essere disattivati in un minuto circa e con efficacia variabile, tramite la disinfezione con etanolo 62-71%, perossido di idrogeno 0.5% e sodio ipoclorito 0.1%<sup>12</sup>. Inoltre, la maggior parte delle prove ottenute supportano la tesi per la quale il distanziamento sociale di 1,5 metri sia sufficiente per prevenire la trasmissione aerea. Sembrerebbe che la trasmissione sia possibile per approssimativamente otto giorni dopo che i sintomi siano apparsi. I pazienti potrebbero anche continuare a risultare positivi ai tamponi faringei per molte settimane dopo la remissione dei sintomi<sup>13</sup>; comunque, un virus attivo non può essere rilevato dopo otto giorni di malattia, suggerendo quindi che un test positivo alla reazione a catena della polimerasi (PCR) potrebbe non essere correlabile con la trasmissione clinica del patogeno. Le linee guida dei centri di controllo e prevenzione delle malattie infettive statunitensi non stabiliscono una durata precisa che deve avere l'isolamento per pazienti positivi al SARS-CoV-2<sup>14</sup>. È ragionevole pensare che l'isolamento non sia più necessario dopo due consecutivi test di PCR-real-time (RT-PCR) con un intervallo di almeno 24 ore tra l'uno e l'altro e in assenza di segni clinici o epidemiologici rilevanti.

Comunque, considerando il numero di falsi negativi tra i risultati dei tamponi orofaringei<sup>15</sup>, questa raccomandazione dovrebbe essere presa in considerazione con estrema cautela. Per minimizzare il rischio di errori si potrebbe riflettere sul mettere in atto i seguenti suggerimenti: primo, le diagnosi accurate potrebbero essere migliorate combinando i risultati clinici con i risultati derivanti dalla tomografia assiale computerizzata (TC) e dalla RT-PCR. Secondo, I risultati della RT-PCR dovrebbero essere interpretati tenendo presente i fattori epidemiologici, clinici e radiologici. Infine, i campioni delle vie aeree superiori o inferiori dovrebbero essere ritestati nei pazienti con RT-PCR negativa e l'alto sospetto o probabilità della presenza di un'infezione<sup>16</sup>. Il tasso di trasmissione del virus viene definito R0 e riflette sia la virulenza del virus sia il numero di contatti sociali e i modelli di mescolanza tra la popolazione e rilevanti per la diffusione della malattia<sup>17</sup>. Specifici ambienti e luoghi dovrebbero essere considerati ad alto rischio di trasmissione del virus, e in particolare, la trasmissione nelle strutture ospedaliere dovrebbe essere presa in seria considerazione. Nella serie di casi riportata da Wang et al.<sup>18</sup>, 57 infezioni su 138 sono avvenute in ospedale, 40 delle quali hanno coinvolto il personale sanitario. In modo simile, le case residenziali e quelle di cura insieme ad altre strutture abitative comunitarie, sono state responsabili di cluster epidemici locali in Italia, Spagna e negli USA<sup>19</sup>. È cruciale quindi prendere tutte le precauzioni di igiene generale in modo tale da minimizzare il rischio di contagio. È raccomandabile, soprattutto per lo staff medico, indossare mascherine, camici, occhiali e guanti<sup>20</sup>. In effetti, l'isolamento è ancora il metodo più efficace per contenere la diffusione di COVID-19<sup>21</sup>. Poiché un operatore sanitario, è un potenziale veicolo di diffusione per il virus, è chiaro quanto diventi essenziale evitare il rischio di infezione tra queste figure lavorative. Non di meno, un improvviso calo nel numero di operatori sanitari a causa di quarantena o isolamento porterebbe ad un drammatico sovraccarico di tutto il sistema sanitario.



Sintomi, decorso e prognosi del COVID-19: I sintomi del COVID-19 variano molto da individuo a individuo, andando dall'infezione totalmente asintomatica fino a un'insufficienza respiratoria severa<sup>22</sup>. Uno studio di corte italiano condotto nel paese di Vò Euganeo dal dottor Lavezzo e i suoi colleghi, ha dimostrato che circa il 50-75% degli individui positivi al tampone orofaringeo trattato poi con RT-PCR sono rimasti asintomatici, mentre altri hanno sviluppato sintomi simili alla comune influenza e ancora una piccola percentuale (circa il 10% di tutti i pazienti sintomatici) ha presentato dispnea, polmonite severa interstiziale, ARDS e disfunzioni multiorgano. La maggior parte degli individui con i sintomi peggiori ed i percorsi clinici più difficili aveva una o più comorbilità, come ipertensione, diabete e disturbi cardiovascolari con un tasso di mortalità tra gli anziani e i pazienti fragili<sup>23,24</sup>. I sintomi più comuni della malattia rimangono comunque quelli simil-influenzali quali febbre, tosse, affaticamento, lieve dispnea, gola infiammata, mal di testa e congiuntivite<sup>25,26</sup>. È quindi difficile differenziare clinicamente un'infezione da COVID-19 da un'altra patologia respiratoria<sup>27,28</sup>. Un coinvolgimento gastrointestinale è stato rilevato in una piccola percentuale di casi, con diarrea, nausea e vomito. Li et al.<sup>29</sup> hanno ipotizzato che il SARS-CoV-2 potrebbe avere un potenziale neuro-invasivo poiché l'ingresso dell'agente patogeno nel sistema nervoso centrale potrebbe in parte contribuire allo sviluppo dell'insufficienza respiratoria in alcuni pazienti. L'iposmia e la disgeusia sperimentata da alcuni individui con COVID-19 potrebbe essere inoltre un altro indicatore del neurotropismo di questo virus che potrebbe colpire il nervo o il bulbo olfattivo, od in alternativa, le fibre sensitive del nervo vago, che dal tronco cerebrale innervano diversi organi del tratto respiratorio, incluse laringe, trachea e polmoni<sup>30</sup>. Comunque, il potenziale neuro-invasivo del SARS-CoV-2 rimane largamente sconosciuto e meriterebbe future indagini<sup>31</sup>.

Il decorso dell'infezione è paucisintomatico o del tutto asintomatico nell'80-90% dei casi. Diventa invece una questione seria nel 10% dei casi, con dispnea, ipossiemia e un esteso coinvolgimento radiologico del parenchima polmonare (>50%). Le condizioni più critiche rappresentano circa il 5% dei casi, con insufficienza respiratoria, polmonite, shock, MOF e nei casi più tragici, morte, che

nella maggior parte dei casi è causata da progressione dell'ARDS e della MOF<sup>22,32,33</sup>. È stato riscontrato anche lo sviluppo di un'insufficienza respiratoria senza la percezione da parte del paziente di dispnea (ipossiemia silente)<sup>34</sup>. In questi casi l'ipocapnia compensatoria dovuta all'iperventilazione è un riscontro di accompagnamento. Il tasso di mortalità è variabile, si aggira tra il 2% ed il 5%; le differenze tra i vari studi è probabilmente dovuta alle diverse tipologie di pazienti e/o ai tassi di prevalenza della patologia ed è influenzata dal numero relativo di test diagnostici effettuati in individui sintomatici<sup>32</sup>. È anche possibile che il rapido riempimento delle strutture di terapia intensiva, possa aver influenzato il tasso di mortalità, specialmente nei punti maggiormente colpiti.

Il decorso clinico della patologia severa include una dispnea franca sei giorni dopo l'instaurarsi dei sintomi influenzali, l'ospedalizzazione in ottava giornata e la necessità di intubazione tracheale il decimo giorno di ospedalizzazione<sup>35</sup>.

**Tabella 1:** Sintomi osservati in varie coorti di pazienti

	<b>Guan et al.<sup>36</sup></b>	<b>Chen et al.<sup>25</sup></b>	<b>Shi et al.<sup>62</sup></b>	<b>Huang et al.<sup>42</sup></b>	<b>Yang et al.<sup>26</sup></b>
Pazienti (N°)	1081	99	21	41	52
Febbre	473 (44%)	82 (83%)	18 (86%)	40 (98%)	46 (89%)
Dispnea	205 (19%)	31 (31%)	9 (43%)	22 (54%)	33 (64%)
Tosse	745 (69%)	81 (82%)	15 (71%)	31 (76%)	40 (77%)
Espettorato	370 (34%)	–	3 (14%)	11 (27%)	–
Rinorrea	53 (5%)	4 (4%)	5 (24%)	–	3 (6%)
Mal di gola	153 (14%)	5 (5%)	–	–	–
Mal di testa	150 (14%)	8 (8%)	2 (10%)	2 (5%)	3 (6%)
Diarrea	42 (4%)	2 (2%)	1 (5%)	1 (2%)	–
Nausea/vomito	55 (5%)	1 (1%)	2 (10%)	–	2 (4%)
Mialgia	164 (15%)	11 (11%)	–	–	6 (12%)

Al momento, non è chiaro quanti individui affetti da COVID-19 abbiano bisogno di ospedalizzazione. Tra i pazienti in ospedale, il 10-20% sono ricoverati in terapia intensiva, il 3-10% ha bisogno di essere intubato e il 2-5% muore<sup>37</sup>.

Diagnosi: RT-PCR è un test diagnostico che si avvale di campioni derivanti dal tampone nasale, dall'aspirato tracheale o dal lavaggio broncoalveolare (BAL). La principale metodologia per fare diagnosi è ottenere campioni dalle alte vie respiratorie tramite tamponi nasofaringei o orofaringei. Non è raccomandabile l'utilizzo della broncoscopia come metodo diagnostico per il COVID-19 poiché l'aerosol che si viene a creare è rischioso sia per i pazienti che per il personale sanitario. La broncoscopia può essere considerata solo per i pazienti intubati quando i campioni delle alte vie respiratorie sono negative e gli altri strumenti comprometterebbero significativamente l'andamento clinico. Comunque, la broncoscopia potrebbe essere indicata quando i criteri clinici e di sicurezza sono presenti e in caso di diagnosi incerta<sup>38</sup>. In alternativa, l'aspirazione tracheale e non bronchiale può essere utilizzata per ottenere dei campioni in pazienti intubati<sup>39</sup>. L'RNA del SARS-CoV-2 è stato estratto da campioni derivanti dal tratto superiore e inferiore delle vie aeree, e il virus è stato isolato in colture cellulari di campioni derivanti dalle secrezioni del tratto superiore e dal BAL; comunque, sono ancora limitati i dati sull'RNA di questo virus. In una serie di casi, Zou et al. hanno riscontrato che i livelli dell'RNA di SARS-CoV-2 erano più alti in campioni derivanti dalle alte vie respiratorie (come dimostrato dai valori di soglia del ciclo inferiori nel naso) e nei primi tre giorni dopo la comparsa dei sintomi, alti livelli di RNA sono stati anche riscontrati in campioni ottenuti dal tratto respiratorio superiore in pazienti asintomatici<sup>40</sup>.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'RNA di SARS-CoV-2 può essere riscontrato anche in campioni derivanti da sangue e feci<sup>41-44</sup>. Rimane ancora da chiarire per quanto tempo l'RNA del SARS-CoV-2 possa conservarsi nel tratto respiratorio, sia superiore che inferiore, e in campioni extra polmonari. È plausibile che l'RNA virale potrebbe essere ritrovato per settimane come è stato osservato in alcuni casi di infezione con SARS-CoV o in MERS-CoV. SARS-CoV è stato riscontrato ancora vitale in campioni derivanti dal sistema respiratorio, dal sangue, dalle urine e

dalle feci<sup>45-53</sup>. La specificità dell'RT-PCR sembra essere decisamente elevata, anche se ci sono falsi positivi derivanti da contaminazioni del tampone, specialmente in pazienti asintomatici. Il tasso di sensibilità non è ancora stato chiarito, ma è stimato essere tra il 66 e l'80%<sup>54</sup>. La validità dei test in persone asintomatiche che sono state a contatto con pazienti sintomatici, è ancora meno chiara; il tasso di positività potrebbe raggiungere il 50% senza che ci sia nessuna evidenza di sintomi o una comprovata infezione<sup>45</sup>. Un singolo test che riporta risultato negativo non esclude l'infezione da SARS-CoV-2, specialmente in persone fortemente esposte, se il test è effettuato con campioni derivanti da tamponi nasofaringei e all'inizio dell'infezione. In questi casi, potrebbe essere utile ripetere il test o prelevare un campione da un tratto dell'apparato respiratorio posto più in profondità, come ad esempio quello che può derivare da un BAL.

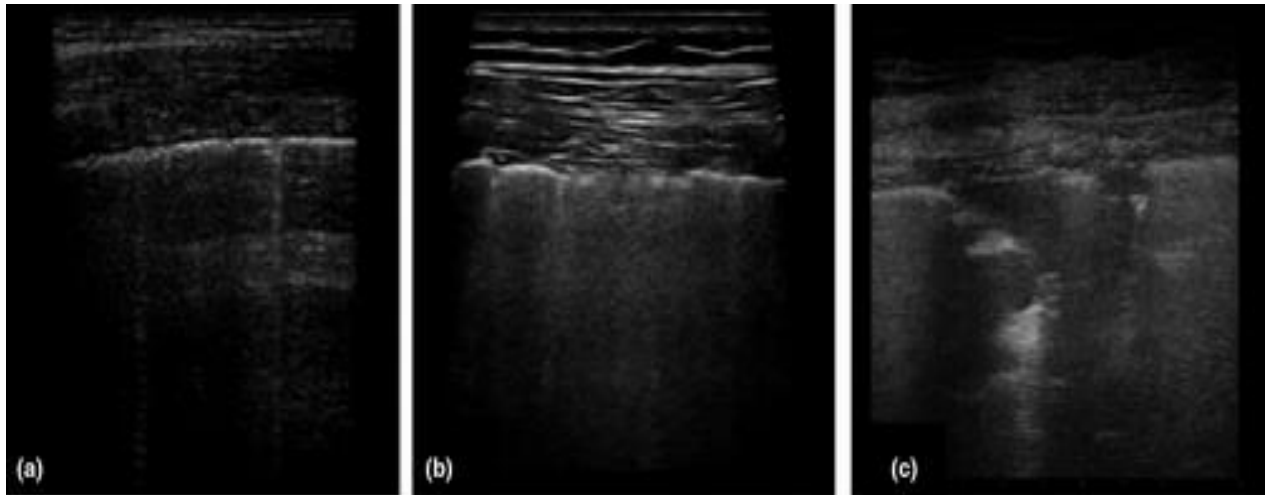
Risultati dei test di laboratorio: Le più comuni anomalie di laboratorio riportate all'ingresso nella struttura sanitaria dei pazienti ospedalizzati per polmonite includono: leucopenia (9-25%) o leucocitosi (24-30%), linfopenia (63%) e un elevato livello di alanina-aminotransferasi e aspartato-aminotransferasi (37%)<sup>41,43</sup>. Tra 1099 pazienti positivi al COVID-19, la linfocitopenia è risultata essere presente nell'83% dei casi; in più il 36% ha avuto trombocitopenia e il 34% leucopenia<sup>37</sup>. Sono stati riportati anche una lieve trombocitopenia, un'ipertransaminasemia e l'aumento della lattato-deidrogenasi<sup>42</sup>.

Un'alterazione degli indici di infiammazione, in genere una riduzione nei livelli di procalcitonina e un aumento in quelli della proteina C reattiva (PCR), sono associati con una certa severità in clinica. Young et al. Hanno osservato un livello medio di PCR di 1.1 mg/dL in pazienti con un normale livello di saturazione di ossigeno (SatO<sub>2</sub>) mentre di 6.6 mg/dL in pazienti ipossiemic<sup>43</sup>. Inoltre, Ruan et al. ha osservato una correlazione tra la PCR e il rischio di mortalità<sup>56</sup>. Un rialzo delle troponine è stato riportato in pazienti che successivamente sono deceduti a causa di una miocardite fulminante<sup>57</sup>. Le troponine sembrano essere un indicatore prognostico molto affidabile per quale che concerne la mortalità. Infine, è stato notato che anche il D-dimero e la ferritina solitamente subiscono un rialzo nei pazienti ospedalizzati.

Referti radiologici: I risultati polmonari alla TC in pazienti con COVID-19 mostrano opacità a vetro smerigliato, in particolare nella parte periferica dei lobi inferiori, e consolidazioni multiple e bilaterali lobari e sub-segmentali, specialmente quando vengono ricoverati in terapia intensiva<sup>10</sup>. Il numero di segmenti polmonari coinvolti è stato riscontrato essere in relazione con la severità della patologia. Queste opacità tendono a confluire e ad inspessirsi al progredire della patologia. Referti atipici in TC includono diffusione pleurica (solo nel 5% dei casi), masse, cavitazioni e linfadenopatia; comunque, questi risultati potrebbero essere suggestivi per diagnosi alternative<sup>58</sup>. La Figura 1 illustra il tipico andamento alla TC in pazienti affetti da COVID-19.

In uno studio, è stato valutato il periodo di tempo tra l'insorgenza dei primi sintomi e la TC iniziale e gli autori hanno scoperto che nel 56% dei pazienti che nei primi due giorni dall'inizio della sintomatologia i pazienti avevano TC normali<sup>59</sup>. La sensibilità della TC sembra essere maggiore nei pazienti con risultati positivi alla RT-PCR (86-97% in diversi studi)<sup>55</sup> mentre diminuisce in pazienti con sintomi non prettamente respiratori (50% circa)<sup>58</sup>.

La sensibilità della radiografia al torace è inferiore a quella della TC ed è circa 59%<sup>59</sup>. L'ecografia è stata usata come strumento diagnostico in un numero decisamente limitato di casi. Gli ultrasuoni hanno una bassissima specificità, e, nonostante sia influenzata da fattori quali la severità della patologia, il peso del paziente e l'abilità dell'operatore, la sensibilità di questo esame è stimata essere attorno al 75%<sup>60</sup>. Tuttavia, gli ultrasuoni potrebbero giocare un ruolo rilevante nel monitorare la progressione della patologia attraverso l'individuazione delle caratteristiche della patologia interstiziale, come le linee B e le consolidazioni sub-pleuriche. La Figura 2 mostra tre differenti aspetti interstiziali che si possono riscontrare tramite l'utilizzo degli ultrasuoni in pazienti con COVID-19.



*Figura 2 Andamento del COVID-19 visto agli ultrasuoni. Fase iniziale: aree multifocali di sindrome interstiziale (a). Fase intermedia: polmonite interstiziale caratterizzata da sindrome interstiziale con linee B e segni di scorrimento conservati (b). Fase avanzata: polmonite organizzata con sindrome interstiziale associata, con consolidazioni multiple e ridotti segni di scorrimento (c).*

I reperti TC ed ecografici sembrerebbero essere sovrapponibili; la TC sembrerebbe essere più precisa nell'individuare lesioni intraparenchimali atipiche, mentre gli ultrasuoni possono identificare la più piccola lesione sub-pleurica e versamento pleurico. La sensibilità per le lesioni sub-pleuriche aumenta quando viene utilizzata una sonda lineare. I principali reperti ecografici includono linee B isolate o confluenti e linee pleuriche irregolari o interrotte con broncogramma aereo dinamico<sup>60</sup>. La maggior parte di questi ritrovati patologici si localizzano nelle aree infero-posteriori. È possibile eseguire la scansione in modalità color Doppler per rilevare un ridotto afflusso di sangue alle lesioni (nelle altre patologie infiammatorie di solito è aumentato).

Al momento la miglior strategia radiologica rimane non chiara. L'utilizzo della TC per tutti i pazienti sarebbe improponibile, per una questione di tempo, costi ed esposizioni alle radiazioni, specialmente perché l'approccio gestionale e terapeutico non dipenderebbe comunque dai risultati. Sugeriamo dunque che l'uso della TC venga riservato a quei pazienti con un quadro clinico non ben definito, oppure per fare diagnosi differenziale.<sup>61,62</sup>.



Trattamento clinico: Attualmente non sono stati registrati farmaci in grado di trattare l'infezione da COVID-19 e il vaccino non è ancora disponibile, anche se la data della produzione sembra essere vicina<sup>63-65</sup>. Il trattamento si basa principalmente sulla terapia di supporto, sul trattare i sintomi e sul cercare di prevenire l'insufficienza respiratoria. È fondamentale assicurare l'isolamento del paziente in modo da evitare la trasmissione ad altri pazienti, ai familiari e al personale sanitario. La quarantena deve essere presa come misura di isolamento per gli individui affetti, siano essi sintomatici od asintomatici, e per chiunque possa essere entrato in contatto con loro. Le intera popolazione deve limitare i contatti sociali e minimizzare il tempo speso assieme<sup>67</sup>. In una piccola percentuale di casi, l'autoisolamento a casa risulta essere la migliore opzione, nel mentre bisogna mantenere un'adeguata idratazione e stato di nutrizione trattando eventuali sintomi quali febbre, mal di gola e tosse, in questo modo i letti degli ospedali possono essere riservati per i casi più gravi<sup>28</sup>.

La maggior parte dei dati sul trattamento farmacologico derivano dai medicinali usati durante le pandemie di SARS-CoV o di MERS-CoV oppure da osservazioni in vitro<sup>68,69</sup>. Molti trial clinici per un possibile trattamento del COVID-19 sono in corso, si basano su farmaci antivirali, antinfiammatori, immunomodulatori, sulla terapia cellulare, gli antiossidanti e molte altre terapie<sup>70</sup>. L'andamento infiammatorio indotto dal COVID-19 è mostrato in figura 3, mentre la tabella 2 fornisce una panoramica dei trattamenti che per ora possono essere messi in atto per gestire questa patologia

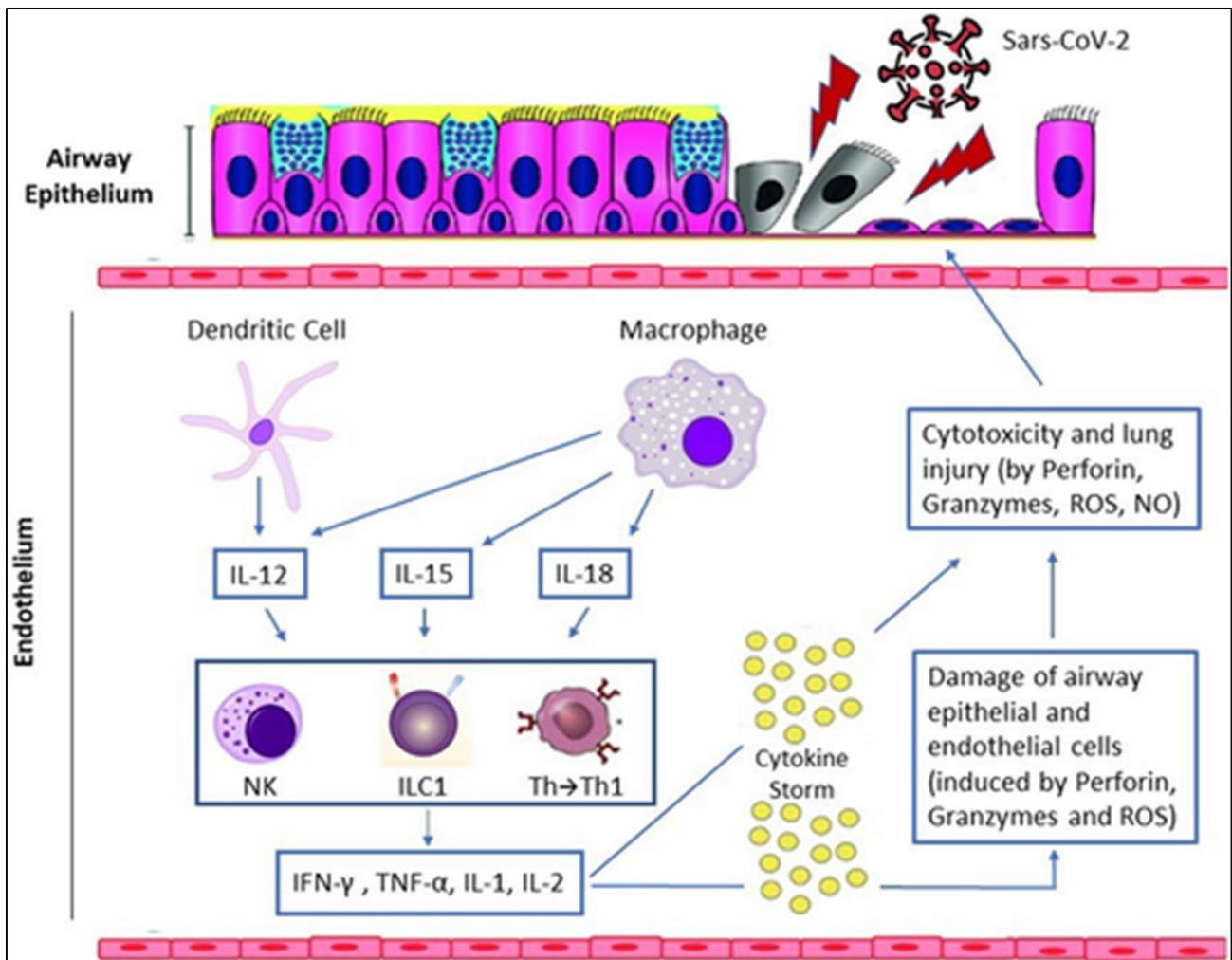


Figura 3: Andamento infiammatorio indotto dal virus. le cellule del sistema immunitario sono attivate in sequenza per impedire che il virus si dissemi ovunque. Le cellule dendritiche e i macrofagi agiscono come prima linea e cellule presentanti l'antigene, segue il riconoscimento dell'antigene, la produzione di citochine, inclusa interleuchina (IL)-12, IL-15 e IL-18. Il loro coinvolgimento determina la chemiotassi e il richiamo delle cellule NK, il reclutamento delle cellule linfoidi di tipo 1 (ILC1) e il differenziamento dei linfociti T helper (Th) in T helper di tipo 1 (Th1). Queste ultime sono associate ad un aumento dell'espressione delle citochine, inclusi interferone (IFN)- $\gamma$  e tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , IL-1 e IL-2, con conseguente attivazione degli NK, che secernono perforina, granzimi, specie reattive dell'ossigeno (ROS), ossido nitrico (NO) e linfociti T citotossici, in modo da uccidere il virus. I neutrofili in eccesso e l'attivazione continua dei macrofagi crea un danno esteso all'epitelio polmonare e all'endotelio, determinando quindi la lesione della barriera alveolo-capillare, questo permette a fluidi ricchi di proteine di entrare negli alveoli causando un accumulo di liquidi negli spazi alveolari (edema polmonare non cardiogeno) che vanno ad interferire con lo scambio di gas.

## Chirurgia ginecologica

Da gennaio, e nei tre mesi successivi, il cambio delle attuali politiche e l'uscita dalla routine dovuta alla pandemia, è stato necessario stabilire che direzione prendere sia per quanto riguarda la chirurgia tradizionale sia per la laparoscopia nell'ambito della sicurezza in sala operatoria<sup>71</sup>. La prima decisione concerne il fatto di definire se i pazienti abbiano bisogno o meno di un intervento urgente. La seconda è come trattare il paziente che ha bisogno di un intervento chirurgico urgente, se per mezzo di un'operazione in laparoscopia o laparotomia.

È stato dimostrato come l'utilizzo delle tecniche laparoscopiche offra più benefici per i pazienti come, ad esempio, un tempo di ricovero e di permanenza in ospedale ridotto, un minor rischio di complicanze, meno dolore in generale e dovuto alle medicazioni postoperatorie e un più basso rischio di sanguinamento o di emorragia durante l'operazione, rispetto all'utilizzo della laparotomia<sup>72</sup>. Anche osservando la situazione dal punto di vista dello staff chirurgico, la laparoscopia offre dei vantaggi, come una riduzione, se non la completa mancanza, di fuoriuscita di liquidi e di tessuti e anche una maggior distanza tra i chirurghi e tra i medici e il paziente.

Sicuramente i rischi e i benefici devono essere ben calcolati, e bisogna prendere le decisioni più appropriate dopo aver valutato nel dettaglio la situazione e lo stato in cui versa il paziente.

Recentemente, la società internazionale ha emanato delle raccomandazioni basate sui dati pubblicati e l'opinione di esperti a proposito della chirurgia in laparoscopia durante la pandemia di COVID-19. L'American Association of Gynecologic Laparoscopist (AAGL), insieme ad altre società quali L'American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), l'American Society of Reproductive Medicine (ASRM), ed altre ancora hanno rilasciato una dichiarazione congiunta a proposito della sospensione delle cure chirurgiche d'elezione durante la prima fase della pandemia<sup>73</sup>. Il Royal Collage of Obstetricians and Gynecologist (RCOG) con la British Society for Gynecological Endoscopists (BSGE) ha affermato che l'approccio laparoscopico dovrebbe essere messo in atto quando possibile preferendolo alla laparotomia per una questione di sicurezza dei

pazienti ma anche dei chirurghi. La principale ragione per cui la laparoscopia dovrebbe essere applicata preferenzialmente è che i benefici non riguardano solamente i pazienti ma, in particolare in questo periodo, dall'utilizzo di questa tecnica ne traggono giovamento anche le risorse delle strutture sanitarie<sup>74</sup>. La European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) ha inoltre dichiarato che la chirurgia d'elezione per condizioni benigne dovrebbe essere cancellata e, se possibile, bisognerebbe prendere in considerazione trattamenti medici alternativi. Soppesando tutte le conseguenze, in caso di emergenza ginecologica, la chirurgia laparoscopica dovrebbe risultare essere vantaggiosa<sup>75</sup>. Alla luce dei limitati dati in nostro possesso, potrebbe essere difficile trovare il giusto modo di agire. Allo stesso tempo, alcuni scienziati, sostengono la superiorità e l'elevata preferibilità dell'utilizzare la chirurgia mininvasiva in tutti i pazienti<sup>76</sup>, altri difendono il triage, i test e le protezioni e riducono al minimo il ritardo delle decisioni chirurgiche a proposito dei pazienti positivi per il COVID 19<sup>77</sup>. Gli stessi autori ritengono che se il paziente ha bisogno di un intervento chirurgico urgente, e non si ha abbastanza tempo di somministrare un test, la laparotomia debba essere effettuata per minimizzare i rischi. In queste circostanze, il pensiero “tutta laparoscopia” o “tutta laparotomia” non è il miglior modo di agire, come sostiene Brown, gli algoritmi basati sulla riduzione del rischio devono essere adattati ad ogni situazione in cui ci si trova ad essere<sup>73</sup>. Tuttavia, la decisione sul tipo di intervento da intraprendere può variare in base alle impostazioni ospedaliere, alle condizioni dei pazienti e sulla possibilità di effettuare uno screening.

Al momento dell'ingresso nella struttura ospedaliera, tutti i pazienti bisognosi di un intervento chirurgico urgente dovrebbero essere sottoposti a un test per rilevare un'eventuale infezione da SARS-CoV-2 ma anche essere valutati per quanto riguarda eventuali contatti con un soggetto positivo al COVID-19 e sulla presenza o meno negli ultimi 14 giorni di sintomi<sup>78</sup>. Il consenso informato a proposito delle possibilità di esposizione al COVID-19 e le possibili conseguenze dovrebbero essere discusse con il paziente<sup>79</sup>.

Ambiente della sala operatoria (OR): Una OR con una pressione negativa sarebbe ideale per ridurre al minimo la trasmissione del virus<sup>80</sup>. Se disponibile, una OR alternativa, dedicata esclusivamente a pazienti COVID-19, separata dagli altri ambienti operatori, sarebbe l'ideale per evitare la contaminazione sia degli ambienti chirurgici che di altri pazienti. È stato inoltre constatato che una frequenza elevata nel ricambio dei filtri dell'aria dei condizionatori aiuta per la riduzione della carica virale nelle diverse OR<sup>81</sup>. Per omologare le procedure e il coordinamento di tutto lo staff chirurgico dovrebbero essere determinate delle dettagliate linee guida intraospedaliere, includendo le definizioni di flusso di lavoro e di nuove regole in sala operatoria come appropriate procedure di vestizione e spogliamento.

Dispositivi di protezione individuale (DPI): Per trattare i pazienti con un sospetto o una certezza di infezione da COVID-19, tutti i componenti del team chirurgico devono indossare i DPI.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di indossare le FFP2/FFP3 e le N95 per non più di quattro ore<sup>82</sup>. Quando vengono prodotti aerosol, e finché non il ricambio d'aria non ha ridotto la quantità di virus dopo la procedura, viene raccomandato di indossare DPI da tutti i sanitari presenti nell'OR durante l'operazione, sia che questa sia avvenuta in laparotomia che in laparoscopia<sup>75,83</sup>. I dispositivi di protezione individuale di livello III includono: face shield, maschere con filtro FFP2/FFP3 o N95, camici impermeabili, guanti monouso, dispositivi per la protezione degli occhi<sup>81</sup>. I controlli standard di infezione dovrebbero già essere applicati, ma anche i tipi di trasmissione e la protezione necessari per gestirla dovrebbero essere conosciuti esattamente come spiegato in Tabella 2<sup>83</sup>.

**Tabella 2:** Vie di trasmissione e mezzi di protezione

<b>Via di trasmissione</b>	<b>Quando utilizzare</b>	<b>DPI</b>
Precauzioni per il contatto	> 2 minuti prima di visitare il paziente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Guanti</li><li>• Grembiule</li></ul>
Precauzioni per il droplets	Fino a due minuti dopo aver visitato il paziente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Guanti</li><li>• Grembiule</li><li>• Mascherina idrorepellente</li><li>• Protezione per gli occhi (previa valutazione del rischio)</li></ul>
Precauzione per la diffusione aerea	Procedimenti per la generazione di un aerosol	<ul style="list-style-type: none"><li>• Guanti</li><li>• Camice a maniche lunghe idrorepellente</li><li>• Protezioni per gli occhi (occhiali protettivi)</li><li>• Maschera FFP3</li></ul>

Trasmissione virale: La chirurgia laparoscopica è una metodica chirurgica eseguita formando un pneumoperitoneo gonfiando l'addome del paziente con CO<sub>2</sub>. In teoria, così facendo, potrebbe essere possibile formare un aerosol di particelle virali e contaminare l'ambiente della sala operatoria utilizzando il gas immesso nell'addome e usando l'elettrochirurgia e strumenti ad ultrasuoni durante l'operazione; ciò vuol dire che le operazioni in laparoscopia sono in grado di produrre aerosol (AGP). Il virus COVID-19 (SARS-CoV-2) è un virus che si diffonde per via aerea tramite droplets<sup>77</sup>. Si pensa che i meccanismi attraverso i quali possano avvenire la diffusione siano principalmente tre: (a) Direttamente con il droplets da individuo a individuo attraverso il naso la bocca o gli occhi o (b) con minor frequenza con un numero maggiore di piccole particelle chiamate "particelle di aerosol" o (c) attraverso superfici contaminate da un numero ancora più grande di droplets, che si diffondono sulla superficie grazie alle secrezioni di una persona affetta<sup>84</sup>. I siti su cui si crea un deposito nel soggetto esposto differiscono se quest'ultimo sia entrato in contatto con droplets inalato o particelle di aerosol; mentre le goccioline più grandi tendono a localizzarsi nelle regioni superiori del tratto respiratorio, le particelle di aerosol inalate penetrano più profondamente nei polmoni essendo di dimensioni inferiori<sup>85</sup>. Durante gli interventi laparoscopici, le particelle di aerosol sono prodotte nella maggior parte dei casi dal fumo elettrochirurgico della strumentazione elettronica. Al contrario, le particelle più piccole (<0.1 µm) si formano a causa dell'elettrocauterizzazione; è stato dimostrato come le particelle di dimensioni maggiori (0.35-6.5 µm) si generano invece a causa dell'utilizzo dello scalpello ad ultrasuoni<sup>86</sup>. Rimane da chiarire che ruolo possa avere la CO<sub>2</sub> nella formazione dell'aerosol<sup>84</sup>. In base alle nostre informazioni in nessuno studio è stata documentata la presenza nei fumi chirurgici in laparoscopia di epatite B<sup>87</sup>, del virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV)<sup>88</sup> e di altri virus del tratto respiratorio come quello dell'influenza o i coronavirus (sindrome respiratoria acuta e severa [SARS] o la sindrome respiratoria del medio-oriente [MERS]) e quindi, ad oggi, non c'è evidenza della possibilità di trasmissione di questi virus in laparoscopia. Inoltre, il SARS-CoV-2 non è ancora stato riscontrato nell'AGP, mentre è stato rilevato essere presente nel sangue nell'1% dei casi e nei campioni fecali

nel 29% dei casi<sup>89,90</sup>. Sebbene il virus non sia stato riscontrato nel tratto genitale, il COVID-19 sembra essere decisamente contagioso, e ciò che non sappiamo è di gran lunga di più rispetto a ciò che abbiamo già scoperto al momento. A questo punto, l'aspetto più importante della questione è di proteggere noi stessi da eventuali materiali biologici dannosi e di minimizzare i rischi che affrontiamo il più possibile, tramite l'uso di manovre e tecniche protettive.

In laparoscopia, potrebbe ridurre la probabilità di rischio di trasmissione virale, minimizzare l'uso delle procedure elettrochirurgiche, specialmente l'ablazione di tessuti tramite laser, l'elettrochirurgia monopolare, lo scalpello ultrasonico e gli strumenti avanzati bipolari<sup>91</sup>.

L'improvvisa apertura tramite i trocar (che causa un effetto camino, uno spruzzo di vapore attraverso il trocar,<sup>16</sup> verso il team chirurgico) o l'estrazione del campione con libera fuoriuscita di gas dall'incisione addominale o vaginale o ancora il riposizionamento non controllato degli strumenti laparoscopici alla fine dell'operazione, potrebbero esporre il team medico alle particelle virali aerosolizzate. Filtri ad alta efficienza contro il particolato aereo (HEPA) e filtri per l'ultra-particolato aereo (ULPA) possono rimuovere oltre il 99% delle particelle sospese nell'aria<sup>91</sup>, ed è quindi raccomandato l'utilizzo di un sistema di filtrazione/rimozione chiuso con ULPA là dove sia possibile installarlo<sup>92</sup>. Usando un sistema di filtraggio chiuso potrebbe proteggere la squadra chirurgica contro il rischio ancora sconosciuto di trasmissione del COVID-19<sup>93</sup>.



Anestesia: L'idea di praticare un'anestesia regionale in un intervento chirurgico aperto in vagina dovrebbe essere discussa con un anestesista al fine di evitare procedure che possano provocare aerosol, come l'intubazione o l'estubazione<sup>92</sup>. Se è necessario praticare una anestesia generale e quindi è richiesto intubare il paziente, ogni membro del team chirurgico deve mettere in atto le procedure per il Covid-19 per l'anestesia.

Esecuzione dell'operazione: è fondamentale che l'operazione sia condotta nel minor tempo possibile e da un chirurgo laparoscopico esperto. Per garantire la sicurezza dei membri dello staff in OR è altamente raccomandabile minimizzarne il numero. Poiché manca la conoscenza della capacità di trasmissione del virus tramite aerosol durante la laparoscopia, tutto il team operatorio deve indossare i DPI. Al fine di utilizzare il trocar nella maniera più sicura e veloce possibile, le dimensioni e il numero di incisioni per questo strumento chirurgico dovrebbero essere appropriate, né troppo piccole né troppo grosse e cercando di effettuarne il minor numero possibile. La pressione intraddominale dovrebbe essere la più bassa possibile (10-11 mmHg) possibilmente in posizione di Trendelenburg in modo da creare uno pneumoperitoneo<sup>75</sup>. I rubinetti dei trocar devono venir chiusi prima dell'inserimento e della rimozione per evitare la fuoriuscita non solo di gas ma anche di fluidi corporei; va sempre tenuto presente che minimizzare la sostituzione dello strumento porta a minimizzare la fuoriuscita di materiale<sup>81</sup>. È raccomandabile abbassare il più possibile la potenza dell'elettrobisturi, inoltre bisogna prestare attenzione a: la strumentazione ad ultrasuoni, l'elettrocauterizzazione monopolare e all'essiccazione prolungata. Mentre si rimuovono campione, come ad esempio in una gravidanza ectopica, è corretto sgonfiare l'addome tramite un macchinario di aspirazione per di rimuovere la sacca d'aria nell'addome<sup>76</sup>. Le operazioni che comportano un grosso rischio di coinvolgimento dell'intestino come l'ascesso tubo-ovarico o le adesioni pelviche dovrebbero essere fatte in laparotomia<sup>75,77,81</sup>. Tutti i concetti sulla sicurezza in OR durante le operazioni in laparoscopia sono riassunte nella tabella 3.

**Tabella 3:** specifiche raccomandazioni per la laparoscopia

- A.** Creare una pressione intraddominale il più bassa possibile (10-11 mmHg).
- B.** Chiudere I rubinetti dei trocar prima dell'inserimento e durante l'operazione.
- C.** Prestare la massima attenzione ai siti di ingresso dei trocar (a) un numero minimo di incisioni, (b) dimensioni di diametro ridotto, (c) minimizzazione del cambio di strumenti.
- D.** Ridurre al minimo l'utilizzo di dispositivi elettrici, abbassare il più possibile la potenza dell'elettrobisturi (a) evitare l'uso di strumenti ad ultrasuoni, (b) evitare che avvenga un essiccamento per un lungo periodo
- E.** Prendere in considerazione l'utilizzo di strumenti per la suzione del vuoto, di impianti a circuito chiuso per la rimozione del fumo tramite filtri HEPA o ULPA
- F.** Assicurarsi che I rubinetti dei trocar siano chiusi per tutto il tempo a meno che non si debba effettuare la rimozione di materiale.
- G.** Assicurarsi che lo pneumoperitoneo e il fumo siano stati correttamente rimossi prima del prelievo dei campioni, della rimozione dei trocar, della chiusura delle incisioni in laparotomia.

**PARTE II:**

**UNO STUDIO INTERNAZIONALE  
MULTICENTRICO PER VALUTARE  
LA CHIRURGIA ONCOLOGICA  
ELETTIVA IN PERCORSI  
CHIRURGICI PULITI DURANTE LA  
PANDEMIA DA COVID-19: UNA  
SOTTO ANALISI DESCRITTIVA PER  
TUMORI GINECOLOGICI**

**INTENTO:** Da quando la chirurgia oncologica è ritornata operativa, dopo la prima ondata di COVID-19, gli operatori sanitari hanno richiesto urgentemente dati per determinare dove la chirurgia di elezione sia stata condotta nel modo migliore. Questo studio ha il proposito di determinare se i percorsi chirurgici puliti durante la pandemia di COVID-19 sono associati ad un tasso più basso di complicazioni polmonari postoperatorie rispetto a quegli ospedali in cui non sono stati approntati percorsi predefiniti.

**PAZIENTI E METODI:** Questo studio di corte internazionale e multicentrico ha incluso pazienti che si sono sottoposti ad interventi chirurgici elettivi per 10 tipologie di cancro solido senza sospetto preoperatorio di SARS-CoV-2. Gli ospedali che ne hanno preso parte hanno incluso pazienti dalla emergenza locale di SARS-CoV-2 fino al 19 aprile 2020. Al momento dell'operazione, gli ospedali sono stati catalogati come aventi una via chirurgica pulita da COVID-19 (segregazione completa delle aree di sala operatoria, terapia intensiva e degenza) oppure non aventi un percorso definito (segregazione incompleta o inesistente, aree condivise con pazienti con COVID-19). Il primo risultato è stato delle complicanze polmonari postoperatorie (Polmonite, ARDS, necessità di ventilazione).

**RISULTATI:** Di 9,171 pazienti da 447 ospedali in 55 paesi, 2,481 sono stati operati in percorsi liberi da COVID-19. I pazienti sottoposti ad interventi chirurgici in strutture con percorsi liberi da COVID-19 erano più giovani e con meno comorbidità rispetto a coloro i quali sono stati trattati in strutture con percorsi non definiti, ma con proporzioni simili di interventi chirurgici maggiori. Dopo la riabilitazione, il tasso di complicazioni polmonari è stato minore nei centri con percorsi COVID-19 free (2.2% v 4.9%; con un odds ratio adattato [aOR] di 0.62; 95% IC, da 0.44 a 0.86). Questo è coerente con le analisi di sensibilità per i pazienti a basso rischio (grado ½ della American Society of Anesthesiology), modelli abbinati al punteggio di propensione e pazienti con test preoperatori SARS-CoV-2 negativi. Anche le infezioni postoperatorie di SARS-CoV-2 sono risultate essere in numero minore nei percorsi liberi da COVID-19 (2.1% v 3.6%; aOR 0.53; 95% IC, da 0.36 a 0.76).

CONCLUSIONI: Tenendo conto delle risorse disponibili, dovrebbero essere approntati dei percorsi dedicati al COVID-19, al fine di fornire un intervento chirurgico il più possibile sicuro in questa ondata di SARS-CoV-2 e durante quelle future.

INTRODUZIONE: Durante le fasi iniziali della pandemia da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), è stato stimato che 2.3 milioni di operazioni per cancro siano state post-poste in tutto il mondo a causa del rischio di trasmissione in ospedale<sup>94</sup>. L'infezione da SARS-CoV-2 preoperatoria è associata a un aumentato rischio di complicazioni polmonari e di morte<sup>95-98</sup>. Le attività di chirurgia di elezione sono state ridimensionate in numero per aumentare la capacità delle terapie intensive per i pazienti affetti da malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) e per permettere ai membri delle squadre di chirurgia di andare a dare il loro contributo nell'ampliare la capacità ricettiva e responsiva degli ospedali<sup>99-101</sup>. Comunque, alcuni interventi chirurgici in elezione sono continuati a causa del peggiorare delle condizioni dei pazienti al trascorrere del tempo, dando priorità a quei pazienti con tumori resecabili a rischio di progressione e anche per i pazienti nei quali i trattamenti alternativi sarebbero risultati inefficaci<sup>102-104</sup>. Prima della pandemia la maggior parte degli interventi chirurgici oncologici veniva eseguita in strutture che fornivano anche cure di terapia intensiva<sup>105-107</sup>. Questi ospedali hanno ricoverato pazienti con COVID-19 durante la pandemia, aumentando così il rischio di cross-infezione tra quei pazienti che avevano subito interventi chirurgici di elezione. Per evitare che questo avvenisse, alcune strutture sanitarie hanno stabilito dei percorsi chirurgici liberi da COVID-19, creando così zone separate dai pazienti con COVID-19 per quanto riguarda sia le sale chirurgiche che i reparti, tra cui quelli di terapia intensiva.

Le riorganizzazioni importanti dei servizi ospedalieri per garantire percorsi chirurgici per operazioni oncologiche liberi da COVID-19 hanno bisogno però di essere giustificate perché comportano un pesante aumento dei costi, sia per il personale che per i pazienti. È urgente il bisogno di stabilire se questi percorsi incidano nel ridurre esiti postoperatori avversi. Questo studio

ha come scopo quello di comparare il tasso di complicazioni polmonari postoperatorie dopo interventi chirurgici di elezione oncologici registrato in strutture con vie COVID-19 free e quello delle strutture sprovviste di percorsi separati.

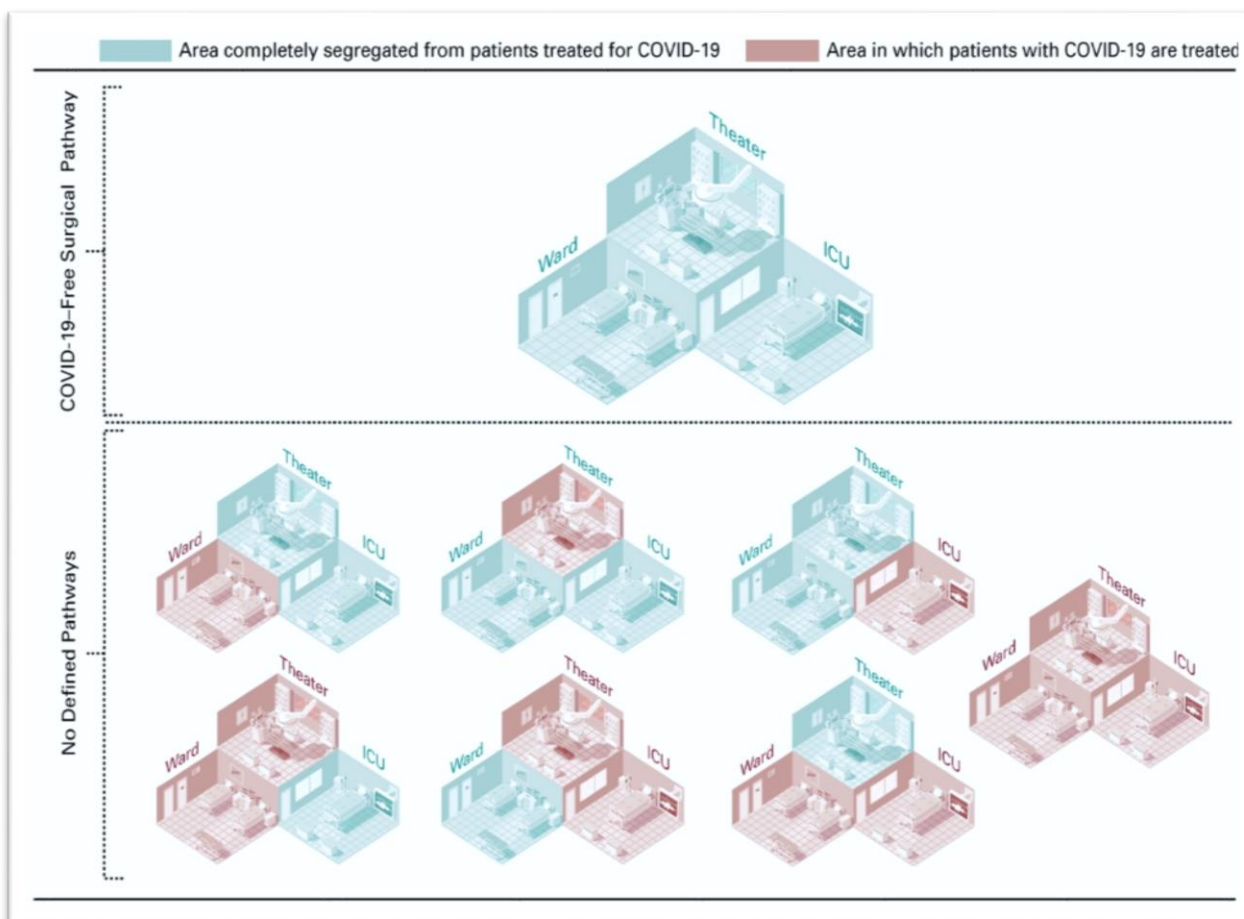
## PAZIENTI E METODI

Progettazione e protocollo dello studio: Questo è stato uno studio di corte multicentrico e internazionale di persone adulte che si sono sottoposte ad interventi chirurgici di elezione di ambito oncologico. I principali investigatori locali sono stati responsabili dell'audit clinico, del comitato di revisione istituzionale o dell'ottenimento dell'approvazione etica seguendo le regole locali e nazionali. Per esempio, nel Regno Unito, lo studio è stato registrato come un audit clinico per ogni ospedale partecipante allo stesso, mentre in altri paesi, come ad esempio l'Arabia Saudita, è stata concessa l'approvazione etica a livello nazionale. I dati sono stati raccolti online ed archiviati in un server sicuro che esegue l'applicazione web Research Electronic Data Capture<sup>108</sup>.

Centri e strutture: Gli ospedali che hanno eseguito interventi elettivi di chirurgia oncologica in aree soggette alla pandemia da COVID-19 sono stati ritenuti idonei a partecipare allo studio.

L'arruolamento consecutivo di pazienti è iniziato dalla data di ammissione del primo paziente con SARSCoV-2 all'ospedale partecipante o, nel caso di percorsi chirurgici privi di COVID19 in ospedali dove non erano stati registrati casi, all'ospedale più vicino che trattava pazienti con COVID-19. Ogni paziente è stato classificato in base al fatto di essere stato sottoposto all'intervento con un percorso chirurgico pulito da COVID-19, oppure tramite un percorso non definito. Per determinare dove è stato approntato un percorso chirurgico pulito, è stata effettuata una valutazione della sala operatoria, della terapia intensiva e del reparto di degenza dove ciascun paziente è stato trattato. I pazienti sono stati classificati come sottoposti a un percorso COVID-19 free se è stata rilevata una politica di completa segregazione da pazienti con COVID-19 in tutte e tre le aree. I pazienti sono stati invece classificati come trattati in un percorso indefinito se almeno una di queste tre aree è

stata condivisa con pazienti affetti. La classificazione è stata fatta prendendo in considerazione la politica di segregazione piuttosto che basandosi sul fatto che i singoli pazienti fossero venuti in contatto con altri soggetti affetti da COVID-19 poiché le infezioni da SARS-CoV-2 che rimangono asintomatiche sono comuni e, di conseguenza, il contatto con pazienti affetti potrebbe esserci stato comunque anche se questo non fosse stato noto al momento. I percorsi privi di COVID-19 sono stati creati solo in quegli ospedali che forniscono trattamenti elettivi, comprese le unità specializzate create durante la pandemia. In alternativa, possono essere stati forniti da ospedali dove vengono trattate le emergenze che hanno creato aree libere da COVID-19 separandole da zone di trattamento di questa malattia impedendo così il venirsi a creare di aree condivise. In ogni ospedale, è possibile che alcuni pazienti siano stati trattati in percorsi chirurgici liberi da COVID-19, mentre altri in percorsi non definiti (ad esempio, dove i percorsi puliti sono stati introdotti durante il periodo di inclusione dello studio), e i nostri livelli di classificazione dei pazienti hanno tenuto conto di questo. Nella Figura 4 vengono mostrati degli esempi di percorsi COVID-19 free e di vie non definite.



*Figura 4: Differenze tra ospedali con un percorso chirurgico pulito da COVID-19 e ospedali con un percorso non definito. Percorso chirurgico COVID-free: completa separazione delle aree dedicate alla chirurgia oncologica elettiva e quindi della sala operatoria, della terapia intensiva, e del reparto di degenza rispetto ai pazienti trattati per COVID-19 e alle sale chirurgiche i reparti di terapia intensiva e quelli di degenza dove questi pazienti vengono trattati. (ICU: Intensive Care Unit, unità di terapia intensiva)*

Componenti del percorso chirurgico: Per meglio comprendere le risposte del sistema sanitario alla pandemia di COVID-19, il 2 aprile 2020 sono stati integrati dei dati aggiuntivi per acquisire informazioni a proposito dei singoli componenti dei percorsi chirurgici (sale operatorie, terapia intensiva, reparto di degenza). Questi sono stati completati per pazienti ricoverati dopo questa data.

Pazienti e procedure: Sono stati inclusi i pazienti adulti (età  $\geq 18$  anni) che sono stati sottoposti a chirurgia di elezione con intento curativo per un sospetto di cancro nell'intervallo di tempo che va dall'inizio della pandemia di COVID-19 fino al 19 aprile 2020. I pazienti sono stati identificati



prima dell'operazione da un meeting multidisciplinare (MDT o comitato per il tumore), le liste e il conseguente luogo dell'operazione sono stati individuati invece dal chirurgo operante. I pazienti sono stati monitorati per 30 giorni dopo l'operazione, considerando come giorno 0 quello dell'operazione. Tutti i pazienti che in seguito sono stati sottoposti a chirurgia di elezione sono stati arruolati per lo studio. I tipi di tumori di elezione ammessi nello studio sono stati: colorettales, esofagogastrico, testa collo (orale, orofaringeo, laringeo, ipofaringeo, salivare, tiroideo, dei seni paranasali, della pelle), toracico (polmonare, pleurico, mediastinico, delle pareti toraciche), epatopancreaticobiliare (epatico e pancreatico), urologico (prostatico, vescicale, renale), ginecologico (uterino, ovarico, della cervice, vulvare, vaginale) e mammario, nonché sarcoma (dei tessuti molli e osseo) e le neoplasie intracraniche. I centri hanno potuto fornire dati sia per singoli tumori che per neoplasie multiple a seconda dai servizi locali e dalla loro capacità<sup>109</sup>. I pazienti che presentavano sintomi clinici compatibili con quelli del COVID-19 o che avessero avuto una diagnosi di SARS-CoV-2 (grazie all'esame della reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa e/o un responso positivo entro 72 ore prima dell'intervento alla tomografia computerizzata toracica [TC]) al momento dell'operazione, non sono stati inclusi.

Dati e variabili: Per tenere conto dei diversi metodi di grading e staging applicati ai vari tumori solidi, il grado della malattia è stato classificato in stadio precoce (confinato all'organo, non nodulare, non metastatico, completamente resecabile) o in stadio avanzato (crescita oltre i limiti dell'organo, nodulare, metastatico, operato con il solo intento curativo). Il grado della chirurgia è stato classificato sulla base del Codice Clinico e del Gruppo di Sviluppo della Procedura come minore (minore/intermedio) o maggiore (maggiore/maggiore complesso)<sup>110,111</sup>. I test preoperatori sono consistiti nel tampone e/o in un test toracico di imaging (TC) eseguiti 72 ore prima dell'intervento, in modo da confermare la negatività al SARS-CoV-2.

Misurazioni ottenute: Il primo risultato ottenuto è stato il tasso di complicazioni polmonari postoperatorie nei 30 giorni dopo la chirurgia. Queste hanno incluso: polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), e/o ventilazione postoperatoria inaspettata<sup>112</sup>. Il secondo risultato è stato l'infezione e la mortalità postoperatoria da parte di SARS-CoV-2 a 30 giorni dall'operazione. L'infezione postoperatoria da SARS-CoV-2 è stata stabilita con un tampone risultato positivo, un esame TC positivo, o una diagnosi sintomatica clinica di COVID-19 in quei pazienti dove non è stato possibile effettuare i risultati dei test citati precedentemente.

Incidenza del SARS-CoV-2 nella comunità: è stata estratta l'incidenza della comunità SARS-CoV-2 all'interno della comunità locale in ogni ospedale partecipante dall'OMS<sup>113</sup>, dal Centro Europeo di Controllo e Prevenzione delle Malattie<sup>114</sup>, o dal Centro Statunitense per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie<sup>115</sup>. L'incidenza del SARS-CoV-2 è stata calcolata per un periodo di due settimane durante marzo ed aprile 2020 sulla base del numero di casi confermati di SARS-CoV-2 al più basso livello amministrativo (città, regioni o paesi)<sup>116</sup>. Gli ospedali sono stati classificati come appartenenti a comunità a basso (< 25 casi ogni 100,000 abitanti) o ad alto tasso di incidenza ( $\geq$  25 casi ogni 100,000 abitanti) di SARS-CoV-2.

Integrità dei dati: Precedenti studi sui risultati internazionali hanno raggiunto > 95% di accertamento dei dati e > 98% di accuratezza durante le verifiche esterne<sup>117</sup>. Abbiamo identificato centri con un basso volume (predefiniti come aventi cinque pazienti o meno in specialità per partecipante) e abbiamo chiesto ai principali investigatori locali di confermare l'accertamento dei casi attraverso la registrazione dell'MDT. Se è stato riscontrato un accertamento incompleto in un reparto specialistico di un ospedale, tutti i dati inseriti da quel reparto sono stati esclusi dall'analisi.

Analisi statistica: Lo studio è stato condotto in accordo con lo Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology<sup>118</sup> e riportato secondo l'Analisi e i Metodi della letteratura

pubblica<sup>119</sup>. I dati non parametrici sono stati riassunti con mediane e scarti interquartili, e le differenze tra i gruppi sono state testate usando il test U di MannWhitney. Il test  $\chi^2$  è stato utilizzato per i dati categoriali. I dati mancanti sono stati inclusi in diagrammi di flusso e tabelle riassuntive, che permettono ai denominatori di rimanere coerenti con i calcoli. La regressione logistica binaria è stata utilizzata per calcolare l'odds ratio (ORs) e il 95% IC. Sono stati inclusi a priori fattori clinici plausibili per paziente, malattia, operazione e sede per l'inclusione nelle analisi corrette per identificare predittori indipendenti di complicazioni polmonari postoperatorie (outcome primario). Il paese è stato incluso come effetto casuale sia nel modello a variabili aggiustate che in quello senza variabili aggiustate. È stata condotta un'analisi esplorativa dell'associazione tra i componenti del percorso chirurgico libero da COVID-19 e le misurazioni dell'outcome primario. Le analisi sono state condotte usando la versione R 3.1.1 dei pacchetti finalfit, tidyverse e BRMS27 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Analisi di sensibilità: Abbiamo anticipato un bias di selezione, con pazienti a basso rischio di aver probabilità maggiore di essere trattati in percorsi chirurgici COVID-19-free. Per tenere conto di questo rischio di bias abbiamo considerato le differenze nelle complicazioni polmonari postoperatorie stratificate in tre comuni fattori di rischio (età, sesso, e grado nella scala dell'American Society of Anesthesiologists [ASA]); abbiamo eseguito un'analisi della sensibilità a proposito delle complicazioni polmonari, includendo soltanto pazienti a basso rischio (grado ASA 1 o 2); e abbiamo confrontato il punteggio di propensione usando il metodo del vicino più prossimo, includendo pazienti trattati con percorsi puliti da COVID-19 in rapporto 1:1 con quelli trattati senza un percorso definito. Per escludere un potenziale effetto confondente dovuto all'infezione preoperatoria di SARS-CoV-2 nell'associazione tra il tipo di ospedale e il risultato primario, abbiamo condotto un'ulteriore analisi che ha incluso solo i pazienti con un tampone per Sars-CoV-2 preoperatorio negativo.

## RISULTATI

Pazienti e procedure: Al momento di questa analisi (15 giugno 2020), sono stati arruolati un totale di 9,171 pazienti provenienti da 445 ospedali. Questi pazienti provengono dal Regno Unito (29.2%; 2,679 pazienti), Italia (17.3%; 1,538 pazienti) Spagna (8.3%; 764 pazienti), Stati Uniti (6.3%; 574 pazienti) e da altri 50 paesi. Complessivamente, il 39.2% dei pazienti (3,698) è di sesso maschile, il 17.9% (1,644) di età inferiore a 50 anni, e l'8.3% (761) di età superiore di 80 anni. La diagnosi completa dei pazienti, le eventuali malattie e le caratteristiche operative sono riassunte nella Tabella 4. Un totale di 2,481 pazienti (27.1%) sono stati sottoposti all'intervento chirurgico mediante l'utilizzo di percorsi COVID-19-free, mentre 6,689 (72.9%) sono stati operati non rispettando un percorso chirurgico definito. I pazienti nei percorsi liberi da COVID-19 erano di età più giovane, avevano meno comorbidità, e hanno ottenuto risultati migliori. Interventi chirurgici maggiori hanno rappresentato il 75.6% (1,866 di 2,481) delle operazioni tra i soggetti in percorsi liberi da COVID-19 mentre hanno raggiunto una percentuale del 77.7% (5,179 di 6,689) in quelle strutture senza un percorso definito. I tassi di dati mancanti sono risultati essere bassi.

Test preoperatori: Complessivamente, il 27.7% (2,473 di 9,409) dei pazienti sono stati sottoposti a un test preoperatorio per il SARS-CoV-2; per il 75.9% (1,878 di 2,473) di questi test è stato effettuato un tampone. Il tasso di test preoperatori è risultato essere più elevato in strutture con percorsi chirurgici COVID-19-free piuttosto che in quelli senza percorsi stabiliti. (39.1% [970] v 22.5% [1,503];  $P < .0001$ ).

Complicazioni polmonari postoperatorie: Il tasso complessivo delle complicazioni polmonari in 30 giorni è stato di 4.2% (358 di 9,171), è stato minore in pazienti entrati in percorsi chirurgici COVID-19-free rispetto a quelli che ricoverati in strutture con percorsi non definiti (2.2% [55 di 2,481] v 4.9% [329 di 6,689]; OR non aggiustato, 0.49; 95% IC, da 0.36 a 0.66). Dopo la

correzione, la chirurgia svolta in percorsi liberi da COVID-19 è rimasta comunque associata a un rischio polmonare postoperatorio minore. (aOR, 0.62; IC 95%, da 0.44 a 0.86)

**Tabella 4:** Caratteristiche dei pazienti trattati in strutture con percorsi chirurgici COVID-19-free e in strutture con percorsi non definiti

<b>Caratteristiche</b>	<b>Percorsi chirurgici puliti da COVID-19, N° (%)</b>	<b>Percorsi chirurgici non definiti, N° (%)</b>	<b>P</b>
<b>N° di pazienti</b>	2,481	6,689	
<b>Età, anni</b>			
<50	558 (22.5)	1,086 (16.2)	< .001
50-59	576 (23.2)	1,404 (21.0)	
60-69	633 (25.5)	1,911 (28.6)	
70-79	552 (22.2)	1,689 (25.3)	
≥ 80	162 (6.5)	599 (9.0)	
<b>Sesso</b>			
Femmine	1,743 (70.3)	3,832 (57.3)	< .001
Maschi	737 (29.7)	2,856 (42.7)	
Non determinato	1	1	
<b>BMI</b>			
Nella norma	996 (40.1)	2,542 (38.0)	< .001
Sovrappeso	796 (32.1)	2,091 (31.3)	
Obesi	469 (18.9)	1,443 (21.6)	
Sottopeso	53 (2.1)	164 (2.5)	
Mancante	167 (6.7)	449 (6.7)	
<b>Grado ASA</b>			
1-2	1,959 (79.2)	4,640 (69.7)	< .001
3-5	515 (20.8)	2,016 (30.3)	
Mancante	7	33	
<b>RCRI</b>			
0	949 (38.3)	1,942 (29.0)	< .001
1	1,181 (47.6)	3,453 (51.6)	
2	306 (12.3)	1,023 (15.3)	

≥ 3	45 (1.8)	271 (4.1)	
<b>Comorbidità respiratorie</b>			
No	2,249 (90.6)	5,929 (88.6)	.007
Si	232 (9.4)	760 (11.4)	
<b>ECOG PS</b>			
0	1,657 (67.1)	4,087 (62.2)	< .001
1-2	775 (31.4)	2,367 (36.0)	
3-4	36 (1.5)	115 (1.8)	
Mancante	13	120	
<b>Tipologia di cancro</b>			
Colorettale	437 (17.6)	1,873 (28.0)	< .001
Mammario	827 (33.3)	1,313 (19.6)	
Ginecologico	330 (13.3)	772 (11.5)	
Testa collo	253 (10.2)	884 (13.2)	
Epatobiliopancreatico	161 (6.5)	515 (7.7)	
Intracranico	34 (1.4)	130 (1.9)	
Toracico	172 (6.9)	385 (5.8)	
Gastroesofageo	75 (3.0)	312 (4.7)	
Sarcoma	118 (4.8)	143 (2.1)	
Urologico	74 (3.0)	362 (5.4)	
<b>Stadio della patologia</b>			
Iniziale	1,822 (73.5)	4,707 (70.4)	.004
Avanzato	657 (26.5)	1,978 (26.6)	
Mancante	0.08	0.06	
<b>Tipo di ingresso</b>			
Custodia giornaliera	206 (8.4)	524 (7.9)	.493
In reparto	2,259 (91.6)	6,117 (92.1)	
Mancante	0.6	0.08	
<b>Anestesia</b>			
Loco-regionale	99 (4.0)	388 (5.8)	.001
Generale	2,382 (96.0)	6,301 (94.2)	

<b>Grado di operazione</b>			
Minore	601 (24.4)	1,488 (22.3)	.042
Maggiore	1,866 (75.6)	5,179 (77.7)	
Mancante	0.6	0.3	
<b>Test preoperatorio</b>			
Non effettuato	1,511 (60.9)	5,186 (77.5)	< .001
Effettuato	970 (39.1)	1,503 (22.5)	
<b>Rischio comunitario di SARS-CoV-2</b>			
Basso	1,948 (78.5)	6,079 (90.09)	< .001
Alto	533 (21.5)	610 (9.1)	

**Nota:** Le percentuali sono state calcolate come una porzione di una colonna totale. Il P value è stato calcolato utilizzando il test  $\chi^2$ . Abbreviazioni: ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; COVID-19, malattia da coronavirus 2019; ECOG PS, stato di performance dell'Eastern Cooperative Oncology Group; RCRI, Indice di rischio cardiaco rivisto; SARS-CoV-2. Sindrome acuta e severa da coronavirus-2.

L'età avanzata, il sesso maschile, un grado ASA 3-5, un performance-status scadente, un aumento del rischio cardiaco, malattie polmonari pregresse, chirurgia di grado maggiore, chirurgia gastroesofagea e operazioni in aree dove l'incidenza da SARS-CoV-2 è molto elevata sono tutti fattori associati ad un considerevole aumento delle probabilità di sviluppare complicazioni polmonari.

Analisi di sensibilità: In un'analisi della sensibilità che include solo pazienti a basso rischio (N = 6,489), percorsi chirurgici COVID-free rimangono associati a una ridotta probabilità di complicazioni polmonari (aOR, 0.58; 95% IC, da 0.36 a 0.93). Il confronto con i punteggi di propensione ha creato dei gruppi ben bilanciati con 2,449 pazienti trattati in percorsi chirurgici puliti confrontati con altrettanti pazienti che però non hanno usufruito degli stessi percorsi. Dopo l'aggiustamento, i percorsi chirurgici COVID-free sono stati associati ad una probabilità minore di

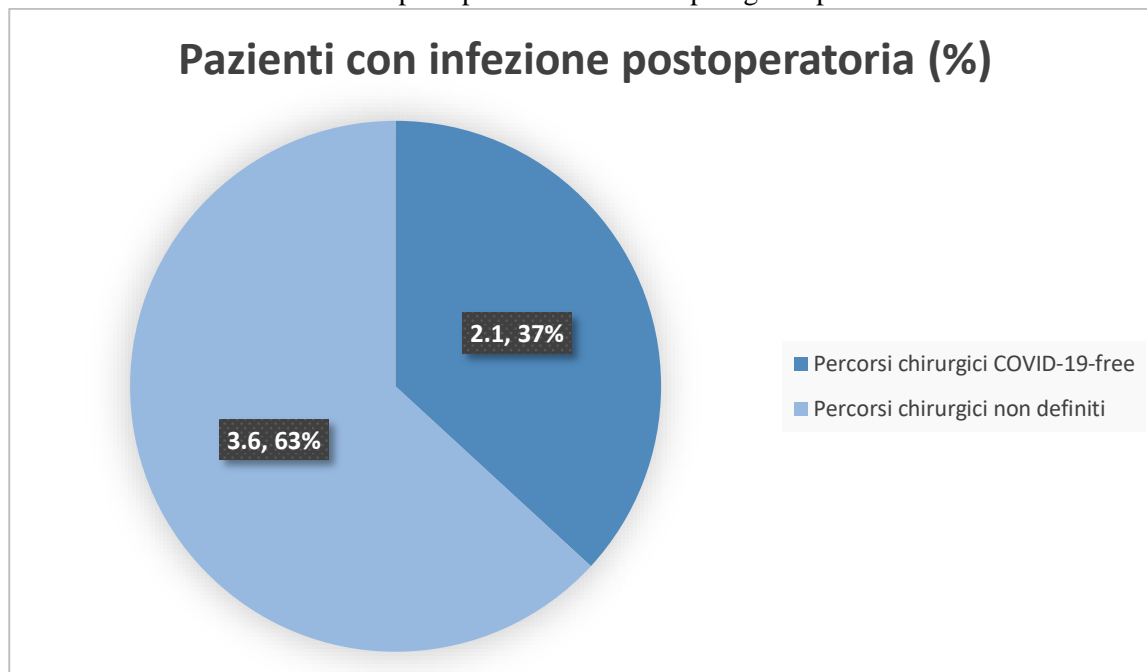
complicazioni polmonari (aOR, 0.65; 95% IC, da 0.44 a 0.96); In un'analisi di sensibilità che ha incluso solo pazienti con un test preoperatorio negativo per SARS-CoV-2 (N = 2,447), ancora una volta è stato riscontrato come il tasso di complicazioni polmonari sia inferiore tra quei pazienti trattati in percorsi chirurgici puliti (aOR, 0.52; 95% IC, da 0,29 a 0,91).

Componenti del percorso chirurgico: I dati seguenti sono stati disponibili per 4,505 pazienti. Di questi, 45.6% (2,053) sono stati trattati con un percorso libero da COVID-19. Di 2,451 pazienti senza un percorso chirurgico definito, 86.5% (2,120) hanno condiviso la sala operatoria con un paziente risultato positivo al COVID-19, 21.5% (526) un'area di terapia intensiva, e 59.8% (1,466) uno spazio in reparto. Il trattamento in un reparto pulito da COVID-19 così come in una terapia intensiva (aOR, 0.43; 95% IC, da 0.17 a 0.54) o in un percorso chirurgico completo COVID-19-free (aOR 0.30; 95% IC, da 0.17 a 0.54) è stato associato a una drastica diminuzione di complicazioni a livello polmonare rispetto a un trattamento in sale operatorie, in terapie intensive, o in reparti, condivisi.

Infezione postoperatoria da SARS-CoV-2: Il tasso complessivo di infezioni postoperatorie da SARS-CoV-2 è stato di 3.2% (291 di 9,171). La maggior parte è stato rilevato per mezzo di un tampone (85.6%; 249 di 291). Il tasso di infezioni è stato inferiore in percorsi chirurgici COVID-19-free (2.1%; 53 di 2,481) se confrontato con quei pazienti trattati in reparti non definiti (3.6%; 238 di 6,820; aOR, 0.53; 95% IC, da 0.36 a 0.76). (Grafico 1)



**Grafico 1:** Confronto tra risvolti postoperatori nelle due tipologie di percorsi



Questo è coerente con un'analisi di sensibilità con il solo test per mezzo di un tampone (aOR, 0.44; 95% IC, da 0.28 a 0.68) ed è coerente con i dati dagli ospedali posti in aree sia ad alta (3.9% v 8.2%) che a bassa incidenza di SARS-CoV-2 (1.6% v 3.1%; Tabella 8). Le infezioni da SARS-CoV-2 sono state associate ad un aumento del tasso di complicazioni polmonari se comparati con pazienti senza infezione alcuna (33.8% [130 di 385] v 1.8% [161 di 8,786]; OR, 29.78; 95% IC, da 22.4 a 39.6).

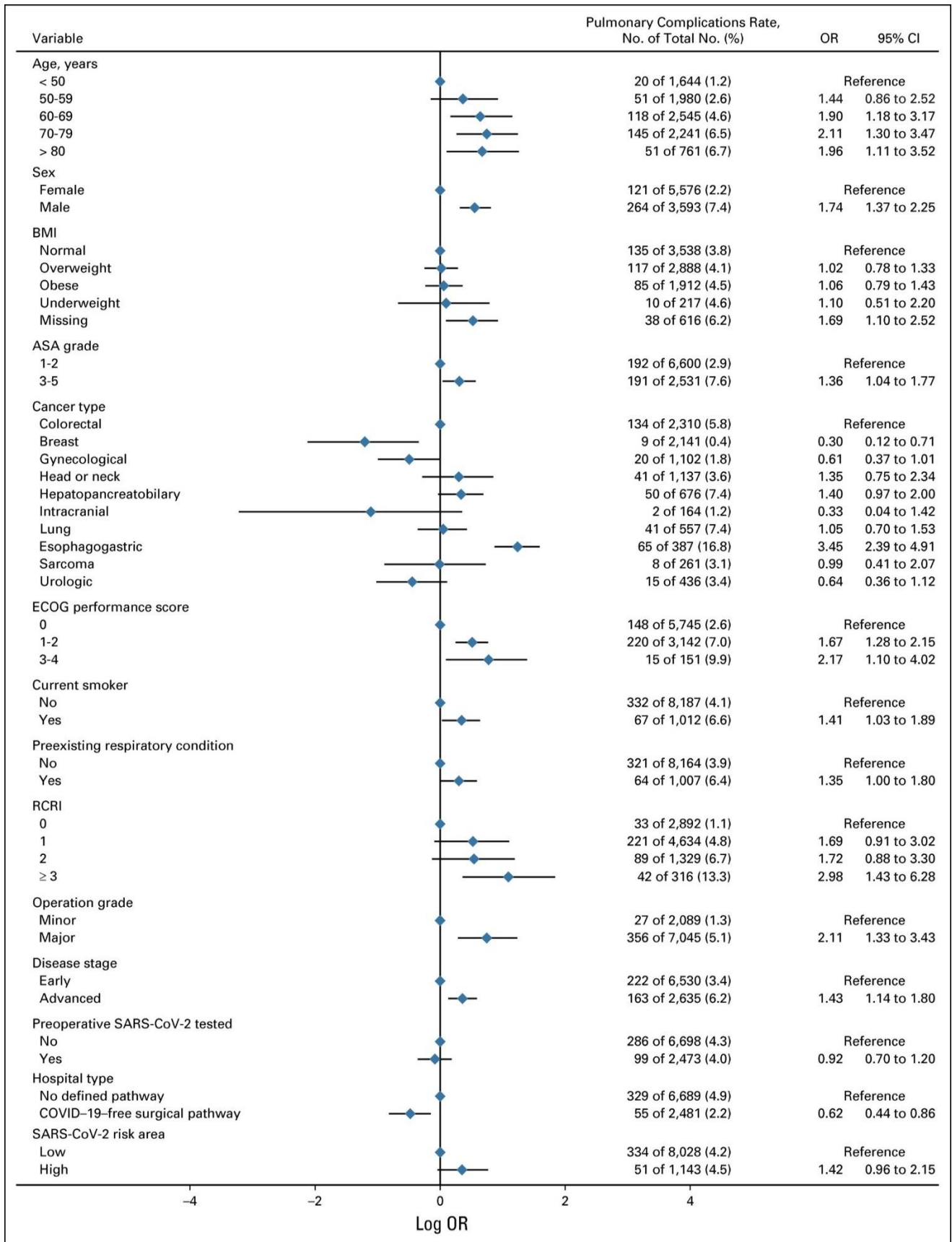
Interventi ginecologici: Le pazienti sottoposte ad interventi chirurgici ginecologici sono state 330 (13.3%) su 2,481 per quanto riguarda i soggetti trattati in strutture con percorsi chirurgici COVID-19-free, 772 (11.5%) su 6,689 le donne sottoposte a chirurgia in ospedali con percorsi chirurgici non definiti. Di questi interventi quelli maggiormente eseguiti sono stati l'isterectomia addominale totale: 110 interventi di questo tipo sono stati eseguiti in percorsi liberi da COVID-19, 267 in strutture con blocchi chirurgici non definiti e l'isterectomia addominale ed escissione del tessuto periuterino: 139 pazienti operate in reparti segregati e 302 in percorsi non definiti. Inoltre,

considerando tutti gli interventi in ambito ginecologico, i risultati indicano che di 1,082 interventi ginecologici totali, 1,057 (97.7%) sono stati quelli senza complicanze post-operatorie legate al SARS-CoV-2 e 25 (2.3%) quelle con complicanze accertate. Di seguito la Tabella 5 elenca le operazioni in ambito ginecologico prese in esame in questo studio.

**Tabella 5:** Principali operazioni ginecologiche eseguite in strutture con percorsi chirurgici liberi da COVID-19 e in ospedali senza percorsi chirurgici definiti.

Tipologia di intervento	Percorsi chirurgici COVID-19-free	Percorsi chirurgici non definiti
Escissione totale della vulva	11 (44.0)	14 (56.0)
Escissione parziale della vulva	15 (35.7)	27 (64.3)
Escissione di lesioni della vulva	3 (15.8)	16 (84.2)
Riduzione delle piccole labbra	/	1 (100)
Escissione di lesioni delle labbra	1 (100)	/
Biopsia di lesioni della vulva	/	1 (100)
Escissione delle lesioni della vagina	1 (25.0)	3 (75.0)
Estirpazione di lesioni del cavo di Douglas	/	1 (100)
Amputazione della cervice uterina	1 (20.0)	4 (80.0)
Escissione di lesioni della cervice uterina	2 (28.6)	5 (71.4)
Escissione ad anello ampia della zona di trasformazione	/	3 (100)
Altre escissioni specifiche della cervice uterina	2 (50.0)	2 (50.0)
Cauterizzazione di lesioni della cervice uterina	1 (100.0)	/
Biopsia della cervice uterina con il Knife Cone	/	2(100)
Biopsia a cono della cervice uterina	/	7 (100)
Isterocolpectomia addominale ed escissione dei tessuti periuterini	16 (43.2)	21 (56.8)
Isterectomia addominale ed escissione dei tessuti periuterini	139 (31.5)	302 (68.5)
Isterocolpectomia addominale	8 (18.2)	36 (81.8)
Isterectomia addominale totale	110 (29.2)	267 (70.8)
Isterectomia addominale subtotale	1 (33.3)	2 (66.7)
Isterocolpectomia vaginale ed escissione dei tessuti periuterini	/	1 (100)
Isterectomia vaginale ed escissione dei tessuti periuterini	3 (37.5)	5 (62.5)
Isterocolpectomia vaginale	/	4 (100)
Altre operazioni aperte sull'utero non specificate	/	1 (100)

Curettaggio di prodotti del concepimento dal collo dell'utero	/	1 (100)
Ablazione endoscopica con microonde dell'endometrio	2 (66.7)	1 (33.3)
Esame endoscopico e diagnostico dell'utero e biopsia delle lesioni	1 (100)	
Salpingo-ooforectomia bilaterale	37 (31.6)	80 (68.4)
Ooforectomia bilaterale	/	3 (100)
Salpingo-ooforectomia unilaterale	6 (30.0)	14 (70.0)
Salpingectomia unilaterale	1 (25.0)	3 (75.0)
Ooforectomia unilaterale	/	3 (100)
Altre specifiche escissioni ovariche parziali	2 (66.7)	1 (33.3)
Escissione di lesioni ovariche	5 (38.5)	8 (61.5)
Esame endoscopico e diagnostico dell'ovaio e biopsia delle lesioni	1 (50.0)	1 (50.0)
Esame del tratto genitale mediante l'utilizzo di anestesia	2 (66.7)	1 (33.3)



**Figura 5:** Fattori associati a complicanze postoperatorie polmonari dopo chirurgia elettiva oncologica, Sono stati inclusi dati da 8,971 pazienti con dati completi. ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, indice di massa corporea; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; OR odds ratio; RCRI, Revised Cardiac Risk Index.

Mortalità postoperatoria: Il tasso complessivo di mortalità postoperatoria è stato del 1,5% (134 di 9,115). La mortalità è stata maggiore in quei pazienti con complicazioni polmonari (OR, 25,64; 95% IC, da 17.63 a 36.67) e in pazienti con infezioni da SARS-CoV-2 (OR, 29.34; 95% IC, da 20.13 a 43.04). Nei pazienti operati in percorsi COVID-19-free il tasso è stato minore (OR, 0.45; 95% IC, da 0.25 a 0.78). Delle morti avvenute nell'arco di 30 giorni dall'operazione, 49.3% (66 di 134) sono state associate a complicazioni polmonari, e il 44.0% (59 di 134) è stato associato ad infezioni da SARS-CoV-2 (figura 5). La mortalità è stata maggiore in pazienti con SARS-CoV-2 (30.8%; 40 di 130) che in pazienti senza complicazioni polmonari (10%; 26 di 244).

## DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato come i tassi di complicazioni polmonari per pazienti trattati in percorsi puliti da COVID-19 siano stati minori durante la pandemia da SARS-CoV-2. Nonostante una tendenza ad eseguire interventi a basso rischio in questi percorsi, gli effetti persistevano dopo l'aggiustamento del rischio, le analisi di sensibilità, e il confronto con il punteggio di propensione. I vantaggi dei percorsi liberi da COVID-19 si sono visti anche in pazienti negativi per i test preoperatori per il SARS-CoV-2. I pazienti più anziani, quelli di sesso maschile, o con comorbidità cardiorespiratorie sono tra quelli più esposti al maggior rischio di risultati avversi. La mortalità è stata conseguente primariamente a complicanze polmonari, ed è stata bassa in pazienti trattati in percorsi COVID-19-free mentre, al contrario, è stata alta nelle infezioni postoperatorie di SARS-CoV-2. Complessivamente, questi dati supportano l'idea di una riprogettazione internazionale dei servizi chirurgici, basata sulle risorse locali disponibili, per fornire vie pulite da COVID-19 nella chirurgia d'elezione del cancro. Mentre l'effetto più evidente è stato registrato nelle aree più colpite dalla pandemia di SARS-CoV-2, ci sono stati anche risultati importanti in aree a bassa incidenza. L'impostazione di percorsi liberi da COVID-19 sarebbe verosimilmente giustificata anche durante le fasi finali del lockdown attuale in preparazione alle ondate future. È possibile che le differenze nel tasso di trasmissione del SARS-CoV-2 siano responsabili delle differenze nelle complicanze polmonari tra gli ospedali con percorsi puliti e quelli con vie non definite. Innanzitutto, il tasso di infezioni postoperatorie da COVID-19 è decisamente più basso nelle strutture con percorsi COVID-free. In secondo luogo, le infezioni da SARS-CoV-2 sono state associate a un tasso molto alto nelle complicanze polmonari. Terzo, il beneficio di percorsi chirurgici COVID-19-free è stato maggiore nelle aree dove questa pandemia ha colpito in maniera più acuta. Infine, la dimensione dell'effetto aumenta in proporzione al numero di componenti COVID-19-free del percorso chirurgico. Il tasso complessivo dei test preoperatori è stato basso (27.0%) e questo test non è stato associato con un tasso di complicazioni polmonari più basso nel modello principale. Inoltre, in un'analisi di

sensibilità per i pazienti con tamponi preoperatori negativi, il beneficio di percorsi puliti è persistito. Sebbene abbiamo definito percorsi chirurgici liberi da COVID-19 nei protocolli, l'esatta natura è variata nel corso di questo studio. Per esempio, non abbiamo incluso le aree di ricovero elettive e di emergenza o la sala di risveglio peri-operatoria nella definizione dello stato del centro ospedaliero. I pazienti con comorbidità e che sono anziani dovranno comunque sottoporsi a intervento chirurgico nei principali ospedali per acuti a causa della maggior disponibilità di risorse (per esempio, terapia intensiva, interventi di radiologia, operazioni che coinvolgono più ambiti specialistici), e questi ospedali probabilmente dovranno continuare ad accettare pazienti con COVID-19. Date queste premesse i percorsi liberi da COVID-19 dovrebbero essere ampiamente garantiti date queste premesse. Sono necessarie quindi valutazioni dettagliate su ulteriori metodi per ridurre l'esposizione al SARS-CoV-2 all'interno degli ospedali, come ad esempio, test preoperatori sistematici, dispositivi di protezione per il personale, profilassi farmacologica, test effettuati sullo staff e isolamento preoperatorio. Il tasso complessivo di mortalità per complicanze polmonari (17.2%) è più alto di quanto ci si aspetterebbe se comparato con i tassi pre-pandemia<sup>115-120,121</sup>. I dati derivanti dai pazienti sottoposti a chirurgia d'elezione o di emergenza hanno dimostrato un'alta mortalità associata all'infezione preoperatoria da SARS-CoV-2, che è una parte consistente dei nostri campioni<sup>98</sup>. Questa informazione dovrebbe essere usata costantemente come una parte del consenso informato nella chirurgia d'elezione. Ci sono state limitazioni in questo studio. Primo, il rischio di selezione di bias nei percorsi chirurgici COVID-19-free è stato preso in considerazione e calcolato mediante l'aggiustamento del rischio e analisi di sensibilità pianificate. Nonostante ciò, i percorsi puliti da COVID-19 avrebbero potuto essere meglio finanziati, e ci potrebbero essere dei bias residui. Ad ogni modo, il fatto di stabilire o meno aree COVID-free non sembra essere determinato solo dalle risorse disponibili; i pazienti sono stati operati in questi percorsi in 27 dei 37 paesi, a cui hanno partecipato cinque o più centri. In secondo luogo, abbiamo incluso tamponi, TC, e diagnosi cliniche di COVID-19 nella definizione di infezione postoperatoria da SARS-CoV-2 per riportare l'accesso variabile al test durante le prime fasi della pandemia<sup>122,123</sup>. Comunque, solo il



14.4% dei pazienti affetti è stata sottoposta a TC o ad una diagnosi clinica, ciò dunque minimizza il rischio di diagnosi sbagliata. Terzo, ai pazienti con tumori borderline per quanto riguarda l'operabilità e con un elevato rischio, potrebbe non essere neanche stato proposto di farsi operare durante la pandemia, quindi i potenziali benefit derivanti da percorsi chirurgici COVID-19-free potrebbero essere più elevati per i pazienti che rientrano in questa descrizione. Quarto ed ultimo punto, esiste la possibilità di un accertamento incompleto dei casi, anche se abbiamo implementato una serie di strategie per minimizzare questa evenienza. I percorsi chirurgici liberi da COVID-19 e gli ospedali completamente dedicati alla chirurgia d'elezione potrebbero comportare conseguenze non volute che includono la ridotta capacità delle strutture nel gestire le altre patologie. Queste conseguenze dovranno essere monitorate a livello mondiale. Per quanto riguarda infine gli interventi chirurgici in ginecologia, abbiamo notato come le complicanze postoperatorie negli interventi chirurgici relativi a tumori ginecologici, si riscontrino in una percentuale inferiore alla media rispetto alla totalità delle tipologie di neoplasie come descritto dalla tabella 6 e nel grafico. Bisogna anche considerare la tipologia di intervento svolto e quanto quest'ultimo sia in grado di diffondere particelle virali in numero tale da poter infettare il personale sanitario e gli ospiti delle strutture sanitari con cui il paziente operato entra in contatto.

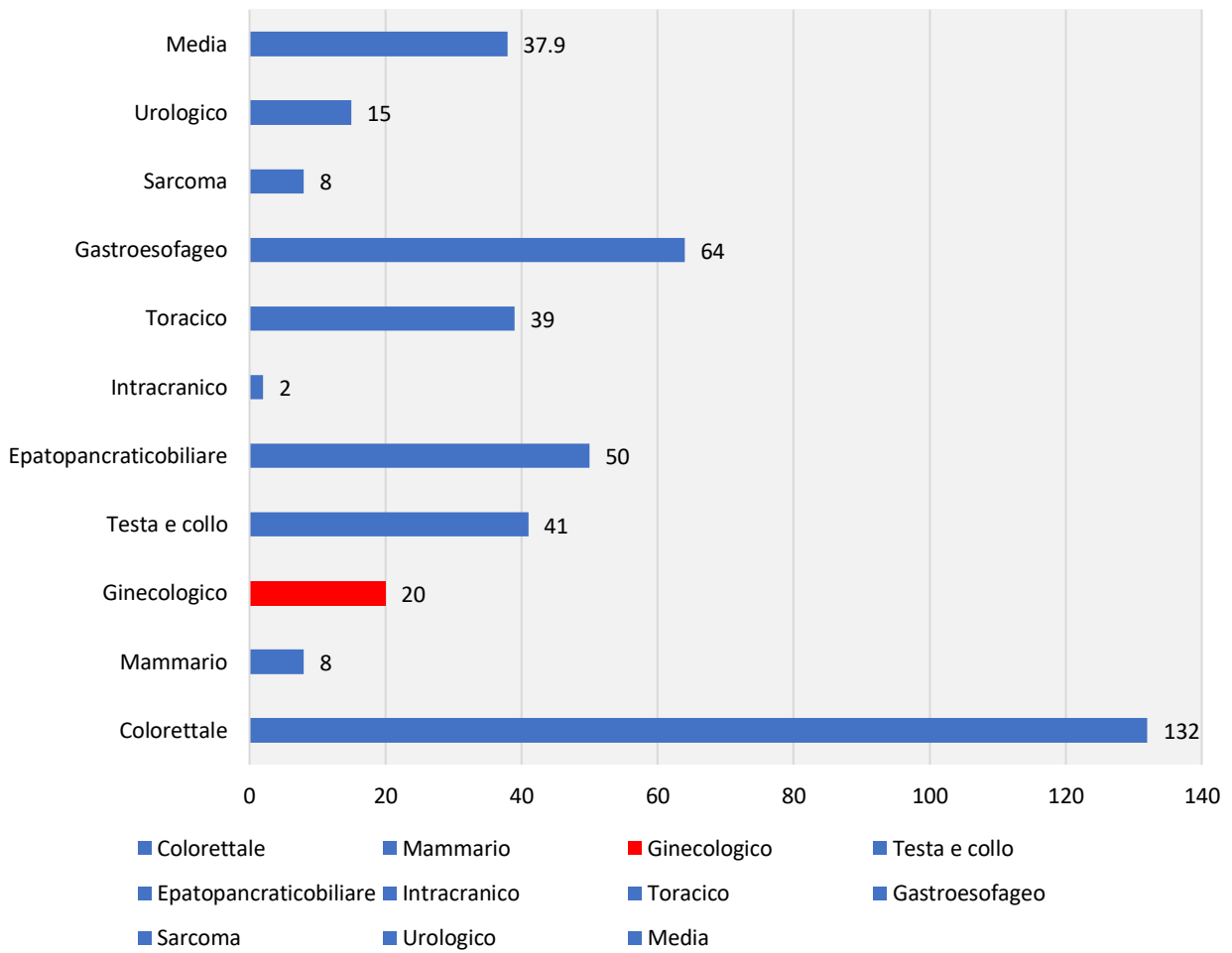
Ritornando quindi all'ambito ginecologico va ricordato come gli approcci minimamente invasivi abbrevino il periodo di ricovero. Devono essere prese in considerazione tutte le precauzioni, dall'equipaggiamento protettivo alle raccomandazioni su qualsiasi tipo di intervento chirurgico che può presentare un rischio di aerosolizzazione. I dati basati sull'evidenza e le opinioni di esperti che si rinnovano ogni giorno sulla questione affronteranno i pro e i contro del modo di operare durante il COVID-19 nel prossimo periodo.

**Tabella 6:** Analisi di sensibilità dei fattori associate a complicazioni postoperatorie polmonari

Tipo di cancro	Pazienti senza complicazioni polmonari Tot = 8500	Pazienti con complicazioni polmonari Tot = 379
Colorettale	2114 (94.1)	132 (5.9)
Mammario	2053 (99.6)	8 (1.4)
Ginecologico	1054 (98.1)	20 (1.9)
Testa e collo	1080 (96.3)	41 (3.7)
Epatopancreaticobiliare	579 (92.1)	50 (7.9)
Intracranico	151 (98.7)	2 (1.3)
Toracico	487 (92.6)	39 (7.4)
Gastroesofageo	317 (83.2)	64 (16.8)
Sarcoma	250 (96.9)	8 (3.1)
Urologico	415 (96.5)	15 (3.5)

**Grafico 2:** Confronto tra pazienti che hanno avuto conseguenze polmonari postoperatorie in base ai diversi tipi di cancro

### Numero di casi di complicazioni polmonari postoperatorie



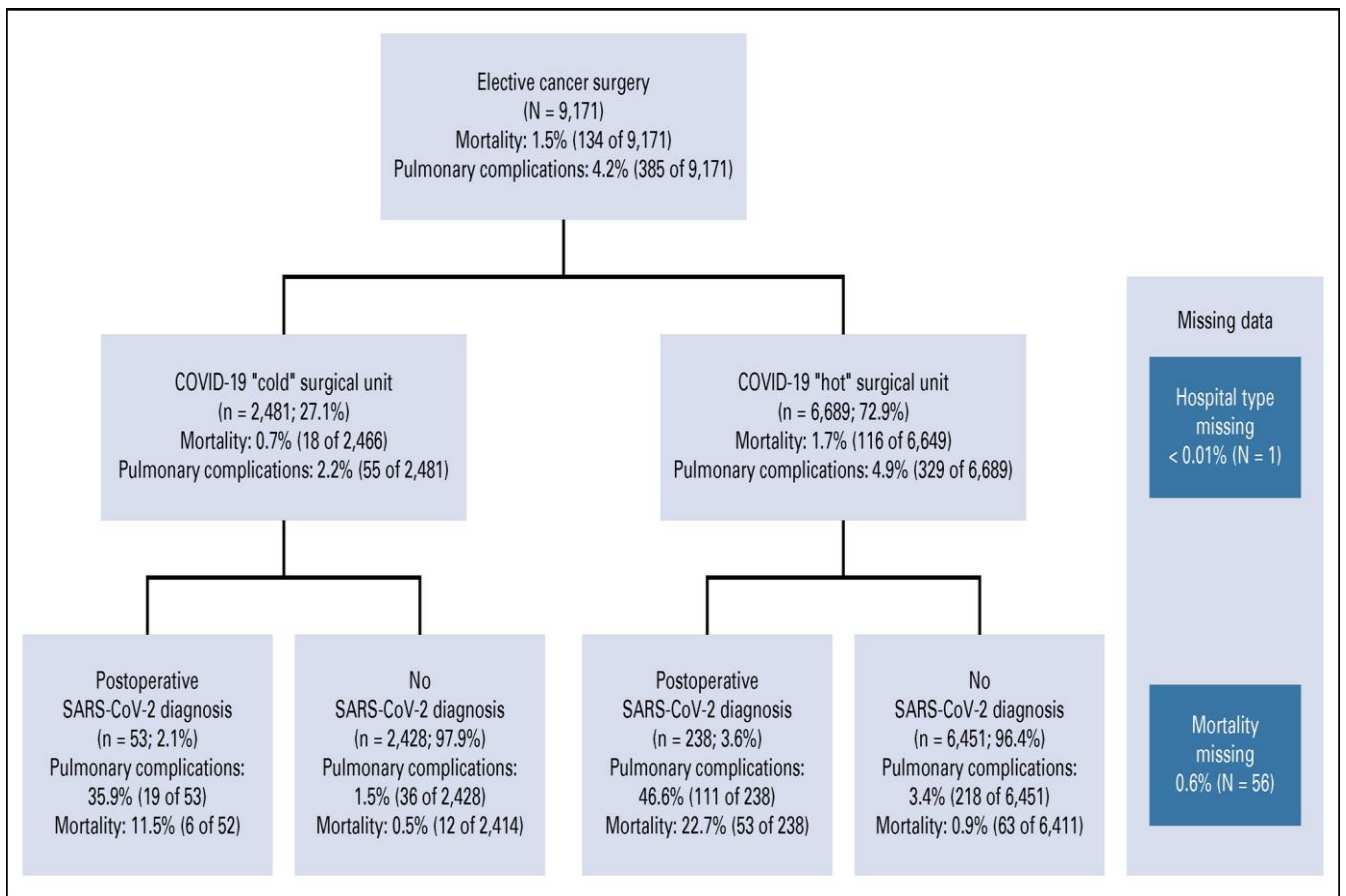
**Tabella 7:** Confronto tra pazienti che hanno o non hanno avuto complicanze polmonari postoperatorie.

<b>Caratteristiche</b>	<b>No complicazioni polmonari</b> (N°, %)	<b>Complicazioni polmonari</b> (N°, %)	<b>P</b>
<b>Tipo di cancro</b>			
Colorettale	2,176 (24.8)	134 (34.8)	<.001
Mammario	2,132 (24.3)	9 (2.3)	
Ginecologico	1,082 (12.3)	20 (5.2)	
Testa Collo	1,096 (12.5)	41 (10.6)	
Epatopancreaticobiliare	626 (7.1)	50 (13.0)	
Intracranico	162 (1.8)	2 (0.5)	
Toracico	516 (5.9)	41 (10.6)	
Gastroesofageo	322 (3.7)	65 (16.9)	
Sarcoma	253 (2.9)	8 (2.1)	
Urologico	421 (4.8)	15 (3.9)	
<b>Stadio della patologia</b>			
Iniziale	6,308 (71.8)	222 (57.7)	<.001
Avanzato	2,472 (28.2)	163 (42.3)	
Mancante	6	0	
<b>Tipologia di ingresso</b>			
Custodia giornaliera	729 (8.4)	1 (0.3)	<.001
In reparto	7,994 (91.6)	383 (99.7)	
Mancante	6	0	
<b>Anestesia</b>			
Locale/regionale	458 (5.2)	29 (7.5)	.061
Generale	8,328 (94.8)	356 (92.5)	
<b>Grado dell'operazione</b>			
Minore	2,062 (23.6)	27 (7.0)	<.001
Maggiore	6,689 (76.4)	356 (93.0)	
Mancante	35	2	
<b>Tipologia ospedaliera</b>			
Percorsi chirurgici COVID-19-free	2,426 (27.6)	55 (14.3)	<.001

Percorsi non definiti	6,360 (72.4)	329 (85.7)	
Mancante	0	1	
<b>Rischio comunitario di SARS-CoV-2</b>			
Basso	7,694 (87.6)	334 (86.8)	.692
Alto	1,092 (12.4)	51 (13.2)	

**Tabella 8:** Risultati clinici dei pazienti sottoposti a chirurgia in strutture in cui sono stati adottati percorsi chirurgici puliti da COVID-19, confrontati con i risultati di coloro i quali sono stati operati con percorsi non definiti, suddivisi in base all'alta o bassa incidenza nella comunità di SARS-CoV-2.

Aree di incidenza comunitaria del <b>SARS-CoV-2</b>	Percorsi chirurgici COVID-19-free		Percorsi chirurgici indefiniti	
	% (95% IC)	N° sul totale	% (95% IC)	N° su totale
<b>Bassa</b>				
Complicanze polmonari	2.2 (1.6 di 3.0)	43 su 1,984	4.8 (4.2 di 5.3)	290 su 6,079
Infezione da SARS-Cov-2	1.6 (1.1 di 2.3)	32 su 1,984	3.1 (2.7 di 3.6)	188 su 6,079
Mortalità in 30 giorni	0.7 (0.4 di 1.2)	14 su 1,939	1.7 (1.4 di 2.1)	103 su 6,041
Mortalità in 30 giorni e infezione da SARS-CoV-2	0.01 (0.001 di 0.04)	2 su 1939	0.7 (0.5 di 1.0)	44 su 6,041
<b>Alta</b>				
Complicanze polmonari	2.3 (1.2 di 3.9)	12 di 533	6.4 (4.6 di 8.6)	39 su 610
Infezioni da SARS-CoV-2	3.9 (2.5 di 6.0)	21 su 533	8.2 (6.1 di 10.7)	50 su 610
Mortalità in 30 giorni	0.9 (0.3 di 2.2)	5 su 527	2.1 (1.1 di 3.6)	13 su 608
Mortalità in 30 giorni e infezione da SARS-CoV-2	0.8 (0.2 di 1.9)	4 su 527	1.4 (0.7 di 2,8)	9 di 608



**Figura 6:** Tasso di complicazioni polmonari, sindrome polmonare acuta e severa (SARS-CoV-2) e morti in strutture con percorsi chirurgici puliti da coronavirus in rapporto le strutture senza un percorso chirurgico segregato. Sono state prese in considerazione come complicanze polmonari la polmonite, la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e/o la ventilazione meccanica postoperatoria inaspettata.



## BIBLIOGRAFIA

1. Giuseppe Pascarella, Alessandro Strumia, Chiara Piliago, Federica Bruno, Romualdo Del Buono, Fabio Costa, Simone Scarlata, Felice Eugenio Agrò. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020 Aug;288(2):192-206
2. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet* 2020; 395: 1225–8.
3. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929–36.
4. Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Eurosurveillance* 2020; 25: 2000094.
5. Liu J, Zheng X, Tong Q et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92: 491–4.
6. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ* 2020; 368: m1036.
7. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 44–8.
8. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infection* 2020.
9. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)* 2020; 20: 124–7.
10. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9: 29.
11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Int Med* 2020; 172: 577.
12. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104: 246–51.
13. Lan L, Xu D, Ye G et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 1502.



14. Prevention CfDCa. Discontinuation of Home Isolation for Persons with COVID-19 (Interim Guidance). Atlanta, Georgia: Center for Disease Control and Prevention, 2020.
15. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. medRxiv 2020.
16. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Chem Lab Med 2020.
17. Peng PWH, Ho P-L, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anesthetists should know. Br J Anaesth; 124: 497–501.
18. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020.
19. D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-term Care: The ABCDs of COVID-19. J Am Geriatr Soc 2020.
20. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. Can J Anaesth 2020; 67: 568–76.
21. Zhou G, Chi C. A model simulation study on effects of intervention measures in Wuhan COVID-19 epidemic. Medrxiv 2020.
22. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): What we know? J Med Virol 2020.
23. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. International journal of infectious diseases. IJID 2020; 94: 91–5.
24. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China.
25. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet 2020; 395: 507–13.
26. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Resp Med 2020; 8: 475–81.
27. Li LQ, Huang T, Wang YQ et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. J Med Virol 2020; 92: 577–83.

28. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020; 87: 281–6.
29. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92: 552–5.
30. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2020; 12: 14.
31. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol* 2020. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–42.
32. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–42.
33. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 420–2.
34. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intens Care Med* 2020; 46: 579–82.
35. Bouadma L, Lescure F-X, Lucet J-C, Yazdanpanah Y, Timsit J-F. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intens Care Med* 2020; 46: 579–82.
36. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
37. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
38. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020.
39. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim Guid. Geneva, Switzerland: World Health Organization site, 2020.
40. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177–9.

41. Zhang W, Du R-H, Li B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect* 2020; 9: 386–9.
42. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395: 497–506.
43. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488.
44. Yong Zhang CC, Zhu Shuangli, Shu Chang et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly* 2020; 2: 123–4.
45. Memish ZA, Assiri AM, Al-Tawfiq JA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) viral shedding in the respiratory tract: an observational analysis with infection control implications. *Int J Infect Dis* 2014; 29: 307–8.
46. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 101623.
47. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015; 386: 995–1007.
48. Chan KH, Poon LLLM, Cheng VCC et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 294–9.
49. Cheng PK, Wong DA, Tong LK et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1699–700.
50. Hung IF, Cheng VC, Wu AK et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1550–7.
51. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767–72.
52. Liu W, Tang F, Fontanet A et al. Long-term SARS coronavirus excretion from patient cohort. *China. Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1841–3.
53. Corman VM, Albarak AM, Omrani AS et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 477–83.
54. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 200642.

55. Zhuang GH, Shen MW, Zeng LX et al. Potential false-positive rate among the 'asymptomatic infected individuals' in close contacts of COVID-19 patients. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 485–8.
56. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020.
57. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2352–71.
58. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiology* 2020; 200527.
59. Bernheim A, Mei X, Huang M et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 200463.
60. Yi Huang S, Liu Y, Zhang Y, Chuyun Zheng Y, Zheng CZ, Min W, Ming Y, Mingjun H. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Research square*.
61. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad Ali. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol* 2019; 2020: 1–7.
62. Shi H, Han X, Jiang N et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 425–34.
63. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 1–9.
64. Pang J, Wang MX, Ang IYH et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): A systematic review. *J Clin Med* 2020; 9: 623.
65. Shanmugaraj B, Malla A, Phoolcharoen W. Emergence of novel coronavirus 2019-nCoV: Need for rapid vaccine and biologics development. *Pathogens* 2020; 9: 148.
66. Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet* 2020; 395: 912–20.
67. Parmet WE, Sinha MS. Covid-19 — The law and limits of quarantine. *N Engl J Med* 2020; 382: e28.

68. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* 2020; 9: 186
69. Yang Y, Peng F, Wang Ret al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2003; 2020: 102434.
70. Zhang T, He Y, Xu W, Ma A, Yang Y, Xu K-F. Clinical trials for the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rapid response to urgent need. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 774–6.
71. Şadıman KA, Ömer Lütfi T, Yaprak EÜ Gynecological laparoscopic surgery in the shade of COVID-19 pandemic
72. Brown J Surgical decision making in the era of COVID-19: a new set of rules. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020; 27:785.
73. Aarts JW Nieboer TE Johnson N Surgical approach to hysterectomy for benign gynecological disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. u2ce6;10
74. AAGL Joint Society Statement on Elective Surgery during COVID-19 Pandemic [online]. Published 16 March 2020. Website u2ce7
75. RCOG – BSGE Statement on gynaecological laparoscopic procedures. Published 26 March. 2020;19
76. ESGE recommendations on gynaecological endoscopic surgery during Covid-19 outbreak [online] Website u2ce2 [accessed 19 April. 2020.
77. Morris SN Fader AN Milad MP Dionisi HJ Understanding the “scope” of the problem: why laparoscopy is considered safe during the COVID-19 pandemic. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2020 April. 2020;2: S1553–S1553.
78. Liu G Perspectives on Surgery in the time of COVID-19: Safety First. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2020 April. u2ce1;3: u2cdf–u2cdf.
79. Zheng MH Boni L Fingerhut A. *Annals of Surgery* 2020 March. 26
80. Tan Z Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2020 March. u2cd8;11
81. Covid 19 pandemic and gynaecological laparoscopic surgery: knowns and unknowns. *Facts, Views & Vision in Obgyn*. u2cda;12: u2cd5–u2cd5.
82. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19) [online] [accessed 19 April 19. 2020. pp. use–use.

83. Personal protective equipment during the COVID-19 pandemic - a narrative review. *u2cd4* 2020 April. 4
84. Prachand VN Posner MC Matthews JB Hussain M. What is the appropriate use of laparoscopy over open procedures in the current COVID-19 climate? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020 April. 13
85. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine* 2020 April. 15
86. Surgical smoke and infection control. *Journal of Hospital Infection*. *u2cd2*;62: *u2ccd*–*u2ccd*.
87. Kwak HD Kim SH Seo YS Song KJ Detecting hepatitis B virus in surgical smoke emitted during laparoscopic surgery. *Occupational and Environmental Medicine*. 2016; 73:857.
88. Eubanks S Newman L Lucas G Reduction of HIV transmission during laparoscopic procedures. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*. 1993; 3:2.
89. Yan Y coronaviruses and blood safety. *Coronavirus disease*. *u2ccc*;21: S0887–S0887.
90. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *Journal of Medical Virology* 2020 March. *u2cca*;3: *u2ccb*–*u2ccb*.
91. SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis [online] [cited 29 March. 2020].
92. AAGL Joint Statement on Minimally Invasive Gynecologic Surgery During the COVID-19 Pandemic [online]. Issued 27 March 2020. Website *u2cde* [accessed 19 April. 2020].
93. Resources for smoke gas evacuation during open, laparoscopic, endoscopic procedures [online] Released 29 March 2020. Website *u2cc9*[accessed 20 April. 2020].
94. COVID Surg Collaborative: Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: Global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *Br J Surg* 10.1002/bjs.11746 [epub ahead of print on May 12, 2020]
95. Dai M, Liu D, Liu M, et al: Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: A multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 10: 783-791, 2020
96. Liang W, Guan W, Chen R, et al: Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 21:335-337, 2020
97. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al: Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov* 10:935-941, 2020

98. COVIDSurg Collaborative: Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: An international cohort study, in print. *Lancet* 396:27-38, 2020
99. Royal College of Surgeons of England: Guidance for surgeons working during the COVID-19 pandemic, 2020. <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/jointguidance-for-surgeons-v1>
- 100.COVIDSurg Collaborative: Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg* 10.1002/bjs.11646 [epub ahead of print on April 15, 2020]
- 101.Saini KS, de Las Heras B, de Castro J, et al: Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. *Lancet Haematol* 7: e432-e435, 2020
- 102.NHS England and NHS Improvement: Advice to trusts on maintaining cancer treatment during the COVID-19 response, 2020 <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/advice-to-trusts-on-maintaining-cancer-treatment-during-the-covid-19-response>
- 103.Sud A, Jones M, Broggio J, et al: Quantifying and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on outcomes in colorectal cancer, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.28.20083170v1>
- 104.British Association for Cancer Surgery: BASO guidance - strategy for cancer surgery sustainability and recovery in the COVID 19 pandemic, 2020. [https://baso.org.uk/media/99217/baso\\_guidance\\_for\\_cancer\\_surgery\\_9th\\_april\\_2020\\_v7.pdf](https://baso.org.uk/media/99217/baso_guidance_for_cancer_surgery_9th_april_2020_v7.pdf)
- 105.Sullivan R, Alatise OI, Anderson BO, et al: Global cancer surgery: Delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol* 16:1193-1224, 2015
- 106.Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, et al: Centralisation of services for gynaecological cancers - a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 126:286-290, 2012
- 107.Faluyi OO, Connor JL, Chatterjee M, et al: Advanced pancreatic adenocarcinoma outcomes with transition from devolved to centralized care in a regional cancer center. *Br J Cancer* 116:424-431, 2017
- 108.Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al: Research Electronic Data Capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 42:377-381, 2009
- 109.National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death: The NCEPOD Classification of Intervention, 2004. <https://www.ncepod.org.uk/classification.html>
- 110.Bupa: Schedule of procedures, 2020. <https://codes.bupa.co.uk/home>
- 111.CCSD Schedule: The Clinical Coding & Schedule Development Group, 2020. <https://www.ccsd.org.uk/ccsdschedule>

112. Pearse RM, Abbott TE, Haslop R, et al: The Prevention of Respiratory Insufficiency after Surgical Management (PRISM) trial. Report of the protocol for a pragmatic randomized controlled trial of CPAP to prevent respiratory complications and improve survival following major abdominal surgery. *Minerva Anestesiol* 83:175-182, 2017
- 113.WHO: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, 2020. <https://covid19.who.int>
- 114.European Centre for Disease Prevention and Control: Daily situation update worldwide, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- 115.Centers for Disease Control and Prevention: CDC COVID Data Tracker, 2020. <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html>
- 116.European Centre for Disease Prevention and Control: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf> 12 © 2020 by American Society of Clinical Oncology Glasbey and Bhangu Downloaded from [ascopubs.org](http://ascopubs.org) by 93.38.65.10 on November 2, 2020 from 093.038.065.010 Copyright © 2020 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
- 117.GlobalSurg Collaborative: Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: A prospective, international, multicenter cohort study. *Lancet Infect Dis* 18:516-525, 2018
- 118.Gharaibeh A, Koppikar S, Bonilla-Escobar FJ: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) in the International Journal of Medical Students. *Int J Med Stud* 2:36-37, 2014
- 119.Lang TA, Altman DG: Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: The “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. *Int J Nurs Stud* 52:5-9, 2015
- 120.Wickham H: The split-apply-combine strategy for data analysis. *J Stat Softw* 40:1-29, 2011
121. Biccard BM, Madiba TE, Kluyts HL, et al: Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: A 7-day prospective observational cohort study. *Lancet* 391:1589-1598, 2018
122. Kavanagh MM, Erondy NA, Tomori O, et al: Access to lifesaving medical resources for African countries: COVID-19 testing and response, ethics, and politics. *Lancet* 395:1735-1738, 2020
123. Fernandez-Bustamante A, Frenzl G, Sprung J, et al: Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: A



multicenter study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg*  
152:157-166, 2017

## Ringraziamenti

*Ringrazio il mio relatore Simone Ferrero per la diponibilità e la cortesia che mi ha dimostrato nell' accettare di fare con me questo percorso, ringrazio anche il mio correlatore Fabio Barra per la pazienza che ha avuto nel sopportarmi e supportarmi nella stesura di questa tesi e per la gentilezza che ha dimostrato.*

*Per quanto strano possa sembrare mi sento di dover ringraziare due famiglie, la prima è quella dove sono nato, per aver saputo dosare nella giusta misura amore e fermezza carburanti necessari per poter avanzare nel mio percorso di studi delle quali non avrei potuto mai fare altrimenti. Grazie pa', so che se ho ottenuto qualcosa in questa vita la devo al tuo coraggio e ad ogni tua fatica. Grazie ma', che mi hai sempre protetto non importa quanto assurda o nera potesse sembrare la situazione. Eli, devo ringraziarti per il fatto di riuscire con poche parole a farmi tornare a vedere il mondo dalla giusta prospettiva, ovunque sarai sarò anche io e so che vale lo stesso per te. Grazie anche a te zio, ho cercato di seguire il consiglio che mi davi prima di ogni esame di affrontarlo con il pessimismo dell'intelligenza e l'ottimismo della volontà. Spero di avervi resi orgogliosi di me e spero di riuscire a continuare a farlo.*

*La seconda famiglia che è obbligatorio che ringrazi è quella dei miei amici. Sinceramente non so se sarei riuscito a farcela in questi anni senza di voi. Non credo siate consapevoli fino in fondo di come una serata al Coffe o al Mama a bere una birra con voi, a ridere, a scherzare, a far due chiacchiere e a giocare potessero ritemprarmi e rinvigorirmi, non importa quanto dura potesse essere stata la giornata o quanto lo sarebbe potuta essere quella successiva.*

*Voglio ringraziare la mia ragazza Claudia. Quando scherziamo dico che sono il Sole, ma più spesso di quello che mi piaccia ammettere anche il Sole ha bisogno di qualcuno che lo rimetta sulla giusta rotta, di una guida e a me fortunatamente è capitata la più dolce tenera affettuosa e brava di tutte.*

*Stona un po' con quello che dovrebbero essere i ringraziamenti probabilmente, ma voglio dire un'ultima cosa. Al di là di tutte le nozioni, di tutta la cultura che un percorso di Medicina e Chirurgia possano insegnare, sono convinto che questi anni mi saranno utili nella vita anche in un altro modo, in questo periodo ho imparato a conoscermi, ho sondato quelli che penso siano quasi tutti i miei lati, amandoli e odiandoli quasi ogni volta, ma riuscendo finalmente ad essere consapevole che esistono. Non sarò così poco modesto da dire che questo mi ha reso una persona migliore, ma sono sicuro che mi abbia fatto crescere... sì, in definitiva, faticosamente e dolorosamente sono cresciuto ed è per questo che gli ultimi ringraziamenti li voglio dedicare a me.*

E.M.M.