

Università degli Studi di Napoli “Federico II”
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE TRASLAZIONALI



**Dottorato di Ricerca in Riproduzione, Sviluppo e
Accrescimento dell'uomo**

XXVI Ciclo

Coordinatore Prof. Claudio Pignata

Tesi di Dottorato

New Trends in Chirurgia Ginecologica Endoscopica

Tutor

Prof. Antonio Mollo

Candidato

Dott. Marcello Granata

Anno Accademico 2013/2014

INDICE

Introduzione	Pag 3
---------------------	-------

Capitolo 1 : Trattamento fertility sparing nel carcinoma endometriale intraghiandolare

Introduzione:	
Carcinoma Endometriale	Pag 6
Trattamento conservativo del carcinoma endometriale intraghiandolare	Pag 28
Materiali e Metodi	Pag 32
Risultati	Pag 35
Discussione	Pag 41
Bibliografia	Pag 44

Capitolo 2 : Chirurgia laparoscopica per endometriosi intestinale: outcome clinico e chirurgico

Introduzione	Pag 54
Materiali e Metodi	Pag 56
Risultati	Pag 59
Discussione	Pag 62
Bibliografia	Pag 72

Capitolo 3: Isterectomia radicale classe C1 in pazienti affette da carcinoma della cervice localmente avanzato: confronto tra laparotomia, laparoscopia e chirurgia robotica.

Introduzione - Carcinoma della cervice uterina	Pag 76
Prevenzione e diagnosi precoce	Pag 85
Stadiazione e prognosi	Pag 89
Strategie terapeutiche	Pag 94
Materiali e metodi	Pag 107
Risultati	Pag 112
Discussione	Pag 119
Bibliografia	Pag 122

Endometrial polyps in infertile patients: do high concentrations of interferon-gamma play a role? A Mollo, A Stile, C Alviggi, M Granata, G De Placido, A Perrella, Anna d'Antonio, Ettore Cicinelli . 2011 Fertility and sterility 96 (5), 1209-1212

Pelvic splenosis in an infertile patient A Mollo, M Granata, G De Placido 2012 International Journal of Gynecology & Obstetrics 116 (3), 267

Performances operative, sicurezza e follow up a breve termine di un dispositivo tension-free retropubico (TVT-Exact) per il trattamento chirurgico dell' incontinenza urinaria da sforzo. P. Granata, G.A. Tommaselli, C.Formisano, M.Granata, A.Fabozzi, C.Nappi. Urogynaecologia Int Journal Appl. Vol 25 n 2 May/Aug 2011

Fertility sparing nella patologia neoplastica dell'endometrio. Mollo A, Lannino GR, Morra C, Cioffi F, Improda FP, Granata M, De Placido G. 2012 L'endoscopia ginecologica del terzo millennio

Laparoscopic surgery for colorectal endometriosis: clinical and fertility outcome (submitted)

Introduzione

Nel corso degli ultimi 20 anni l'endoscopia ha rivoluzionato il mondo della chirurgia cambiando radicalmente la modalità di approccio diagnostico/operativa alle patologie e apportando notevoli vantaggi in termini di riduzione del trauma, conservazione delle difese immunitarie, ridotti tempi di degenza ospedaliera, rapida ripresa lavorativa e risultati estetici.

Il notevole sviluppo tecnologico ha portato un evidente miglioramento della strumentazione in termini di prestazioni ed affidabilità. Grazie all'introduzione ad esempio di ottiche sempre più piccole ed efficienti e telecamere ad alta definizione, la qualità della visione è notevolmente aumentata permettendo al chirurgo di osservare il campo operatorio in maniera molto più dettagliata. Allo stesso tempo con il perfezionamento degli strumenti elettrochirurgici e lo sviluppo dei recenti strumenti di taglio e coagulo si sono ottenuti enormi progressi in termini di tempi operatori e sicurezza.

Tutto ciò ha portato ad un notevole aumento delle indicazioni e, insieme all'aumentare dell'esperienza degli operatori, al trattamento di patologie sempre più complesse.

Ad oggi ad esempio in ginecologia l'80% degli interventi chirurgici, inclusi interventi per patologie oncologiche o per l'endometriosi profonda infiltrante possono essere eseguiti in laparoscopia, con

innegabili vantaggi sia per il paziente che per le strutture sanitarie.

La più recente evoluzione della laparoscopia è rappresentata dalla chirurgia robotica.

Tutti gli interventi che possono essere eseguiti con la tecnica laparoscopica possono essere eseguiti con l'ausilio del robot che, oltre ai vantaggi della chirurgia mini-invasiva, aggiunge una strumentazione che cerca di superare i limiti degli strumenti offerti dalla chirurgia laparoscopica introducendo ad esempio la visione tridimensionale del campo operatorio ed una maggiore precisione e duttilità degli strumenti.

Tra le tecniche endoscopiche in campo ginecologico particolare rilievo assume l'isteroscopia, una tecnica che permette di "vedere" all'interno della cavità uterina, attraverso uno strumento sottile (isteroscopio) collegato ad una telecamera. Attraverso l'utilizzo di strumenti adeguati essa consente di diagnosticare e curare la maggior parte delle patologie intra-uterine sia in ambito ambulatoriale che in sala operatoria.

Di seguito è riportata l'attività di ricerca del mio triennio di Dottorato che si è focalizzata su alcune tematiche attuali in ginecologia endoscopica avanzata.

CAPITOLO PRIMO

Trattamento fertility sparing nel carcinoma endometriale intraghiandolare

INTRODUZIONE

Il carcinoma dell'endometrio costituisce attualmente la neoplasia emergente nel mondo occidentale, rappresentando l'8-10% di tutte le neoplasie femminili. In particolare, in Italia, l'incidenza del carcinoma endometriale è pari al 5-6% dei tumori femminili, con circa 4000 nuovi casi annui.

L'età media alla diagnosi è di 60 anni con maggior frequenza nelle età comprese tra i 50 e i 70, e la terapia di elezione risulta essere la chirurgia demolitiva, che ovviamente comporta la perdita della capacità riproduttiva.

Tuttavia, in relazione all'aumento dell'età media della prima gravidanza e dell'incidenza della infertilità di coppia, si registra un numero sempre maggiore di casi in donne ancora desiderose di prole.

Questa evenienza ci pone di fronte alla necessità, così come già avviene per altri tumori ginecologici, di ricercare approcci conservativi che permettano la preservazione della fertilità in queste pazienti.

Il trattamento conservativo di tipo medico è basato sulla somministrazione di farmaci antagonisti degli estrogeni o di altri farmaci ad effetto antiproliferativo sull'endometrio. In particolare, il trattamento con progestinici ha mostrato di rallentare la progressione del carcinoma e di provocare la regressione della patologia nella maggior parte delle pazienti.

Nel presente lavoro riportiamo la nostra esperienza preliminare sul trattamento medico conservativo in pazienti nullipare desiderose di preservare la propria capacità riproduttiva affette da carcinoma endometriale

intraghiandolare.

I.1 Carcinoma endometriale: *Epidemiologia*

Oggi, il carcinoma dell'endometrio è per frequenza al settimo posto tra tutte le neoplasie del mondo dopo la mammella, cervice, colon-retto, polmone, stomaco e ovaio (1). Nei paesi occidentali il carcinoma dell'endometrio si riscontra più frequentemente in età post-menopausale (2).

Mentre il tasso di mortalità ha avuto un decremento di circa il 60% a partire dagli anni '50, l'incidenza ha mostrato un marcato incremento all'inizio degli anni '70. A partire dagli anni '80 tale incidenza è rimasta stabile (2) Tale dato può essere messo in relazione all'aumento dell'età media della popolazione dei paesi sviluppati che ha condotto ad un notevole incremento di nuovi casi e di morti per carcinoma dell'endometrio ogni anno. Esiste comunque una notevole differenza in termini di incidenza tra i vari paesi. Un alto tasso si osserva nei paesi ad elevato tenore di vita quali Europa, Regno Unito, USA, Canada, Nuova Zelanda e Australia. Un tasso considerevolmente basso si osserva invece in Africa, Sud America e Asia. C'è inoltre differenza nell'ambito dello stesso gruppo razziale che vive in regioni diverse. Il tasso di incidenza, ad esempio, nelle donne bianche ed in quelle asiatiche che vivono negli USA è molto più alto rispetto alle donne della stessa razza che però vive in altri paesi (2).

Le differenze razziali e geografiche suggeriscono che l'insorgenza del carcinoma dell'endometrio è influenzata dal patrimonio genetico e dai fattori ambientali.

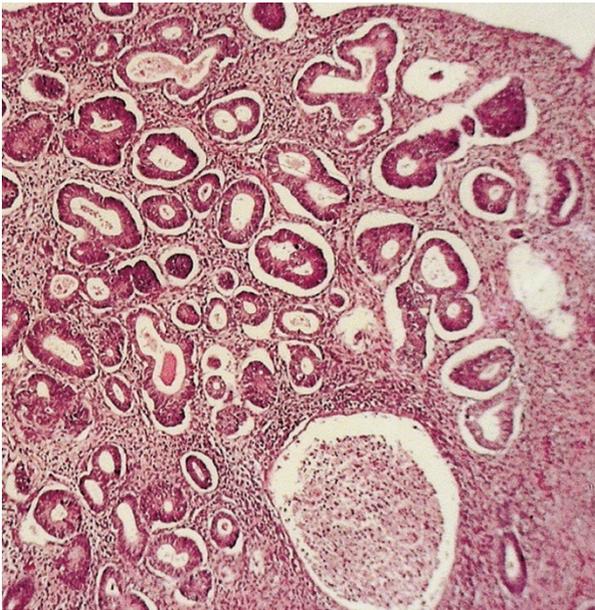
I.2 *Istologia*

Dal punto di vista clinico sono riconosciuti due tipi di carcinoma dell'endometrio: Il tipo I che è estrogeno dipendente ed il tipo II che sarebbe, invece, estrogeno indipendente (3). Il tipo I più frequente in pre- o perimenopausa, è tendenzialmente ad istotipo endometroide ben differenziato e

può essere preceduto od associato ad iperplasia endometriale; solitamente esprime elevate concentrazioni di recettori per estrogeni e progesterone. La prognosi è generalmente favorevole. Il tipo II è più frequente in età avanzata, prevalentemente ad istotipo sieroso o a cellule chiare o adenosquamoso scarsamente differenziato. Questo tipo non è preceduto da un'iperplasia, è caratterizzato da una prognosi peggiore rispetto al tipo I.

Dal punto di vista istopatologico l'adenocarcinoma in situ, che rientra nel sopracitato tipo I, corrisponde con il grado massimo di atipia dell'iperplasia endometriale. Oltre il 43% delle pazienti con atipie citologiche presenta un concomitante adenocarcinoma e, approssimativamente, il 20-25% delle iperplasie atipiche, se non trattate, progrediscono verso il carcinoma. Il rischio aumenta con l'aumentare del grado di atipia (se lieve, moderata o severa), nonché con la durata della malattia. Gradi diversi di atipia possono coesistere nell'ambito di uno stesso epitelio ghiandolare endometriale.

Cullen nel 1900, fu il primo che descrisse l'associazione tra iperplasia endometriale e carcinoma e da allora, numerosi studi hanno confermato questa relazione. Evidenze istopatologiche e molecolari suggeriscono l'esistenza di due diversi tipi di carcinoma dell'endometrio. Un primo tipo, più frequente, generalmente conseguente ad iperplasia endometriale (4,5), interessa donne relativamente più giovani, con le caratteristiche stigmati dell'iperestrogenismo (Tabella 1); nella maggior parte dei casi presenta un istotipo favorevole (adenocarcinoma endometriode) (Tabella2).



Iperplasia endometriale con atipia

Tabella 1: Classificazione dell' iperplasia endometriale

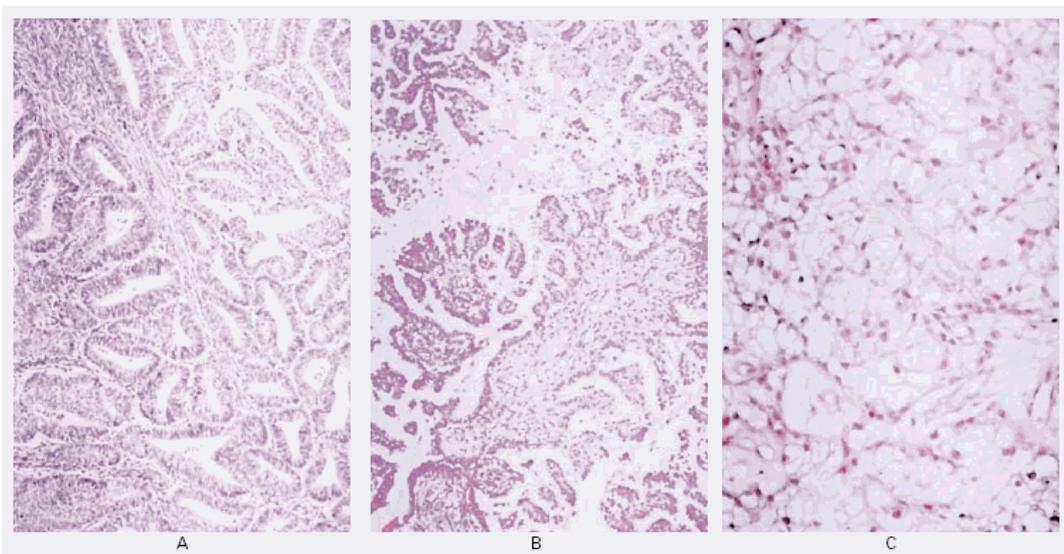
<i>Tipo di iperplasia</i>	<i>Progressione al carcinoma (%)</i>
Semplice (cistica senza atipie)	1
Complessa (adenomatosa senza atipie)	3
Atipica	
• Semplice (cistica con atipia)	8
• Complessa (adenomatosa con atipia)	29

Un secondo tipo, invece, generalmente associato ad endometrio atrofico, interessa donne di età più avanzata e presenta istotipi più aggressivi (siero-papillare, a cellule chiare, carcinoma adenosquamoso) (Tabella 2) (6).

Tabella 2: Classificazione Istologica del Carcinoma Endometriale

Adenocarcinoma Endometriode	75-80%
-----------------------------	--------

Carcinoma Siero-Papillare	<10%
Carcinoma a cellule chiare	4%
Carcinoma Mucinoso	1%
Carcinoma Squamoso	<1%
Carcinoma misto	10%



- a. Adenocarcinoma endometrioid
- b. Adenocarcinoma siero-papillare
- c. Adenocarcinoma a cellule chiare

L'adenocarcinoma endometrioid è l'istotipo più frequente. Per lo più si riscontra in forme abbastanza ben differenziate, con ghiandole tubulari rivestite da cellule stratificate contenenti scarsa mucina. Nei casi più differenziati questa forma è distinguibile con difficoltà dalla iperplasia endometriale atipica severa. I caratteri di elevata differenziazione e la morfologia delle papille (variante villoghiandolare) permettono di distinguere questa variante a buona prognosi dal

carcinoma siero-papillifero che è a prognosi nettamente più sfavorevole. Nella variante secretiva nel citoplasma delle cellule sono presenti vacuoli ripieni di una sostanza ricca di glicogeno, simili a quelli che si riscontrano nelle cellule endometriali nella fase secretiva del ciclo mestruale. Tale variante è per lo più a prognosi favorevole, è particolarmente frequente nelle donne più giovani e va distinta dal carcinoma a cellule chiare che ha prognosi più infausta. La variante a cellule ciliate è piuttosto rara e grossolanamente non differisce da un comune carcinoma endometriale di tipo endometriode. Essa viene per lo più rilevata in donne che hanno fatto uso in precedenza di estrogeni, ed è a prognosi favorevole. Per quanto riguarda la variante con differenziazione squamosa (carcinoma adenosquamoso), va precisato che aree di differenziazione squamosa sono reperibili in circa il 25% dei casi. Essa non va confusa con il carcinoma endometriale a cellule squamose, che è caratteristico dell'età senile, a comportamento aggressivo e prognosi molto sfavorevole. L'adenocarcinoma mucinoso presenta molti punti di somiglianza con il carcinoma mucinoso dell'ovaio e dell'endocervice. Questo tumore si differenzia da quello a cellule chiare e dall'endometriode secretivo perché è molto più ricco di mucina e più povero di glicogeno. Mentre è molto raro come forma pura di carcinoma endometriale, è piuttosto frequente (5% del totale dei casi) come aspetto istologico dominante. La sua prognosi non differisce da quella dell'adenocarcinoma endometriode. Il carcinoma sieroso segue per frequenza l'istotipo endometriode con le sue varianti: costituisce infatti il 10% del totale dei carcinomi endometriali e si riscontra soprattutto in età avanzata, in donne in post menopausa che non presentano un clima iperestrogenico, in genere magre e pluripare. La diagnosi viene effettuata spesso in stadi avanzati. La neoplasia presenta un'architettura papillifera (carcinoma siero-papillifero) con cellule fortemente atipiche e pleiomorfe che rivestono un ampio peduncolo vascolare. Il carcinoma sieroso assume di solito un aspetto vegetante e tende ad infiltrare il miometrio precocemente e ad invadere gli spazi linfovaskolari. Il che rende ragione della prognosi estremamente sfavorevole, anche per i casi nei quali, almeno inizialmente, il tumore è confinato in una formazione polipoide. Nell'aspetto istologico, questa neoplasia ricorda gli omonimi carcinomi ovarici con presenza di corpi

psammomatosi. Il carcinoma a cellule chiare è piuttosto raro (1-5%), di origine paramesonefrica piuttosto che paramesonefrica, del tutto simile istologicamente all'adenocarcinoma a cellule chiare dell'ovaio, ma anche a quello della cervice e della vagina. Questa neoplasia presenta in genere un elevato grado di atipie e tende ad invadere precocemente gli spazi linfoghiandolari, per cui ha prognosi estremamente sfavorevole. Il carcinoma squamoso è molto raro (2-7%) ed è caratteristico dell'età senile avanzata. E' dotato di malignità molto elevata ed è spesso associato a stenosi cervicale, espressione forse di metaplasma squamosa tipica dell'epitelio cilindrico endocervicale. L'istotipo indifferenziato comprende un piccolo gruppo di neoplasie la cui differenziazione è così scarsa da non consentire l'inquadramento in nessuno degli istotipi precedentemente descritti.

I carcinomi di tipo misto sono caratterizzati dalla presenza di almeno due tipi cellulari, ciascuno dei quali deve rappresentare più del 10% della neoplasia. E' probabile che la prognosi dipenda dalla componente meno favorevole, anche se ciò non è stato ancora provato con certezza.

La differenziazione dell'adenocarcinoma dell'endometrio è valutata in tre gradi istopatologici:

- Grado1(G1) : ben differenziato con il 95% o più di struttura ghiandolari e/o papillari.
- Grado2(G2) : moderatamente differenziato.
- Grado3(G3) : con aree solide superiori al 50% o completamente indifferenziato.

1.3 Fattori di rischio e predisponenti

Il grado di differenziazione correla con l'infiltrazione miometriale: più il tumore è indifferenziato, maggiormente infiltra la parete uterina. E' chiaro che lo stile di vita ed i fattori endocrini rappresentano fattori di rischio solo per il primo tipo ma non per il secondo, per il quale l'unico fattore di rischio importante sembra essere l'età avanzata (4,5). I fattori di rischio per cancro dell'endometrio sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3: Fattori di rischio per il Carcinoma Endometriale

<ul style="list-style-type: none">• Età• Menarca precoce• Menopausa tardiva

- Nulliparità
- Infertilità
- Irregolarità mestruali (menorragia, menometrorragia)
- Anovularietà cronica
- Disfunzione ovarica (PCOS)
- Esposizione sbilanciata ad estrogeni esogeni
- Terapia con tamoxifene
- Tumori della teca e della granulosa
- Anamnesi positiva per Ca mammario (BRCA1/BRCA2) o del colon (HNPCC)
- Obesità
- Diabete mellito
- Ipertensione arteriosa con o senza coronaropatie
- Fumo

Molti studi hanno dimostrato che l'età precoce del menarca ed una età tardiva della menopausa così come le anomalie del ciclo sono positivamente correlati con il rischio di insorgenza di carcinoma endometriale. La nulliparità aumenta il rischio di carcinoma endometriale di due-tre volte e tale rischio, invece, diminuisce con l'aumentare del numero di figli (8). Inoltre condizioni associate ad infertilità ed in particolare la PCOS, possono predisporre al carcinoma dell'endometrio (9,10). La PCOS, principale causa di infertilità anovulatoria riscontrabile oggi nella pratica clinica, rappresenta una forma di iperandrogenismo funzionale ovarico e colpisce circa il 10% di tutte le donne in età riproduttiva. Meccanismi multipli possono essere responsabili dell'aumento del rischio di insorgenza di cancro endometriale nel contesto di PCOS. La presenza di anovulazione cronica associata a livelli estrogenici premenopausali, comporta una condizione di iperestrogenismo relativo che, perdurando negli anni, può condurre ad iperplasia endometriale ed aumentato rischio di carcinoma. Un ulteriore fattore da sottolineare è la caratteristica presenza di iperinsulinemia relativa che accomuna sia la sindrome policistica che il carcinoma endometriale: il fatto che livelli

di insulina costantemente elevati stimolino il sistema enzimatico dell'aromatasi responsabile della sintesi degli estrogeni nello stroma e nelle ghiandole endometriali, adduce ulteriori prove circa la correlazione tra iperinsulinemia ed anovulazione. Pertanto, l'iperplasia endometriale rappresenta un comune end-point di questi due distinti processi fisiopatologici.

Il ruolo della terapia ormonale sostitutiva nella patogenesi del cancro dell'endometrio è controverso. I primi casi di donne con carcinoma dell'endometrio che praticavano terapia ormonale sostitutiva con estrogeni risalgono agli inizi degli anni '60 (11). Da allora, quasi tutti gli studi caso-controllo e di coorte hanno dimostrato una stretta correlazione tra terapia ormonale sostitutiva e carcinoma dell'endometrio.

Una metanalisi che combinava sia studi caso-controllo che di coorte ha dimostrato un rischio relativo di carcinoma dell'endometrio di 2.3 (95% intervallo di confidenza 2.1- 2.5) in donne che avevano sempre assunto estrogeni rispetto a donne che non ne avevano mai assunto (12). Tale rischio inoltre aumenta con la durata dell'assunzione di estrogeni (13). In sintesi, il rischio relativo stimato suggerisce un aumento del rischio di carcinoma dell'endometrio di circa il 40% se la terapia estrogenica viene effettuata per un anno, o meno; al contrario, tale rischio aumenta fino a 10 volte dopo dieci o più anni di terapia (12).

Il rischio, inoltre, aumenta con l'aumento della dose di estrogeni: un aumento solo moderato del rischio è stato osservato, infatti, in donne che assumevano basse dosi di estrogeni (per esempio 0,3 mg /die) (14).

La somministrazione ciclica di progesterone (a partire dal 10° giorno di ogni ciclo di trattamento) sembra ridurre la continua stimolazione mitotica dell'endometrio indotta dalla sola somministrazione di estrogeni. Il progesterone infatti antagonizza gli effetti degli estrogeni riducendo i recettori estrogenici e aumentando l'attività degli enzimi che metabolizzano l'estradiolo in metaboliti meno potenti (17). Un recente studio randomizzato controllato su 47 donne in trattamento combinato con estrogeni e progesterone ha dimostrato che il rischio di carcinoma dell'endometrio non aumenta, almeno apparentemente (18).

Il fatto che l'uso di contraccettivi orali (estrogeni più progestinico) riduca il rischio di carcinoma dell'endometrio è stato ampiamente dimostrato (8,19). L'uso a lungo termine di contraccettivi orali combinati sembra ridurre ulteriormente questo rischio (18), e l'effetto protettivo dura per 20 o più anni dopo la sospensione (19). I risultati di alcuni studi (19), suggeriscono che l'effetto protettivo dei contraccettivi orali è indipendente dal dosaggio di progestinico (20). Il rischio, infatti, è simile a prescindere che il contenuto di progestinico sia alto o basso (21).

Molti studi hanno dimostrato che una massa corporea elevata, e l'obesità in particolare, è correlata ad un incremento del rischio di carcinoma endometriale (22). Il rischio relativo associato con l'obesità è compreso in un range di 2 – 10.

E' stato anche dimostrato che la distribuzione centrale del grasso corporeo è più importante del grasso periferico e che il rischio aumenta significativamente con l'aumentare delle misure di adiposità centrale, dopo aver corretto per la BMI (23). E' stato altresì suggerito che l'associazione tra una massa corporea elevata ed il cancro endometriale è maggiore nelle donne in postmenopausa (24).

L'associazione con l'obesità è biologicamente plausibile. Infatti donne obese in postmenopausa, rispetto a donne magre, presentano elevati livelli endogeni di estrogeni a causa dell'aromatizzazione a livello del tessuto adiposo degli androgeni surrenalici (androstenedione), la cui produzione è ulteriormente stimolata da una condizione di iperinsulinemia, frequentemente presente in questi soggetti (26).

L'obesità è inoltre associata con ridotti livelli di sex hormone-binding globulin (SHBG) (27), determinando un aumento della quota di estrogeni disponibili.

Diversi studi hanno dimostrato che donne che hanno sempre fumato hanno un rischio ridotto di carcinoma dell'endometrio (28,29), sebbene questo dato riguardi esclusivamente le donne in postmenopausa (29,30).

Il rischio relativo associato alle donne che hanno sempre fumato è compreso tra 0.2-0.9. Non vi sono dati definitivi derivanti dal confronto tra fumatrici ed ex-fumatrici (31). Gli effetti protettivi

del fumo sono direttamente correlati al numero di sigarette fumate e agli anni (29). La riduzione del rischio di carcinoma dell'endometrio dimostrerebbe l'attività antiestrogenica del fumo. A conferma di ciò vi sono dati che mostrano che nelle donne fumatrici l'età della menopausa è più precoce e che il rischio di osteoporosi e di frattura dell'anca è più elevato (32). Inoltre è stato dimostrato che il fumo di sigaretta influenza anche l'associazione di altri fattori di rischio per il carcinoma dell'endometrio come ad esempio l'uso di estrogeni nelle donne obese (33,34). Una dieta ricca in grassi e povera di carboidrati complessi e fibre è associata ad un aumentato rischio di carcinoma dell'endometrio (22). E' stato dimostrato che nonostante questi tipi di dieta siano associati con un'elevata massa corporea, l'associazione persiste anche dopo aver corretto per la BMI ed altri fattori di rischio (22). Al contrario una dieta ricca in frutta e verdure o ricca in carotene è associata ad un significativo decremento del rischio di carcinoma dell'endometrio (22,35). Un elevato consumo di alcool appare correlato ad un incremento dei livelli di estrogeni (36), anche se non vi sono risultati che mostrano un'associazione tra consumo di alcool e carcinoma dell'endometrio (35,37,38,39).

Un'intensa attività fisica riduce i livelli sierici di estrogeni (40). Alcuni studi hanno dimostrato che la vita sedentaria aumenta il rischio di carcinoma dell'endometrio anche dopo aver corretto per la BMI e l'introito calorico (38,41). La forma meglio documentata di carcinoma endometriale familiare si manifesta come parte della Sindrome di Lynch II, che identifica un sottogruppo di carcinomi colon-rettali non polipoidi ereditari, nella quale il carcinoma del colon-retto, dell'endometrio, della mammella e delle ovaie sono ereditati in maniera autosomica dominante. Le basi molecolari di questa sindrome sono rappresentate da mutazioni a carico dei geni (MSH2, Mlh1) deputati alla riparazione dei danni a carico del DNA cellulare. Le donne appartenenti a famiglie nelle quali si riscontra questa sindrome presentano nel corso della loro vita un aumento del rischio di sviluppare un carcinoma dell'endometrio del 20- 30% (42). Inizialmente utilizzato come terapia palliativa negli stadi avanzati, il tamoxifene oggi rappresenta il più importante farmaco ormonale per il trattamento del carcinoma della mammella a tutti gli stadi. Nel 1996

l'American College of Obstetricians and Gynecologists ha stabilito che l'uso del tamoxifene aumenta il RR di carcinoma dell'endometrio e che questo aumento è dose e durata dipendente (43).

I.4 Anatomia patologica e Stadiazione FIGO

Il carcinoma endometriale può insorgere in qualsiasi punto della cavità uterina e microscopicamente può presentarsi sotto due forme: circoscritto e diffusa (49).

La forma circoscritta appare di solito come una formazione polipoide, più raramente come un'ulcerazione o un rilievo nodulare limitato ad una precisa area endometriale. Questa proliferazione, a differenza dei polipi endometriali benigni, è irregolare, friabile con aspetti necrotici e / o emorragici spesso molto accentuati.

La forma diffusa può arrivare ad occupare l'intera cavità uterina, può rappresentare l'espansione della diffusione locale di una forma inizialmente localizzata al terzo superiore della cavità uterina per lo più sul fondo, oppure essere legata ad un'origine multicentrica del tumore. Dal punto di vista macroscopico, l'utero, di solito, presenta un volume aumentato ed una consistenza diminuita, ma può essere anche del tutto normale. Spesso, associato al carcinoma endometriale, si possono riscontrare altre patologie: miomi, adenomiosi, endometriosi pelvica.

La diffusione del carcinoma endometriale avviene prevalentemente per estensione diretta, verso il miometrio e verso il canale cervicale.

Data la lenta crescita del tumore, è rara l'estensione agli altri organi pelvici (vescica, retto), mentre non è infrequente l'interessamento metastatico alle ovaie che principalmente avviene attraverso il drenaggio linfatico della parete tubarica o direttamente, per colonizzazione in tale sede, di cellule neoplastiche esfoliate dal tumore e disseminate attraverso il lume tubarico. Il grado di infiltrazione miometriale costituisce uno degli elementi più importanti nel condizionare la prognosi. Con il progredire dell'infiltrazione neoplastica verso la sierosa del viscere si è evidenziata, infatti, sia una parallela riduzione della sopravvivenza al quinto anno sia una maggiore incidenza di metastasi

linfonodali. Ciò rende necessaria una precisa definizione del grado di infiltrazione miometriale al fine di programmare, nei casi a rischio, una terapia adiuvante.

L'estensione diretta al canale cervicale rappresenta una via di diffusione relativamente frequente (circa il 20% dei casi). Essa assume un ruolo prognostico sfavorevole in quanto può condizionare :

- La diffusione attraverso la ricca rete linfatica propria della cervice uterina.
- La diffusione, per via linfatica o per estensione diretta, alle strutture parametriali.
- La diffusione vaginale.

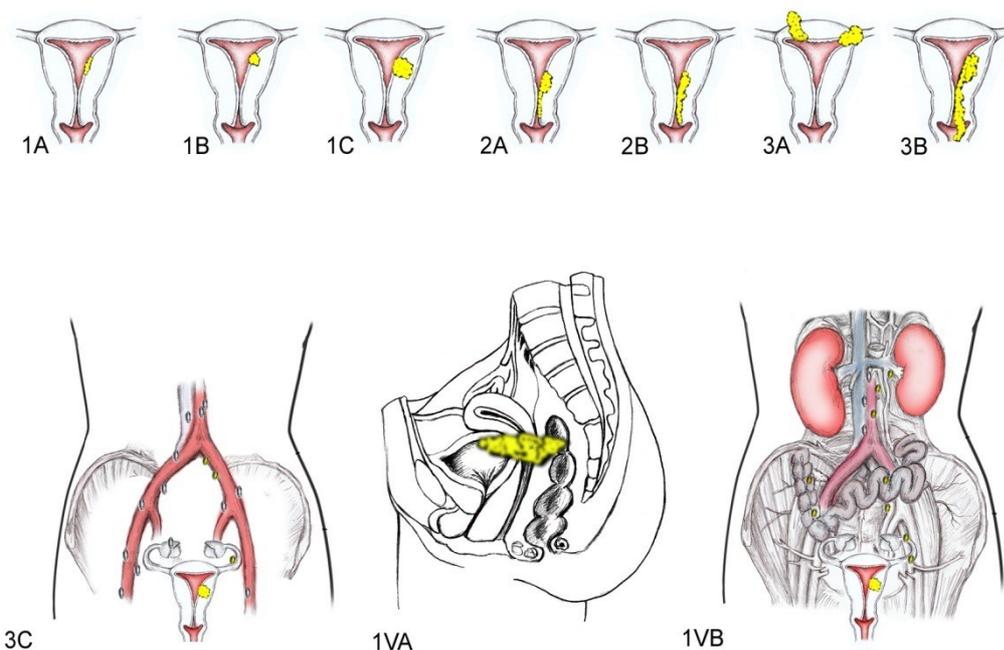
Il drenaggio linfatico del corpo dell'utero avviene primariamente lungo il decorso dei vasi ovarici; ciò spiega come le sedi metastatiche più frequenti siano a livello iliaco esterno, aortico, cavale, lombare. I vasi linfatici, così come avviene per il sistema ematico, costituiscono delle reti anastomotiche tra i due segmenti uterini, superiore e inferiore, per cui neoplasie a sede o con estensione bassa possono dare ripetizioni linfonodali anche attraverso la rete paracervicale. Da segnalare inoltre la possibile via di diffusione ai linfatici inguinali attraverso i vasi decorrenti nel legamento rotondo.

La disseminazione per via ematogena, al contrario, è rara ed è ad appannaggio quasi esclusivo di stadi avanzati di malattia. Gli organi più frequentemente colpiti in tale evenienza sono: fegato, polmoni, ossa e cervello.

L'importanza della determinazione della effettiva estensione della neoplasia ai fini di una pianificazione terapeutica ottimale ha indotto la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) (53) a introdurre nel 2009 una nuova procedura di stadiazione chirurgica del carcinoma dell'endometrio, in sostituzione della modalità di stadiazione clinico-strumentale in uso, la cui adeguatezza è stata d'altra parte ampiamente dimostrata.

Tabella 4: Stadiazione Chirurgica FIGO per il Cancro Endometriale, 2009

Stadio	Descrizione
Stadio 0:	Carcinoma <i>in situ</i>
Stadio I:	il carcinoma è confinato al corpo dell'utero, incluso l'istmo
IA	Tumore limitato all'endometrio
IB	Invasione di meno della metà dello spessore miometriale
IC	Invasione oltre la metà dello spessore miometriale
Stadio II:	il carcinoma ha coinvolto lo stroma cervicale ma non è esteso fuori dall'utero
Stadio III:	il carcinoma è esteso fuori dall'utero ma è confinato alla pelvi
IIIA	Il tumore invade la sierosa e/o gli annessi
IIIB	Metastasi vaginali
IIIC	Metastasi ai linfonodi pelvici e/o para-aortici
IIIC1	Linfonodi pelvici positivi
IIIC2	Linfonodi lombo aortici positivi, indipendentemente dai pelvici
Stadio IV:	il carcinoma ha interessato la mucosa della vescica o del retto o ha metastasi a distanza
IVA	Invasione tumorale della mucosa vescicolare e/o dell'intestino
IVB	Metastasi a distanza incluse quelle intra-addominali e/o ai linfonodi inguinali



I.5 **Sintomatologia**

Nel carcinoma endometriale i sintomi clinici compaiono di solito tardivamente ; essi comprendono:

perdite ematiche di varie entità e tipo. Menometrorragie e polimenorrea: queste perdite atipiche di sangue, talora imponenti, a grossi coaguli, impongono un'indagine isteroscopica con prelievo endometriale nelle aree più sospette oppure, se la perdita ematica è abbondante, un raschiamento diagnostico. In caso di iperplasia della mucosa si asporta dal corpo dell'utero abbondante tessuto che dovrà essere inviato al patologo per l'esame istologico.

Leucoxantorrea :dovuta a fenomeni di congestione che si associano al tumore e talora a fatti di necrosi e colliquativi che si verificano nelle vegetazioni neoplastiche.

Dolore : compare tardivamente quando la neoplasia coinvolge organi pelvici o addominali.

I.6 **Diagnosi**

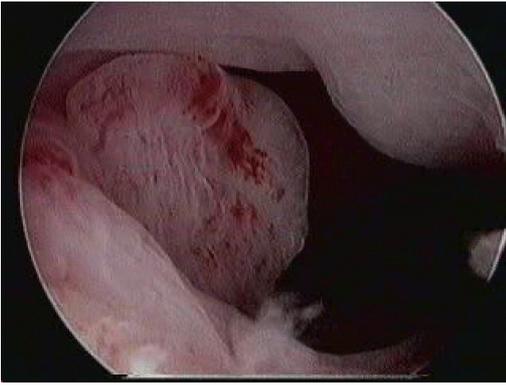
Secondo l'American College of Obstetricians and Gynecologist, allo stato attuale, non vi sono indagini diagnostiche non invasive, sufficientemente sensibili e specifiche, da utilizzare per lo

screening di pazienti con carcinoma endometriale asintomatico. Tuttavia, è possibile identificare una popolazione maggiormente a rischio da sottoporre a prevenzione secondaria, anche se nel 50% dei casi il tumore insorge in pazienti senza apparenti fattori di rischio.

La citologia cervico-vaginale ha una bassa sensibilità per la diagnosi di neoplasie dell'endometrio. La sua attendibilità varia, secondo le diverse casistiche, dal 20 al 60%. Il riscontro di cellule endometriali normali nel Pap-test di donne in postmenopausa è nella maggioranza dei casi senza significato clinico (48).

La valutazione citologica endometriale non trova indicazione nella paziente asintomatica. Sono state introdotte diverse metodiche di prelievo citologico endometriale, per ridurre i fallimenti. Lo Jetwash consiste in un lavaggio della cavità endometriale e quindi in un esame delle cellule asportate; l'endocyte si basa su un'asta di plastica, con due alette, che, ruotata, raccoglie le cellule della cavità endometriale. L'accuratezza diagnostica per la malignità è elevata (70-90%), ma non ancora sufficiente per individuare i cosiddetti precursori della neoplasia endometriale come le iperplasie (65%). Prima dell'introduzione dell'isteroscopia, l'accertamento diagnostico si basava sull'esame istologico del materiale asportato con il curettage della cavità uterina o con prelievo con cannula di Novak. Entrambe le metodiche sono eseguite a "cielo coperto" e quindi in entrambi i casi possono sfuggire lesioni focali; in più il curettage è gravato da un'incidenza di falsi negativi che oscilla tra il 10 ed il 20% mentre il prelievo con cannula di Novak ha una bassa sensibilità per la iperplasia atipica (64%).

L'isteroscopia consente una visione panoramica del canale cervicale e della cavità endometriale; permette di valutare la topografia e l'estensione della lesione, e quindi la visualizzazione di lesioni focali che con le precedenti tecniche potevano sfuggire; offre, quindi, la possibilità di eseguire una biopsia mirata oltre che un'adeguata valutazione del canale cervicale, rappresentando attualmente la metodica di prima scelta in pazienti con sospetto ecografico di neoplasia uterina.



Iperplasia endometriale (di basso grado)



Iperplasia endometriale (di alto grado)

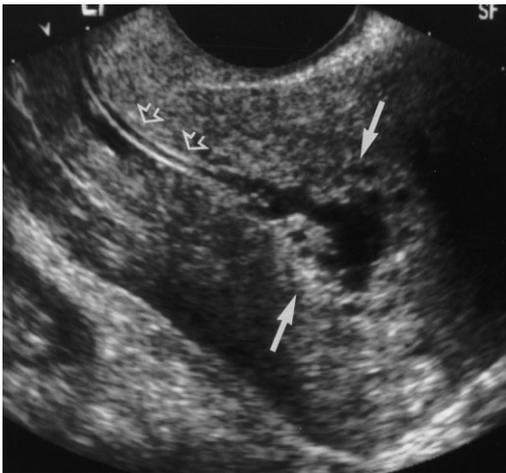


Adenocarcinoma

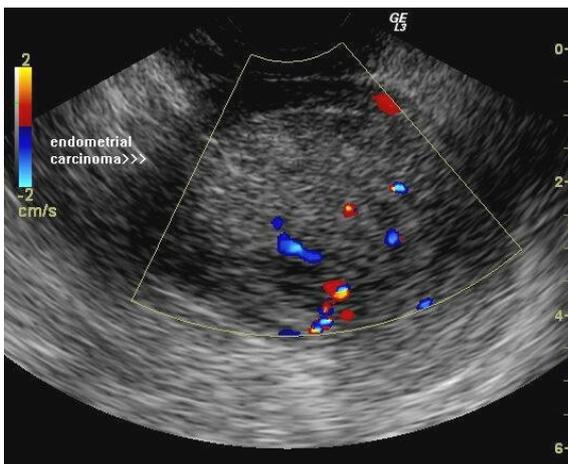
L'ecografia rappresenta l'indagine di prima scelta nella diagnostica delle perdite ematiche anormali, consentendo uno studio accurato della rima endometriale.

In post-menopausa, il rilievo di un endometrio ispessito può essere riscontrato in presenza di polipi, iperplasia endometriale e carcinomi del corpo dell'utero. Se lo spessore dell'endometrio è <4mm, il rischio di iperplasia è minimo e non dovrebbero essere praticate indagini invasive; il

rischio infatti di falsi negativi, in base a questo limite, è inferiore all'1%. Tale metodica quindi, deve essere utilizzata per selezionare le pazienti da sottoporre ad una diagnostica di secondo livello. Nelle pazienti sintomatiche in post-menopausa, l'esame ecografico da solo non può sostituire l'isteroscopia poiché vi è la possibilità che la neoplasia insorga su endometrio atrofico. L'ecografia transvaginale svolge anche un ruolo significativo nella valutazione della invasione del miometrio, raggiungendo un'accuratezza diagnostica dell'87%.



Quadro ecografico di iperplasia



Adenocarcinoma

La valutazione preoperatoria dell'infiltrazione miometriale, dell'invasione cervicale e dell'eventuale interessamento linfonodale nel carcinoma dell'endometrio, svolge un ruolo importante per un corretto approccio chirurgico.

La validità della RMN nella diagnostica del carcinoma dell'endometrio rispetto alla valutazione ultrasonografica ed alla TC è ormai consolidata; in particolare, quest'ultima metodica non sembra mostrare la stessa affidabilità nella valutazione dell'infiltrazione miometriale, soprattutto nelle pazienti più anziane con miometrio atrofico.

Attualmente non vi sono marcatori tumorali sierici trasferibili nella pratica clinica che ci consentano una diagnosi precoce.

I livelli di CA 125 sierico sembrano essere significativamente elevati in pazienti con linfonodi positivi o infiltrazione miometriale profonda. Nel *follow-up* un aumento di tale marcatore potrebbe essere indice di ripresa di malattia in particolare negli istotipi siero-papilliferi. Tuttavia livelli elevati di CA125 possono riscontrarsi anche in pazienti sottoposte a radioterapia senza presenza di recidive.

Carcinoma dell'endometrio: *Fattori etiopatogenetici*

Per quanto riguarda il meccanismo etiopatogenetico che provoca la serie di trasformazioni che portano in ultima analisi al carcinoma dell'endometrio, è noto che una prevalenza estrogenica a livello endometriale determina un aumento dell'attività mitotica che, a sua volta, rende più probabili mutazioni cancerose (attivazione di oncogeni, inattivazione di geni tumore-soppressori), responsabili alla fine della trasformazione maligna dell'endometrio. In questo senso gli estrogeni sembrano agire più promuovendo la formazione del tumore che non come carcinogeni in senso stretto.

Di recente (44) è stato ipotizzato che l'estradiolo esplichi oltre ad una attività mitotica, anche una debole azione in senso carcinogeno e mutageno capace di indurre lesioni genetiche a bassa frequenza. Secondo questa ipotesi le alterazioni tumorali iniziali potrebbero essere provocate dalla conversione metabolica dell'estradiolo a 4 idrossi estradiolo, che verrebbe successivamente attivato in un prodotto intermedio reattivo semiquinone-quinone capace di danneggiare il DNA cellulare. Il tumore si svilupperebbe quindi dall'ulteriore proliferazione di queste cellule danneggiate mediata dalla presenza del recettore ormonale. Mentre risultano inoppugnabili le prove che legano l'origine

del carcinoma dell'endometrio di tipo 1 alla iperplasia atipica di lunga durata, gli eventi cellulari molecolari che trasformano l'iperplasia atipica in carcinoma endometriale sono tuttora sconosciuti. Sembrerebbe che le mutazioni puntiformi a carico dell'oncogene K ras, identificate sia nel carcinoma dell'endometrio (10%-30%) che nell'iperplasia endometriale, possano rappresentare eventi precoci nello sviluppo del carcinoma dell'endometrio. Un'aumentata espressione dell'oncogene erb-2/neu è stata riscontrata nel 10-15% di carcinoma dell'endometrio di tipo 1 (45). Al contrario, la rarità delle mutazioni della proteina p53 nel carcinoma dell'endometrio di tipo 1 e la loro assenza nell'iperplasia endometriale atipica sembrerebbero suggerire che le mutazioni della p53 non siano coinvolte nella trasformazione della iperplasia endometriale atipica in carcinoma endometriale (46).

Dal momento che la conversione di quest'ultima in carcinoma richiede sicuramente mutazioni multiple, la persistenza di una normale funzione della p53 in queste lesioni può spiegare perché lo sviluppo del carcinoma dell'endometrio di tipo 1 sia lento rispetto a quello di tipo sieroso non endometriode nel quale la perdita della funzione di p53 è un evento precoce.

Anche PTEN sembrerebbe essere coinvolta nei meccanismi di carcinogenesi del carcinoma dell'endometrio.

La inattivazione dell'anti oncogene PTEN infatti rappresenta il più comune difetto genetico nel carcinoma dell'endometrio; tale inattivazione viene osservata in più del 83% dei tumori. PTEN è una fosfatasi che agisce in opposizione a PI3K, una chinasi che fosforila AKT attivandola. AKT fosforilata, a sua volta, favorisce la proliferazione cellulare, la progressione del ciclo cellulare e l'inibizione dell'apoptosi. Mutazioni della Beta- catenina sono state osservate nel 25%-38% dei carcinomi endometriali di tipo I. La beta-catenina è una componente del sistema E-caderina-catenina, fondamentale per la differenziazione cellulare e per il mantenimento della normale architettura tissutale, e gioca un ruolo importante nella trasduzione del segnale. L'aumento dei livelli nucleari di Beta- catenina produce l'attivazione di geni che attivano la proliferazione cellulare (LEF/Tcf). La mutazione della beta-catenina potrebbe rappresentare un primo step della

carcinogenesi del carcinoma endometriale. In analogia al carcinoma del colon, più geni potrebbero essere potenziati dalla disregolazione del pathway della beta- catenina.

Altro ruolo importante nella progressione tumorale nel cancro dell'endometrio potrebbe essere assolto dall'incremento delle COX2. E' stato già recentemente dimostrato che i livelli di questo enzima risultano aumentati anche in altre neoplasie quali cancro del colon, della prostata ecc. Nel cancro del colon ad esempio, è noto che l'aumentata espressione di COX2 gioca un ruolo importante nella progressione neoplastica. Infatti somministrando inibitori di COX2 a pazienti con mutazione di APC (FAP) o a topi knockout per APC si blocca la progressione da adenoma a neoplasia e si riduce il numero di adenomi. Le COX 2, enzimi responsabili della sintesi delle prostaglandine, potrebbero potenziare, in analogia a quanto dimostrato per il carcinoma del colon, il pathway della Beta- catenina. Infatti, il legame delle prostaglandine al proprio recettore transmembrana determina un cambiamento conformazionale che attiva il complesso delle G protein. L'attivazione della subunità α del complesso delle G protein determina il sequestro di Axina, una proteina fondamentale per la inattivazione della beta-catenina.

In definitiva si può quindi ipotizzare nel caso del carcinoma dell'endometrio di tipo 1 una eziopatogenesi secondo la quale le neoplasia si sviluppa lentamente a partire da precursori (endometrio iperplastico per effetto della stimolazione estrogenica), che vanno incontro a mutazioni multiple e manifestano un grado sempre più elevato di atipie architettoniche e citologiche.

In questa visione si ritiene che la conservazione della funzione della p53 possa inibire una rapida espansione clonale delle cellule mutate e quindi spiegare la lentezza dello sviluppo del tumore.

Dal punto di vista eziologico i carcinomi dell'endometrio tipo 2 presentano alcuna relazione, contrariamente a quanto avviene per il carcinoma endometriale di tipo 1, con una iperstimolazione estrogenica comunque verificatasi (esogena o endogena). In queste pazienti i livelli ematici di estrogeni ed androgeni sono del tutto simili a quelli misurabili nei controlli, mentre risultano elevate le concentrazioni ematiche di SHBG, la proteina che riduce la quota biologicamente attiva degli estrogeni.

I soli fattori di rischio che oggi possono essere proposti per questo tipo di carcinoma endometriale sono l'età e l'esposizione a radiazioni della pelvi (47). Sia l'età che l'irradiazione pelvica potrebbero agire determinando nelle cellule endometriali un sempre maggior numero di mutazioni capaci di portare alla trasformazione maligna dell'endometrio. Nelle pazienti particolarmente anziane potrebbe inoltre giocare un ruolo la diminuzione dei poteri immunitari.

Trattamento conservativo del Carcinoma Endometriale Intraghiandolare

L'adenocarcinoma endometriale *in situ* è la patologia definita dall' "International Society of Gynecological Pathologists" e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), come lo stadio più avanzato dell'iperplasia endometriale, specificamente caratterizzato dalla contemporanea presenza di iperplasia complessa e di atipie citologiche a livello dell'epitelio ghiandolare dell'endometrio. L'adenocarcinoma *in situ* si estende esclusivamente a livello dell'epitelio ghiandolare, senza superare la membrana basale.

L'approccio terapeutico corrente per il carcinoma endometriale *in situ* consiste, in base alla stadiazione, in una laparotomia/laparoscopia, che includa isterectomia totale addominale e salpingo-ooforectomia bilaterale, lavaggi pelvici, e linfadenectomia (pelvica e aortica), a seconda del profilo di rischio che è stato determinato pre- e intra-operatoriamente (65,67). Alla luce di ciò, l'approccio chirurgico standard attualmente preclude la fertilità. Per questo motivo, è stato sperimentato un trattamento conservativo attuabile in casi selezionati di una ristretta cerchia di giovani donne affette da *early cancer*. (68-76). Tale trattamento può essere sia medico che chirurgico o prevedere entrambi. Il trattamento conservativo quindi è dedicato alle pazienti desiderose di prole, nonché a quelle che, per l'elevato rischio anestesiológico, non possono essere sottoposte al trattamento chirurgico demolitivo.

Il trattamento conservativo medico è basato sulla somministrazione di farmaci antagonisti degli estrogeni o di altri farmaci ad effetto antiproliferativo sull'endometrio. In particolare, il trattamento con progestinici ha mostrato di rallentare la progressione del carcinoma e di provocare la regressione della patologia nella maggior parte delle pazienti. I più utilizzati tra tali farmaci sono principalmente medroxiprogesterone acetato (MPA) , megestrolo acetato (MA; Megace) (65) e levonorgestrel (Mirena). I progestinici agiscono sull'endometrio sia antagonizzando gli estrogeni,

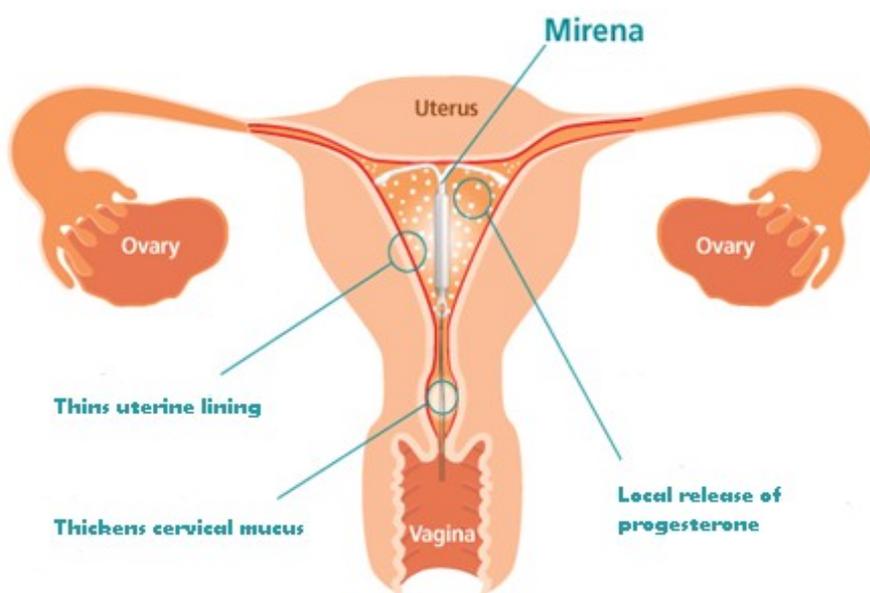
sia con effetti indipendenti e vengono utilizzati da tempo nel trattamento delle iperplasie endometriali con o senza atipie, con successi superiori al 70%.

La terapia farmacologica è a volte combinata a resezione endometriale parziale mediante isteroscopia (HSC) o dilatazione ripetuta e curettage (D&C). Mazzon *et al.* nel 2010 hanno dimostrato una regressione del carcinoma endometriale allo stadio IA eseguendo scissione resettoscopica del tumore con successiva terapia con Megestrol acetato. In particolare eseguono il trattamento conservativo resettoscopico utilizzando la “three-step technique”: asportazione del tumore (step 1), asportazione di endometrio circostante (step 2), asportazione di miometrio sottostante il tumore. Cinque giorni dopo la resettoscopia iniziano la terapia con 160 mg/die di megestrol acetato per sei mesi.

Nel primo anno il *follow-up* prevede ecografie e biopsie isteroscopiche ogni tre mesi, mentre per i successivi due anni vengono eseguite ogni sei mesi (66). Il dispositivo intrauterino (IUD) noto come Mirena contiene levonorgestrel e consente il rilascio di tale progestinico (20 microgrammi/24 ore) direttamente a livello dell'endometrio a differenza di tutti gli altri farmaci attualmente somministrati *per os*. Utilizzato come efficace ed affidabile metodo di contraccezione, nel trattamento di disturbi mestruali come menorragia e dismenorrea, come agente protettivo dell'endometrio in donne sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, è uno dei trattamenti di elezione nei casi selezionati di carcinoma endometriale e condizioni precancerose come l'iperplasia endometriale atipica. Uno degli effetti collaterali riscontrabili è la perforazione uterina correlabile all'inserzione del dispositivo ovviamente relazionata all'esperienza clinica dell'operatore. L'introduzione di Mirena è semplice ed eseguita ambulatorialmente. La durata massima del trattamento è di cinque anni (67).

La terapia conservativa medica appare ragionevolmente sicura dal momento che il rischio di progressione del carcinoma è basso (meno del 5% dei casi) (69). Tali casi si sono verificati

soprattutto nelle pazienti che non hanno portato a termine la terapia medica o che erano affette da una patologia neoplastica ovarica antecedente l'inizio del trattamento.



Recenti studi mettono a confronto i due trattamenti: escissione + megestrolo acetato vs escissione + Mirena, dimostrando la validità di entrambi per il trattamento conservativo del carcinoma endometriale allo stadio IA (70).

MATERIALI E METODI

Da gennaio 2011 a maggio 2013, 15 pazienti, che si sono rivolte al Centro di Sterilità ed Infertilità di Coppia del Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia della Università Federico II di Napoli, affette da iperplasia endometriale con atipie o da carcinoma endometriale stadio IA, con età massima di 40 anni, sono state trattate in modo conservativo con l'introduzione di IUD al levonorgestrel.

In tutti i casi la patologia è stata riscontrata durante una isteroscopia di routine che viene sempre effettuata nel nostro Centro, prima di procedere ad una tecnica di fecondazione assistita.

La diagnosi, per tutte le pazienti, è stata confermata istologicamente su biopsia endometriale effettuata in office o in seguito ad una isteroscopia operativa effettuata in sala operatoria.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- Conferma istologica di iperplasia endometriale con atipia (carcinoma endometriale in situ);
- in alternativa
- Conferma istologica di carcinoma endometriale ben differenziato di tipo endometrioide (G1- stadio IA);
 - Per i carcinomi stadio IA l'assenza di invasione miometriale e cervicale documentata rispettivamente radiologicamente e istologicamente utilizzando tecnica isteroscopica;
 - Valori normali di Ca-125 (<35 UI/L).

I criteri di esclusione sono stati:

- storia di precedente o concomitante neoplasia (ad eccezione di basalioma adeguatamente trattato o di carcinoma cervicale in situ);

- pazienti con familiarità per cancro colon-rettale ereditario non-poliposico (HPNCC; sindrome di Lynch II);
- cancro endometriale multifocale;
- coesistenza di cancro ovarico confermato alla risonanza magnetica o alla laparoscopia;
- controindicazioni al trattamento con progestinici o all'inserzione di dispositivi intrauterini.

Lo screening clinico è stato effettuato con:

- esami generali e ginecologici
- isteroscopia diagnostica con biopsia endometriale (ottica di 4 mm con inclinazione della lente anteriore di 30° e camicia diagnostica di 5 mm; illuminazione tramite sorgente luminosa a luce fredda ad alta intensità attraverso un cavo a fibra ottica, e tutte le procedure monitorate tramite videocamera; isteroscopio inserito sotto visione diretta senza previa dilatazione cervicale; cavità uterina distesa con soluzione salina 0.9% con pressione < 90 mmHg, utilizzando la pompa Endomat Storz);
- radiografia torace; ecografia con sonda transvaginale; risonanza magnetica addomino-pelvica;
- dosaggio sierico del CA 125.

Le pazienti rispondenti a tutti i criteri di screening sono state sottoposte alle seguenti procedure:

- escissione chirurgica tramite isteroscopia operativa sotto controllo anestetico generale (cervice dilatata a 10 mm con dilatatore di Hegar, introduzione di un resectoscopio da 10 mm con lenti a 0°; distensione dell'utero con soluzione mannitolo 0,54% - sorbitolo 2,7% con un flusso di 70 mmHg di pressione; raccolta del fluido di irrigazione in cilindri graduati

da 3L monitorata attentamente; elettrodo ad ansa da 5 mm e settaggio a 100 W della corrente di taglio sono stati utilizzati per la resezione della lesione endometriale, dell'endometrio circostante e di un piccolo strato del miometrio sottostante la lesione).

- Le pazienti sono state reclutate solo nei casi di conferma isto-patologica dell'assenza di invasione miometriale.

Pervenuto il referto istologico alle pazienti è stato inserito un dispositivo intrauterino a base di levonorgestrel da 52 mg che è stato lasciato in situ per almeno 12 mesi.

Tre mesi dopo l'inserzione di LNG-IUD le pazienti sono entrate nella fase di *follow-up* e sottoposte ad esami generali e ginecologici, dosaggio sierico del CA 125, e prelievo bioptico endometriale multiplo per via isteroscopica ogni tre mesi per un anno.

Dopo 12 mesi le pazienti in remissione completa sono state incoraggiate al concepimento (con o senza tecniche di riproduzione assistita, ART).

In caso di concepimento, le pazienti gravide sono state monitorate durante tutta la gravidanza e sottoposte a visita di *follow-up* tre mesi dopo il termine della gravidanza.

La recidiva o la persistenza della iniziale patologia sono state confermate dall'esame istologico dei campioni endometriali pervenuti dalle isteroscopie di *follow-up*.

Le pazienti non responsive alla terapia progestinica sono state sottoposte alla chirurgia standard (isterectomia totale per via addominale e salpingo-ooforectomia bilaterale, lavaggi peritoneali).

RISULTATI

Undici pazienti affette da iperplasia endometriale complessa con atipie e quattro donne con carcinoma endometriale intramucoso, endometrioide, ben differenziato (stadio IA della classificazione FIGO) sono state studiate per un periodo di almeno 12 mesi. I parametri antropometrici delle quindici pazienti erano i seguenti: età media 36 anni, range 32-40; indice di massa corporea (BMI) medio 34,26 Kg/m², range 27-41.

Undici delle quindici pazienti presentavano un BMI >30 e presentavano una sindrome dell'ovaio policistico diagnosticata secondo i criteri di Rotterdam (la paziente presentava almeno due dei tre seguenti sintomi: oligo-ovulazione e/o anovulazione; iperandrogenismo; cisti ovariche osservate all'esame ecografico con esclusione di ulteriori disturbi possibili cause di cisti ovariche).

Tredici delle quindici pazienti erano nullipare con storia di infertilità;

- una delle pazienti aveva avuto una gravidanza circa dieci anni prima dell'inclusione nello studio esitata in aborto spontaneo alla settima settimana;
- una aveva portato a termine la gravidanza sette anni prima dell'inclusione nello studio.

Tutte le pazienti dopo aver superato la fase di screening sono state sottoposte a rimozione isteroscopia del tumore endometriale.

Gli esami isto-patologici dei campioni isteroscopici hanno confermato l'isotipo endometrioide, il grado della patologia e l'assenza di infiltrazione miometriale in tutte le pazienti.

Tutte le pazienti sono state trattate con il posizionamento in utero di un dispositivo con levonorgestrel da 52 mg (Mirena), rimosso dopo 12 mesi.

Non vi è stata nessuna complicazione peri e post-operatoria. Tutte le pazienti sono state trattate in regime di *day-surgery*.

La terapia è stata ben tollerata ed in nessun caso è stato interrotto il trattamento, la *compliance* delle pazienti al *follow-up* è stata buona con rinuncia all' isteroscopia di controllo in un solo caso sul totale dei controlli pianificati.

Dopo un follow-up minimo di 12 mesi, la persistenza del carcinoma endometriale è stata osservata in due delle quattro pazienti affette da carcinoma endometriale di tipo IA (*figure 1, 2, 3*), mentre solo due delle undici pazienti con iperplasia atipica hanno presentato una recidiva al quarto controllo isteroscopico e cioè dopo 12 mesi di trattamento. Le pazienti di entrambi i gruppi sopra indicati erano obese e con storia di amenorrea cronica. Alle pazienti con recidiva locale di carcinoma intraghiandolare è stato consigliato di sottoporsi a chirurgia definitiva. Alle pazienti con recidiva dell'iperplasia è stato suggerito di continuare il trattamento per ulteriori 12 mesi ed è tuttora in trattamento.

Otto pazienti del gruppo con iperplasia complessa hanno provato ad avere il concepimento senza ricorrere a tecniche di PMA e tre di esse hanno concepito.

Età	BMI	Parità	Diagnosi Istologica	Follow-up 3 mesi	Follow-up 6 mesi	Follow-up 9 mesi	Follow-up 12 mesi	Gravidanza
32	28	0	iperplasia	-	-	-	-	-
34	27	1	iperplasia	-	-	-	-	-
38	27	1	iperplasia	-	-	-	-	+
38	41	0	iperplasia	-	-	+	+	-
37	32	0	iperplasia	-	-	-	-	+
35	41	0	iperplasia	-	-	-	+	-
39	36	0	iperplasia	-	-	-	-	-
32	28	0	iperplasia	-	-	-	-	+
37	36	0	iperplasia	-	-	-	-	-
32	36	0	iperplasia	-	-	-	-	-
33	32	0	iperplasia	-	-	-	-	-
40	38	0	ca	-	-	-	-	-
35	40	0	ca	+	+	+	+	-
37	37	0	ca	+	+	+	+	-
39	35	0	ca	-	-	-	-	-

Ca: Carcinoma endometriale intramucoso, endometroide, ben differenziato (stadio Ia della classificazione FIGO)

Iperplasia: Iperplasia endometriale atipica complessa

Età media: 36 anni

BMI medio: 34,26

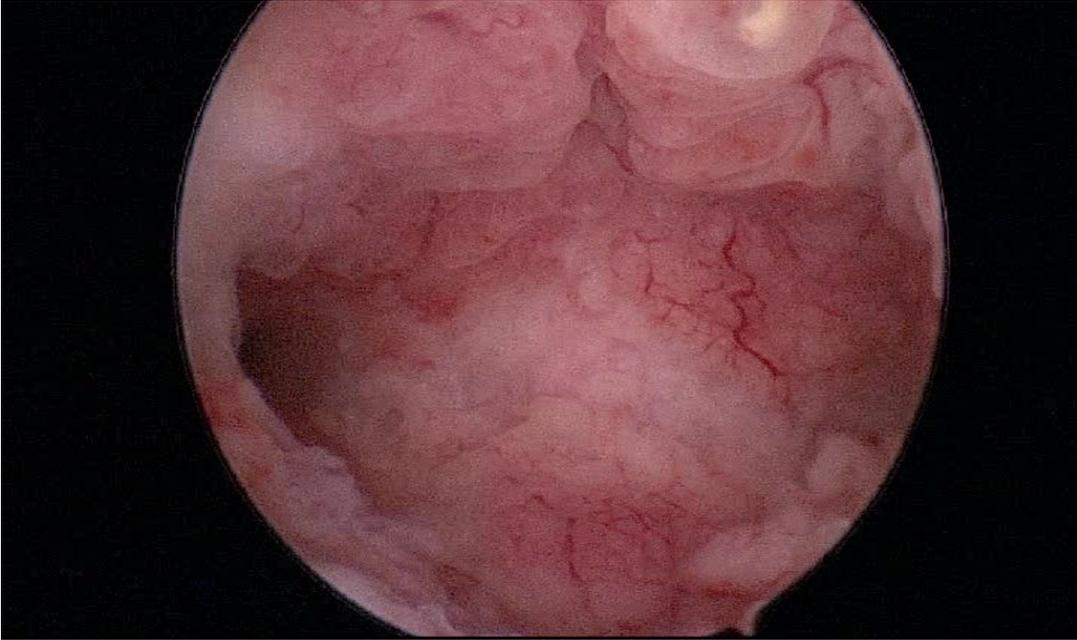


Figura 1: Quadro isteroscopico al *follow-up* dei 9 mesi di paziente affetta da carcinoma endometriale stadio Ia FIGO (corpo-fondo).



Figura 2: Quadro isteroscopico al *follow-up* dei 9 mesi di paziente affetta da carcinoma endometriale stadio Ia FIGO (ostio tuba destra).

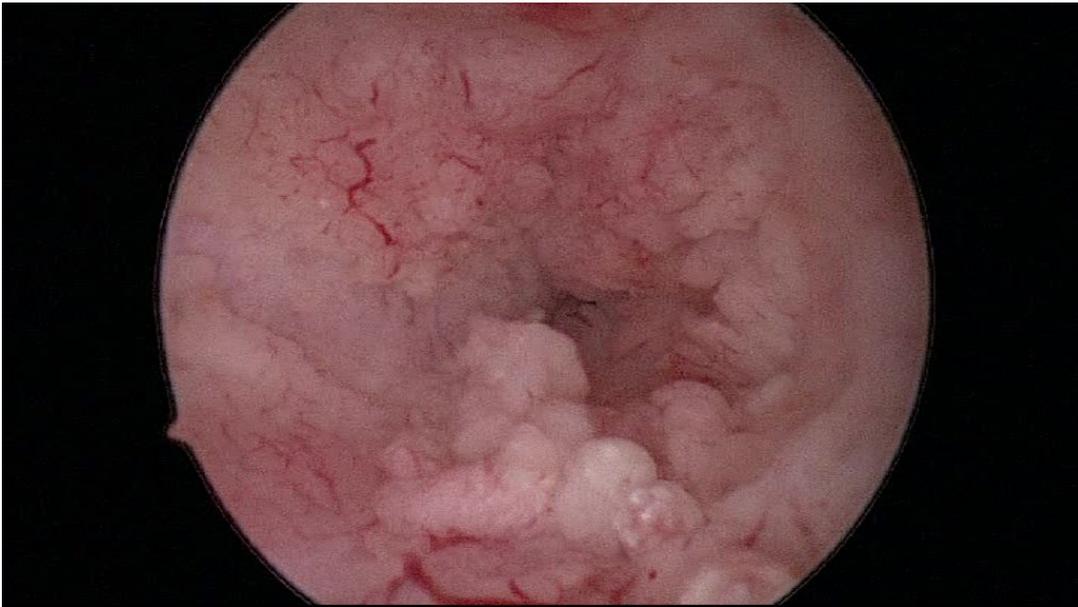


Figura 3: Quadro isteroscopico al *follow-up* dei 9 mesi di paziente affetta da carcinoma endometriale stadio Ia FIGO (ostio tuba sinistra).

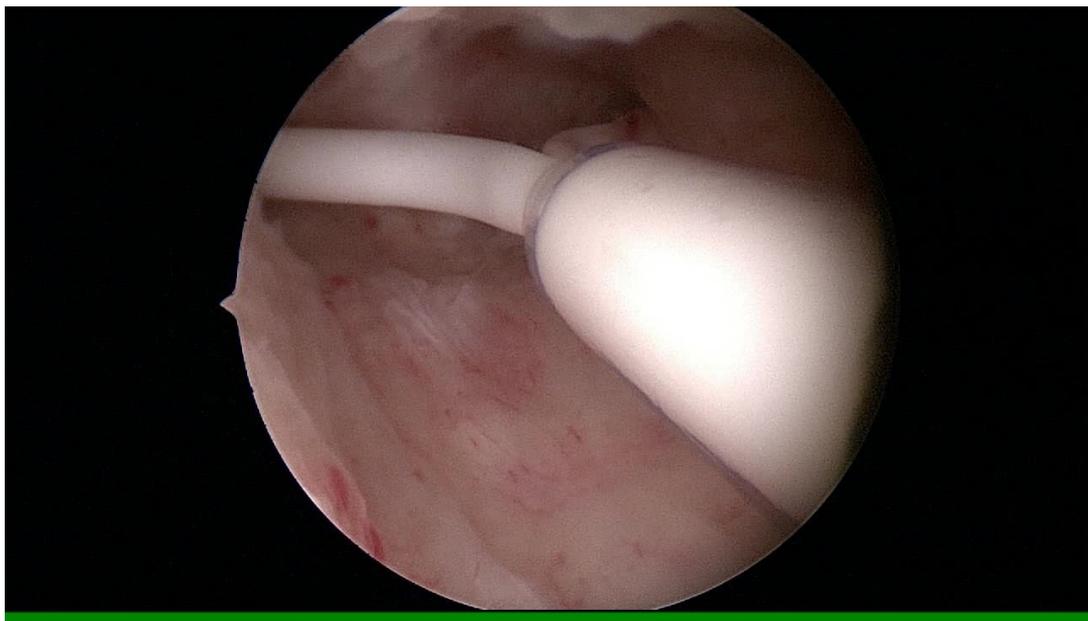


Figura 4 : Quadro isteroscopico all'inizio del trattamento di paziente affetta da iperplasia endometriale atipica complessa (in primo piano il dispositivo intrauterino Mirena in posizione).

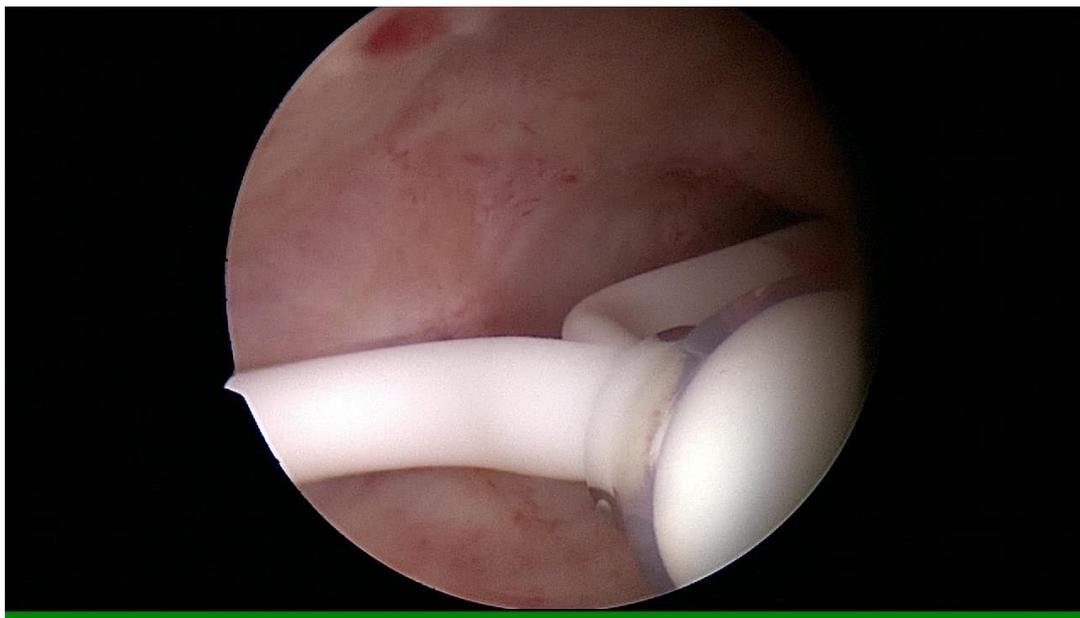


Figura 5 : Quadro isteroscopico all'inizio del trattamento di paziente affetta da iperplasia endometriale atipica complessa (fondo, ostio tuba sinistra).



Figura 6 : isteroscopico all'inizio del trattamento di paziente affetta da iperplasia endometriale atipica complessa (ostio tuba destra).

DISCUSSIONE

Il numero di pazienti in età riproduttiva affette da carcinoma endometriale non è elevato, ma molto spesso queste donne al momento della diagnosi non hanno mai avuto gravidanze. Per tale motivo esse hanno un fortissimo desiderio di preservare la propria fertilità.

Inoltre, durante gli ultimi anni, il trattamento conservativo è stato proposto con sempre maggior frequenza, sulla base della buona prognosi del carcinoma endometriale ben differenziato di tipo endometroide allo stadio FIGO IA e all'alta responsività alle terapie progestiniche riportata in pazienti che non potevano essere sottoposte a interventi demolitivi per problemi anestesiológicos. Nel tempo il trattamento conservativo – sia esso sistemico o locale - è stato esteso con successo anche alle donne desiderose di prole. La letteratura scientifica, ad oggi, mostra che i risultati di tale approccio terapeutico sono simili a quelli della terapia convenzionale in termini di sopravvivenza (73, 78).

La nostra esperienza, nonostante sia basata su di un numero limitato di pazienti, è in linea con la letteratura nazionale ed internazionale e incoraggia a consigliare l'approccio conservativo in queste pazienti.

Solo due pazienti hanno mostrato persistenza della malattia dall'inizio del trattamento. Sono state quindi avviate a chirurgia demolitiva anche senza prova definitiva della progressione della patologia. Negli altri casi abbiamo invece osservato una remissione della patologia che si è mantenuta per tutto il periodo di *follow-up* in 11 casi mentre vi è stata la recidiva in soli due casi.

I due casi di carcinoma recidivante erano pazienti obese, rispecchiando i dati della letteratura in cui la maggioranza delle pazienti affette da carcinoma endometriale sono obese e soprattutto giovani.

Duska e al. hanno riportato un 48% di casi di obesità tra 95 pazienti di età inferiori ai 40 anni affette da carcinoma endometriale raccolte in maniera retrospettiva (79) In una più recente letteratura il sovrappeso (≥ 25 BMI) è infatti presente nel 32% dei casi reclutati quando viene espletato un trattamento conservativo. Questo è in linea col pattern di malattia solitamente riscontrato nelle

pazienti giovani con un profilo prognostico favorevole (tipo 1). Tuttavia l'obesità, che è parte della sindrome metabolica correlata al carcinoma endometriale, rimane un fattore di rischio significativo di trasformazione endometriale anche dopo trattamento primario. In base a questi casi in cui sono analizzati la recidiva e il BMI, recidivano approssimativamente il 50% delle pazienti con BMI ≥ 25 . Nella letteratura internazionale, solo quattro decessi correlati alla patologia sono stati riportati in seguito a trattamento conservativo (80-83) con recidive fatali comparse in addome o a distanza. Il fallimento della terapia in tre casi era dovuto probabilmente ad una carenza dei recettori progestinici, mentre in una paziente i livelli di p53 erano altamente espressi nonostante lo stato recettoriale progestinico positivo.

Una chirurgia demolitiva è infine suggerita dopo il parto o nelle pazienti non responsive al trattamento e in quelle recidivanti. Infatti sono stati riportati tre casi di carcinoma recidivante nei campioni chirurgici di tre pazienti sottoposte a chirurgia definitiva a 6,8 e 22 mesi dopo il parto.

Sebbene in molti studi venga utilizzato per via sistemica il megestrolo acetato (MEGACE), nel nostro studio abbiamo utilizzato il dispositivo intrauterino a rilascio di levonorgestrel (MIRENA). Nonostante differenti analisi condotte su più di 200 pazienti con iperplasia endometriale e carcinoma endometriale stadio IA, l'MA e l'MPA (medroxiprogesterone acetato) rappresentino i farmaci più largamente utilizzati che mostrano una risposta globale stimata nel 50-100% e percentuali di recidiva del 34-41% (75-77,84,85-89), il vantaggio della Mirena è che essa mostra una più alta concentrazione di progestinico nella mucosa uterina a differenza del progestinico orale. La Mirena, inoltre, si è dimostrata efficace nel carcinoma endometriale tipo IA con remissione istologica nel 75% dei casi dopo 12 mesi. La terapia ottimale, comunque, non è stata ancora ben definita sia in termini di uso, di dosaggio progestinico che di durata del trattamento.

In letteratura i tassi di gravidanza non sempre sono riportati, e in alcuni casi carenti dal punto di vista dell'*outcome* ostetrico. I dati della letteratura riportano percentuali di gravidanza comprese tra 32 e 100% (74,85,88). Delle nostre pazienti tre hanno concepito spontaneamente.

In pazienti giovani, la valutazione delle opzioni per preservare la fertilità dovrebbe sempre essere discussa alla luce delle procedure standard definitive. Un approccio che preservi la fertilità è ancora oggi considerato sperimentale e offerto solo nell'ambito di protocolli scientifici in alcuni centri oncologici. In queste pazienti il *counseling* tra ginecologo oncologo, ginecologo della riproduzione e psicologo è necessario per assicurare un corretto processo decisionale entro un complesso algoritmo che serve alla preservazione della fertilità. E' importante a questo riguardo un adeguato consenso informato che deve chiarire alla paziente i dati della letteratura ed i rischi della procedura con la possibilità di una progressione della patologia che, per il carcinoma invasivo, è stimata intorno al 5% (69).

Alla luce dei risultati ottenuti possiamo affermare che l'utilizzo locale del progestinico (Mirena) associato a terapia chirurgica conservativa consente non solo di ottenere un trattamento ottimale nella patologia endometriale, in accordo con i dati della letteratura, ma dimostra una *compliance* maggiore delle pazienti rispetto a quelle che assumono progestinico per via sistemica.

In conclusione, si auspica che un protocollo operativo conservativo che associ la resezione isteroscopica e la terapia progestinica locale standardizzandone il dosaggio possa avere un ruolo sempre più efficace nel trattamento del carcinoma endometriale di tipo endometrioides stadio FIGO IA, in pazienti desiderose di preservare la propria fertilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Landis SH, Murray T, Golden S, Wingo PA. Cancer Statistics,1999. *Cancer Stat* 1999;49:8-31.
2. Parkin Dm, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Yound J. Cancer incidence in five continents, vol.7. Lyon:IARC; 1997.
3. La Loizzi V, Cormio G, Nigro A, Varcaccio Garofano G,Vicino M, Selvaggi L. fertilità dopo terapia ormonale in giovani donne con carcinoma endometriale. *Riv. It. Ost: Gin.:* 2006- vol.12
4. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, Huschmand A, Heyl W. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:227-242.
5. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000;13:295-308.
6. Brinton LA, Berman ML, Mortel R et al. Reproductive, menstrual. And medical risk factors for endometrial cancer:results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
7. Henderson BE, Casagrande Jt, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 1983; 47: 749-56.
8. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 23-9.
9. Lambe M, Wu J, Weiderpass E, Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10:43-9.
10. Jafari K, Javaheri G. Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 1978; 51:97-100.
11. Gusberg SB, Hall RE. Precursors of corpus cancer.III. The appearance of cancer of the endometrium in estrogenically conditioned patients. *Obstet Gynecol* 1961;17:397-412.

12. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304-13.
13. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.
14. Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Beresford SA. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998; 91:35-9.
15. Hulka BS, Fowler Jr WC, Kaufmann DG, et al. Estrogen and endometrial cancer: cases and two control groups from North Carolina. *AM J Obstet Gynecol* 1968;137:92-101.
16. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969-72.
17. Tseng I, Gurdip E. Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:402-4.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
19. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptive and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:277-84.
20. Hulka BS, Chambless LE, Kaufman DG, Fowler Jr WC, Greenberg BG. Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. *JAMA* 1982;247 :475-7.
21. Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer (Washington, USA). *Cancer Causes Control* 1994; 5:227-33.
22. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, et al. Diet, Body size, Physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997; 57:5077-85.

23. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cavanagh D, Roberts WS, LaPolla J. Upper- body fat distribution and endometrial cancer risk. *JAMA* 1991;266:1808-11.
24. Tornberg SA, Carstensen JN. Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *Br J Cancer* 1994;69:358-61.
25. Austin H, Austin Jr JM, Partridge EE, Hatch KD, Shingleton HM. Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. *Cancer Res* 1991;51:568-72.
26. Enriori CL, Reforzo Membrives J. Peripheral aromatization as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review. *Gynecol Oncol* 1984;17:1-21.
27. Davidson BJ, Gambone JC, Lagasse LD, et al. Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrin Metab* 1981; 52:404-8.
28. Elliott EA, Matanoski GM, Rosenshein NB, Grumbine FC, Diamond EL. Body fat patterning in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 39:253-8.
29. Parazzini F, La vecchia C, Negro E, Moron S, Chatenoud L. Smoking and risk eof endometrial cancer: results from an italian case- control study. *Gynecol Oncol* 1995;56:195-9.
30. Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and the risk of female reproductive cancer. *Am J Obste Gynecol* 1987; 157:35-40.
31. Levi F, La vecchia C, Gulie C, Franceschi S, Negro E. Oestrogen replacement treatment and risk of endometrial cancer: an assessment of the role of covariates. *Eur J Cancer*1993; 29a:1445-9.
32. Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol* 2002;3: 470-80.
33. Baron JA, Comi RJ, Cryns V, Brinck Johnsen T, Mencer NG. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J Farmacol Exp Ther* 1995;272:151-5.
34. Franks AL, Kendrick JS, Tyler jr CW. Postmenopausal smoking, estrogen replacement therapy, and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:20-3.
35. Levi F, Franceschi F, Negro E, La vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993;71:3575-81.

36. Katsouyanni K, Boyle P, Trichopoulos D. Diet and urine estrogens among postmenopausal women. *Oncology* 1991;48:490-4.
37. Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case- control study of endometrial cancer in relation to reproductive somatometric and lifestyle variables. *Oncology* 1996;53:354-9.
38. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yun J, Lichtstein P, Nyren O. Life style and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 1999;82:38-42.
39. Parazzini F, La vecchia C, D'Avanzo B, Moron S, Chatenoud L, Ricci E. Alcohol and endometrial cancer risk: findings from an italian case- control study. *Nutr Cancer* 1995; 23:55-62.
40. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1120-31.
41. Levi F, La vecchia C, Negro E, Franceschi S. Selected phisycal activities and the risk of endometrial cancer. *Br J Cancer*1993;67:846-51.
42. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Jass JR, Green JS, Nomizu T, et al. The epidemiology endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994;14:1675-8.
43. ACOG Committee Opinion .Tamoxifen and endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996;53:197-9.
44. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rew* 2000;17:40-54.
45. Bai Mk, Costopoulos JS, Christofridou BP, Papadimitriou CS. Immunohistochemical detection of the c- myc oncogene product in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. *Oncology* 1994;51:314-9.
46. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, et al. Altered PTEN expression as diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.*2000; 92:924-31.
47. Sivridis E, Fox H, Buckley H. Endometrial carcinoma: two o three entites? *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:183-8.

48. Sarode VR, Rader AE, Rose PG, Rodriguez M, AbdulKarim FW. Significance of cytologically normal endometrial cells in cervical smears from postmenopausal women. *Acta Cytol* 2001;45:153-6.
49. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari, et al. *Ginecologia e Ostetricia*. Roma: Società Editrice Universo 2001.
50. Baronow RC. Endometrial cancer, not a benign disease. *Obste Gynecol* 1976;47:630-34.
51. Boronow RC, Marraw CP, Creasman WT, Di Saia PJ, Silvberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical –pathologic findings in a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-32.
52. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, O'Brien PC, Naessen JM. Evaluation of unfaorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418-26.
53. FIGO news. Corpus cancer staging. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 28:190
54. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Treatment planning in endometrial cancer. *Cancer Ther* 2003;1:373-91.
55. Leitao MM. Current and future surgical approaches in the managment of endometrial carcinoma. *Future Oncol* 2008;4:389-401.
56. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997;79:320-7.
57. Randal TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434-40.
58. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Let* 2001;167:39-48.

59. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:651-7.
60. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestin in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:718-25.
61. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum reprod* 2006;21:1070-5.
62. Chiva L, Lapuente F, Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, Garcia JF, Rojo A, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(Suppl 2):S101-4.
63. Wu HM, Lai CH, Huang HY, Soong YK. A successful live twin birth by in vitro fertilization after conservative treatment of recurrent endometrial cancer. *Chang Gung Med J* 2008;31:102-6.
64. Wang CB, Wang CJ, Huang S, Chou HH, Soong YK, Lai CH. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002;94:2192-8.
65. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Treatment planning in endometrial cancer. *Cancer Ther* 2003; 1:373-91.
66. Ivan Mazzon, Giacomo Corrado, Valeria Masciullo, Daniela Morricone, Gabriella Ferrandina, and Giovanni Scambia. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertility and Sterility* 2010;93: 1286-9
67. Leitao MM. Current and future surgical approaches in the management of endometrial carcinoma. *Future Oncol.* 2008; 4:389-401
68. Kim YB, Holschneider CH, Gosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79:320-7
69. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90:434-40

70. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2011 Jan;120(1):43-6.
71. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett.* 2001; 167:39-48
72. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 651-7
73. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N et al. Outcome of cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102:718-25
74. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006; 21:1070-5
75. Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A, et al. Sparring fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol oncol* 2008; 111(Suppl 2): S101-4
76. Wu HM, Lai CH, Huang HY, Soong YK. A successful live twin birth by in vitro fertilization after conservative treatment of recurrent endometrial cancer. *Chang Gung Med J* 2008;31: 102-6
77. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, Lai CH. Fertility preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94:20192-8
78. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80:1315-24
79. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Ginecol Oncol* 2001; 83:388-93
80. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 657-62

81. Yasuda M, Matsui N, Kajiwara H, Yoshiyuki Osamura R, Miyamoto T, Murakami M, et al. malignant transformation of atypical endometrial hyperplasia after progesterone therapy showing germ-cell tumor-like differentiation. *Pathol Int* 2004; 54:451-6
82. Ferrandina G, Zannoni GF, Gallotta V, Fotia E, Mancuso S, Scambia G. progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99:215-7
83. Cormio G, Martino R, Loizzi Z, Resta L, Selvaggi L. A rare case of choroidal metastasis presented after conservative management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:2044-8
84. Shamshirsaz AA, Withiam-Leitch M, Odunsi K, Baker T, Frederich PJ, Lele S. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 757-60
85. Yang YC, Wu CC, Chen CP, Chang CL, Wang KL. Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 287-93
86. Mao Y, Wang X, Chen Y, Lv W, Xie X. Outcomes of conservative therapy for young women with early endometrial carcinoma. *Fertil Steril* 2010; 93: 283-5
87. Zivanovic O, Carter J, Kaouff ND, Barakat RR. A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 115:504-9
88. Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, Hong SR, Park SJ, Lim JY, et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:1068-73
89. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Therauki F, Ishikura H, et al. Fertility preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod* 2007; 22: 1953-8

90. Vereide AV, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Orbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxy-progesterone. *Gynecol ocol* 2003; 91: 526-33
91. Orbo A., Arnes M, Hancke C, vereide AV, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins vs observation only. *Ginecol Oncol* 2008; 111: 68-73

CAPITOLO SECONDO

Chirurgia laparoscopica per endometriosi intestinale: outcome clinico e chirurgico

Introduzione

L' endometriosi è una patologia caratterizzata dalla presenza di ghiandole endometriali e stroma al di fuori della cavità uterina ed è uno dei più comuni disturbi in donne in età riproduttiva, spesso causa di dolore pelvico, infertilità e alterata qualità di vita . (1,2) Studi epidemiologici suggeriscono che vi è un graduale aumento dell'incidenza di endometriosi , probabilmente legato a fattori ambientali. (3,4) Si parla di endometriosi profonda infiltrante (DIE) quando vi è coinvolgimento per più di 5 mm dei tessuti colpiti; questa condizione può interessare i legamenti uterosacrali , il peritoneo del Douglas , il setto retto-vaginale , la vagina , il tratto urinario e la parete intestinale. (5) In particolare , è stato stimato che l'intestino è interessato da tale patologia nel 5,3 - 12 % delle donne affette da endometriosi . (6-8) Sono stati descritti coinvolgimenti di tutti i segmenti, dal piccolo intestino al canale anale , ma i siti più comuni sono il retto e giunzione retto-sigma che insieme si rappresentano il 70-93 % di tutte le lesioni intestinali. (9-11) Il setto retto-vaginale , l'appendice , il cieco e l'ileo distale possono essere colpiti , con incidenze descritte del 12 % , 3-18 % , 2-3 % e 2-16 % rispettivamente. (12)

L' endometriosi intestinale è una delle forme più invasive e le lesioni possono crescere direttamente nella parete intestinale o possono diffondersi dai tessuti limitrofi infiltrandosi , anche se raramente, in profondità nella muscolare del retto-sigma coinvolgendo l'intero spessore la parete . (13,14)

Uno dei siti classici di coinvolgimento è la parete rettale anteriore nel cavo del Douglas . In questa zona la malattia è solitamente rappresentata da un singolo nodulo e in alcuni casi , a causa della sua componente invasiva, può essere scambiata per cancro. (15)

La sintomatologia clinica dell' endometriosi intestinale varia da riscontri fortuiti a sintomi gravi come diarrea , costipazione , dolore alla defecazione , aumento del numero di evacuazioni ,

sanguinamento rettale , mal di schiena , dischezia e molto raramente occlusione intestinale . Spesso sono associati i sintomi ginecologici classici come dismenorrea , dispareunia e dolore pelvico cronico e di conseguenza la qualità della vita (QoL) di questi pazienti è significativamente influenzata . (16-18)

L'efficacia della terapia medica è ridotta e spesso in questo tipo di patologia è necessaria la terapia chirurgica. A seconda della estensione delle lesioni può essere eseguita l'asportazione del nodulo endometrioso (a spessore totale o parziale) o la resezione intestinale.

Fin dalla prima descrizione di resezione laparoscopica del colon-retto pubblicata da Redwine e Sharp (16) , sono stati proposti diversi approcci al trattamento laparoscopico di endometriosi intestinale, tra cui l'escissione superficiale e l'escissione discoidale (escissione profonda e superficiale, shaving technique) (19-22)

La scelta del tipo di chirurgia da effettuare dipende dai piani riproduttivi delle donne , dalla gravità della malattia e dall'abilità chirurgica dell'operatore .

Negli ultimi anni numerosi autori hanno sostenuto l'efficacia di una completa dissezione e rimozione chirurgica dei tessuti interessati da malattia e i dati pubblicati hanno dimostrato la possibilità di effettuare una resezione intestinale per endometriosi anche per via laparoscopica con buoni risultati in termini di miglioramento dei sintomi , sterilità , e la qualità della vita. (23-34)

Tuttavia a causa del rischio di complicanze , dell'elevato tasso di recidiva , della mancanza di una grande serie di pazienti e della non dimostrata efficacia a lungo termine , vi è ancora una notevole resistenza nei confronti di questa chirurgia .

Lo scopo di questo studio è quello di valutare l' outcome clinico di interventi laparoscopici di asportazione di nodulo endometrioso o resezione segmentaria del retto-sigma per endometriosi intestinale in termini di complicanze a lungo termine , sollievo dal dolore , percentuali di gravidanza e tassi di recidiva .

Metodi

Sono state inserite nello studio tutte le pazienti con diagnosi di endometriosi profonda infiltrante con coinvolgimento del sigma-retto sottoposte a chirurgia laparoscopica tra Giugno 2011 e Luglio 2012.

La valutazione preoperatoria ha incluso in tutti i casi una dettagliata anamnesi clinico chirurgica, visita ginecologica bimanuale e retto-vaginale, ecografia pelvica trans-vaginale, risonanza magnetica (MRI) , ecografia del tratto urinario in caso di sospetto coinvolgimento ureterale dell'endometriosi . Una scala visuale analogica (VAS ; 10 punti Valutazione scala : 0 = assente , 10 = insopportabile) è stata utilizzata per valutare tre componenti di sintomi dell'endometriosi : sintomi ginecologici (dismenorrea , dolore pelvico cronico e dispareunia) , sintomi intestinali (dolore o crampi , dolore alla defecazione , costipazione e mal di schiena) e sintomi aspecifici (astenia) . Una valutazione semi - qualitativa prima e dopo l' intervento è stata eseguita , ed alle pazienti è stato chiesto di compilare un questionario utilizzando una scala a quattro punti (1 = completo sollievo , 2 = parziale sollievo , 3 = nessun sollievo dopo l'intervento chirurgico , 4 = peggioramento dei sintomi dopo l'intervento chirurgico) .

Tutte le operazioni sono state eseguite dallo stesso chirurgo e le pazienti sono state esaminate dallo stesso medico sia prima dell'intervento che durante il periodo di follow-up .

L'iter diagnostico-terapeutico nel periodo di follow-up ha incluso l'ecografia trans- vaginale per valutare l'eventuale recidiva di endometriosi, le terapie per l'infertilità , il monitoraggio di eventuali gravidanze , i cambiamenti nelle abitudini intestinali e urinarie , qualsiasi ulteriore intervento chirurgico o comparsa di nuovi sintomi. La valutazione postoperatoria del dolore è stata fatta con lo stesso punteggio VAS e la soddisfazione del paziente circa l'esito dell' intervento chirurgico è stata

valutata con la stessa scala a quattro punti precedentemente descritta. Le eventuali recidive sono state diagnosticate con l'ecografia pelvica e la risonanza magnetica. Il comitato etico locale ha concesso l'approvazione per questo studio . Tutte le pazienti incluse nello studio hanno firmato un consenso informato e hanno dato il consenso per l'utilizzo dei propri dati per scopi scientifici. L'analisi dei dati ha incluso l'età , la parità , la precedente chirurgia addominale per l'endometriosi , la durata dell'infertilità , il tempo operatorio , il tipo di operazione , la durata della resezione intestinale , la tecnica di anastomosi , i giorni di ricovero , le complicanze .

Tutti i dati sono stati prospettivamente registrati in una banca dati informatizzata.

L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS versione 13.0 . Le variabili continue con distribuzione gaussiana sono stati espressi come media \pm SD. Le variabili categoriche sono stati espressi come valore per categoria . L'analisi dei punteggi dei sintomi associati è stata effettuata con il test t di Student per dati non parametrici appaiati . La significatività statistica è stato fissato a $p < 0.05$.

Tecnica chirurgica

Tutte le pazienti sono state sottoposte a preparazione intestinale di 24 ore; un catetere di Foley è stato posizionato prima dell'intervento. La procedura laparoscopica è stata eseguita con il paziente in posizione dorsolitotomica sotto anestesia generale endotracheale . In tutti i casi è stata utilizzata una tecnica di accesso laparoscopico di tipo chiuso e dopo l'inserimento del laparoscopio attraverso l'ombelico , sono stati introdotti tre trocar ausiliari di 5 millimetri rispettivamente in fossa iliaca destra , fossa iliaca sinistra e nella zona mediana sovrapubica . La pressione intra - addominale è stata mantenuta a 15 mm Hg . A seguito di un'accurata esplorazione pelvica e addominale , tutte le eventuali procedure necessarie sono state eseguite prima di affrontare la patologia del colon-retto , tra cui adesiolisi , asportazione di endometriomi ovarici, miomectomia , rimozione di noduli che coinvolgevano i legamenti uterosacrali , l'utero e il peritoneo del Douglas (Tabella 3).

Il colon-retto è stato poi scrupolosamente esaminato per verificare la presenza di endometriosi profonda infiltrante .

Le nostre indicazioni per la resezione segmentale del retto sigma sono state: un'unica lesione di almeno 3 centimetri di diametro , una singola lesione infiltrante il 50 % della parete intestinale , più di 3 lesioni infiltranti lo strato muscolare . In assenza di queste condizioni in alternativa abbiamo optato per asportazione del nodulo con tecnica “shaving” .

La resezione intestinale è stata effettuata da un chirurgo colo-rettale specialista , e la anastomosi T - T (end - to-end o latero - terminale) coloretale è stata eseguita per via trans - anale con una cucitrice circolare rettale da 28-32 mm . Un drenaggio è stato sempre posizionato posteriormente all'anastomosi coloretale al termine dell'intervento. L'escissione del nodulo con tecnica shaving consisteva nell' asportazione o l'ablazione dell' endometriosi profonda dopo completa dissezione del nodulo dal retto anteriore , rimozione sistematica del fornice vaginale posteriore , chiusura vaginale e , in caso di perforazione intestinale , sutura laparoscopica per riparare lo stesso .

Tutti i campioni sono stati inviati per l'esame istopatologico . Il catetere di Foley è stato lasciato in situ finché la paziente non fosse in grado di raggiungere il bagno indipendentemente , di solito per 48h . L'assunzione orale di cibo è stata vietata per 6 ore dopo l'intervento e il giorno successivo all'intervento è stata seguita da assunzione di semi- liquidi fino alla dimissione. Tutte le pazienti hanno effettuato terapia con analoghi del GnRH per 3-6 mesi dopo l'intervento chirurgico.

RISULTATI

Durante il periodo dello studio un totale di 31 pazienti sono state sottoposte a laparoscopia per endometriosi con coinvolgimento del colon-retto . Il tempo mediano di follow- up dopo l'operazione è stato di 20 mesi (4-39 mesi) . Nessuna paziente è stata persa durante il follow -up . Le caratteristiche delle pazienti con le loro relative anamnesi sono riassunte in Tabella 1 . L'età media dei pazienti è stata di 34 anni (24-50 anni) , e la media del livello di CA125 di 55,9 U / dl (19,2-696 U / dl) Nove pazienti avevano storia di sterilità (29.03 %) . Sette pazienti avevano precedentemente subito interventi di laparotomia o laparoscopia per endometriosi (22,58 %), mentre 11 pazienti (35,48 %) riferivano precedente chirurgia addominale non per endometriosi . Ventuno pazienti (67,74 %) erano stati precedentemente trattati con terapia medica tra cui analoghi del GnRH (25,8 %) , progestinici (16,1 %) , gestrinone (12,9 %) e contraccettivi ormonali combinati (9.7 %) .

Dieci pazienti sono stati sottoposte a resezione segmentaria laparoscopica del colon-retto , mentre le rimanenti 21 pazienti sono state sottoposte ad escissione superficiale con tecnica shaving. Non si è verificata nessuna conversione laparotomica . Il tempo operatorio medio è stato di 270 min (140-465 min) , con una perdita di sangue media di 200 ml (50-300 ml) e un volume medio di urina di 600ml (100-1200 ml) . La lunghezza media del tratto intestinale rimosso è stato di 7 cm (4-8 cm) . In tutti i casi è stata eseguita un' anastomosi end-to - end con una suturatrice automatica circolare. Il tempo medio di persistenza del drenaggio in addome è, stato di 4,5 giorni (2-9 giorni) . Nessuna paziente ha avuto necessità di trasfusione eterologa di sangue e la durata media della degenza post-operatoria è stata di 8 giorni (4-23 giorni) (Tabella 2).

I dati quantitativi e qualitativi sui sintomi prima e dopo l'intervento chirurgico laparoscopico sono riportati nelle tabelle 4 e 5 . Nelle valutazioni quantitative è stato evidenziato un significativo miglioramento di tutti i sintomi tranne l'astenia , come risulta dai punteggi VAS prima e dopo

l'intervento chirurgico . L'analisi del questionario semi- qualitativo sulla gravità dei sintomi dopo l'intervento chirurgico ha dimostrato che i sintomi intestinali specifici (dolore alla defecazione , dolore movimento intestinale e dolore lombare) sono migliorati rispettivamente in 16/20 , 15/17 e 16/24 donne . Il tenesmo rettale e la stipsi sono scomparsi o ridotti in tutte le donne , e questi risultati sono stati mantenuti durante tutto il periodo di follow - up . Una donna che presentava presenza di sangue alla defecazione ha osservato una completa risoluzione dei sintomi dopo l'intervento chirurgico . Per quanto riguarda i sintomi ginecologici , i nostri risultati dimostrano che dismenorrea , dispareunia , dolore pelvico cronico si sono risolti completamente o parzialmente in 26 /29, 23/23 e 12/14 donne rispettivamente . L'astenia è stato l' unico sintomo che non ha mostrato miglioramento .

Quattro pazienti che avevano subito l'asportazione del nodulo hanno evidenziato ricorrenza di endometriosi durante il periodo di follow-up con un tasso di recidiva del 12,9 % , ma in nessuno di questi casi è stato diagnosticato coinvolgimento intestinale. In particolare, l'ecografia ha mostrato endometrioma ovarico in 3 casi e adenomiosi in 1 caso . Il tempo medio dalla laparoscopia alla diagnosi di recidiva è stato di 27,5 mesi (24-38 mesi) . Nessuna di queste pazienti ha subito un ulteriore intervento chirurgico , nonostante due di loro soffrissero di sintomi importanti (dismenorrea 9/10), che si sono ripresentati due anni dopo l'intervento chirurgico . Le altre due pazienti erano asintomatiche .Le due pazienti con grave recidiva di dismenorrea sono state trattate con LNG-IUD. Sei pazienti inferiti su 9 hanno ricevuto un trattamento postoperatorio con analogo del GnRH per 2-6 mesi. Una paziente infertile non ha cercato di concepire a causa di azoospermia del partner . Quattro gravidanze si sono verificate nel gruppo di pazienti sterili con un tasso totale cumulativo di gravidanza del 50 % (4/8) , comprendente 3 gravidanze spontanee (2 parti spontanei , 1 taglio cesareo) , e una gravidanza singola ottenuta per IVF(taglio cesareo) . Il tempo mediano di concepimento è stato di 4,5 mesi (2-10 mesi) . Nel nostro campione sono stati riportate 5 gravidanze durante il periodo di follow - up e non sono stati segnalati casi di gravidanza extrauterina dopo l'intervento chirurgico .

Complicanze intra e postoperatorie hanno incluso perforazione intestinale , fistola retto-vaginale , ritenzione urinaria , ascesso pelvico e IVPT in arto inferiore destro (Tabella 6) . In 3 casi si è verificata una perforazione intestinale durante l'intervento chirurgico (9,7 %) a causa di un coinvolgimento muscolare di circa 3 cm di lunghezza in un caso , e di severe aderenze tra intestino e legamenti uterosacrali negli altri due casi . La perforazione intestinale è sempre stata riparata durante l'intervento con sutura laparoscopica a punti staccati e in nessuno dei tre casi sono state osservate né fistole né altri ulteriori complicanze .

In due donne che erano state sottoposte ad escissione superficiale del nodulo si è verificata una fistola retto-vaginale (6,5 %). Le fistole sono state trattate con una ileostomia laparotomica e risutura laparotomica delle anastomosi intestinale e nessuna colostomia permanente è stata necessaria . Un ascesso pelvico si è sviluppato in una paziente dopo l'intervento chirurgico ed è stato trattato con drenaggio percutaneo sotto guida ecografica pelvica e antibiotici (es. cefuroxime) per diversi giorni . Non c'è stata nessun caso di perdita di sangue postoperatoria dall'anastomosi. Un caso di IVPT dell' arto inferiore destro è stato diagnosticato in una paziente . In due casi si è verificata ritenzione urinaria temporanea (6,5 %) , ma la minzione normale è ripresa entro 2 settimane dall'intervento chirurgico . Modifiche temporanee nelle abitudini intestinali nel periodo post-operatorio non sono state considerate complicanze, perché in gran parte risolti entro un anno dalla chirurgia.

DISCUSSIONE

Il trattamento laparoscopico per endometriosi intestinale è stato oggetto di un numero crescente di studi negli ultimi anni , con una discreta quantità di letteratura che dimostra la fattibilità di tale intervento chirurgico . La stragrande maggioranza degli studi hanno confermato l'efficacia della resezione coloretale laparoscopica per endometriosi, con alleviamento o risoluzione dei sintomi ginecologici ed intestinali , riportando un miglioramento della qualità della vita dopo l'intervento. (26-34)

Tuttavia l'argomento rimane controverso e rimangono numerosi i dati che non supportano tali evidenze. Redwine e Wright (16) riportano ad esempio che non tutti i sintomi legati all'obliterazione del cavo del Douglas sono migliorati dopo l'intervento chirurgico , e che alcuni sintomi sono rimasti invariati o addirittura peggiorati . Bassi et al (35) ha applicato il questionario SF-36 prima e 1 anno dopo l'intervento in 151 donne sottoposte a resezione coloretale laparoscopica e ha riportato un significativo miglioramento in tutti i sintomi dolorifici. Tuttavia, in 11 casi (7,3 %), i punteggi SF-36 erano inferiori dopo l'intervento chirurgico rispetto ai punteggi registrati prima dell'intervento chirurgico . Studi basati su scale di sintomi analogiche visive qualitative e / o semi- quantitativi (31,36) hanno confermato che la stanchezza , diarrea, costipazione , dispareunia e dismenorrea a volte rimangono invariati .

Nel nostro studio , abbiamo utilizzato una scala analogica visiva (VAS) per la valutazione quantitativa del dolore . Abbiamo osservato un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0.05$) dopo l'intervento chirurgico nei punteggi medi per tutti i sintomi tranne l'astenia , confermando il ruolo benefico di questo trattamento per alleviare i sintomi da endometriosi intestinale e migliorare la qualità della vita in questi pazienti . Anche le valutazioni qualitative dopo l'intervento sembrano avere gli stessi risultati in tutte le pazienti . Poiché vi sono evidenze sufficienti dimostrano che le aderenze danno un contributo all'eziopatogenesi dell' astenia , una

possibile spiegazione per la persistenza di astenia nella nostra casistica può essere legata alla persistenza di aderenze da trauma chirurgico . (5,37)

I dati disponibili sui tassi di recidiva sono molto limitati , come ha sottolineato McDonough (37) , è spesso difficile distinguere tra malattia residua e ricorrente . Inoltre è anche importante distinguere tra recidiva sintomatica e recidiva oggettiva diagnosticata mediante tecniche di imaging. Ciò sottolinea la necessità di un'adeguata valutazione iniziale dei sintomi utilizzando scale qualitative e semi- quantitative prima e dopo la resezione del colon-retto . Il tasso di recidiva in diversi studi dipende dalla durata del follow- up e dal tipo di criterio analizzati (la recidiva clinica , il dolore ricorrente, la necessità di un ulteriore intervento chirurgico). Ad esempio , Jatan et al. hanno osservato cinque recidive (5,3 %) in una serie di 95 donne sottoposti a resezione coloretale laparoscopica (38) , mentre Jacques et al. (39) hanno riportato recidive nel 40 su 500 donne (8%) dopo 36 mesi di follow - up. Inoltre Andreas et al (27) hanno riportato due casi (6,6 %) di recidiva dopo la resezione laparoscopica vaginale assistita del setto retto-vaginale e del retto sigma in un follow-up medio di 30 e 32 mesi , diagnosticato mediante palpazione retto-vaginale e sigmoidoscopia.

Nella nostra serie , 4 pazienti (12,9 %) che hanno subito l'asportazione superficiale hanno avuto una recidiva di endometriosi , ma in nessun caso la risonanza magnetica ha documentato il coinvolgimento del colon-retto. Una spiegazione razionale per il tasso di recidiva elevato osservato dopo l'intervento chirurgico per lesioni profonde nel nostro studio potrebbe essere legata alla presenza di aderenze che possano aver ostacolato una escissione radicale oppure la presenza di lesioni residue a causa di un'asportazione troppo superficiale della malattia.

Un altro obiettivo comunemente da raggiungere con il trattamento laparoscopico per endometriosi intestinale è quello di migliorare la fertilità . In letteratura sono disponibili pochissimi dati sugli outcome di gravidanza dopo resezione coloretale laparoscopica . Darai (10) ha riportato un tasso di fertilità del 45,5 % dopo resezione laparoscopica del colon-retto in 22 donne con endometriosi intestinale , con un aborto e una gravidanza in corso; Andreas (27) ha riportato 11

gravidanze tra le 17 donne desiderose di prole dopo resezione laparoscopica. Entrambe le casistiche non specificano la natura spontanea / assistita delle gravidanze o l'esito delle stesse . I tassi di gravidanza osservati in questi studi , compresi tra il 23 e il 48 % , sono simili ai tassi di gravidanza riportati in letteratura dopo resezione coloretale per via laparotomica (39,4-52 %). (7) Molte pazienti in questi studi sono state inoltre sottoposte a procedure simultanee come salpingectomia o cistectomia ovarica in aggiunta alla resezione. Pertanto l' esatta influenza della chirurgia intestinale sui tassi di gravidanza osservati resta ancora da stabilire .

Nella nostra serie , 4 (50%) delle 8 donne infertili hanno avuto una gravidanza dopo l'intervento chirurgico . 3 gravidanze sono state spontanee e l'altra è stata ottenuta mediante FIVET . I nostri outcome riproduttivi dopo resezione coloretale laparoscopica per endometriosi supportano la teoria che la rimozione chirurgica completa dell'endometriosi può migliorare la fertilità . Una donna con una storia di chirurgia conservativa laparoscopica per endometriosi è rimasta incinta spontaneamente dopo resezione laparoscopica, indicando il ruolo chiave dell'ambiente peritoneale nella sterilità.

E' importante tuttavia sottolineare che questo tipo di intervento chirurgico può essere associato a gravi complicanze postoperatorie che potrebbero influenzare anche negativamente la fertilità . Nella nostra serie , due donne che desideravano una gravidanza hanno avuto complicanze , costituite da una perforazione intestinale riparata durante l'intervento chirurgico , e un ascesso pelvico successivamente drenato.

Molti studi hanno confermato che una procedura meno invasiva come la tecnica shaving ha un tasso di complicanze globale molto inferiore rispetto alla resezione segmentaria. (34-36,40)

Recentemente , Meuleman et al. (41) hanno riportato un tasso di 11 % di gravi complicanze dopo resezione segmentale , alcune delle quali risultanti dalla lunga durata dell'intervento (media di oltre 7 ore) mentre Mereu et al. (42) hanno riportato un elevato tasso di complicanze che hanno richiesto un reintervento (20 dei 192 casi - 10,4%).

Nella nostra casistica la tecnica shaving, la procedura meno invasiva, ha avuto una percentuale di complicanze complessivo superiore (38,1 %) rispetto al 10 % della resezione segmentale . Un possibile bias potrebbe essere il numero relativamente piccolo di pazienti coinvolti nella nostra serie, ma va sottolineato che anche in mani molto esperte , il tasso di complicanze gravi (fistole retto-vaginali , ascessi , stenosi , peritonite fecale) può essere superiore al 10 % . (7,8,43)

La collaborazione tra un ginecologo esperto in laparoscopia ed un chirurgo coloretale è ampiamente riconosciuta come fondamentale nel trattamento chirurgico dell'endometriosi coloretale . (25,26). I ginecologi infatti in genere hanno una limitata esperienza chirurgica con l'intestino mentre i chirurghi coloretali potrebbero non avere familiarità con la gestione dell'endometriosi . Nella nostra serie , la malattia pelvica è stata rimossa dal ginecologo e l'area interessata di intestino successivamente trattata dal chirurgo coloretale . La nostra esperienza si allinea con la letteratura che riporta la collaborazione tra specialisti diversi come metodologia di lavoro più efficace.

Alla luce dei risultati ottenuti possiamo affermare che i nostri risultati preliminari indicano che il trattamento laparoscopico di una grave endometriosi intestinale sembra efficace , con un netto miglioramento dei sintomi endometriosi - correlati e il miglioramento della fertilità con alti tassi di gravidanza. Nonostante il rischio di gravi complicanze postoperatorie , questo metodo chirurgico mostra buoni risultati in termini di tasso di recidiva e potrebbe essere adottato come trattamento primario nei pazienti con endometriosi infiltrante del colon-retto, infertilità e sintomi debilitanti correlati .

Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti n=31

Caratteristiche	median value (range)
Age (years)	34(24-50)
Follow-up period (months)	20(4-39)
Infertility	9 (29.0%)
Previous surgery for EMS	7 (22.6%)
Previous surgery not for EMS	11 (35.5%)
Previous CA125 level (U/dl)	55.9 (19.2-696)
Previous medical therapy	21 (67.7%)
Drugs used	
GnRH analogs	8
Progestagens	5
Gestrinone	4
Combination hormonal contraceptive	1

Tabella 2. Dati operatori

Operative variable	median value (range)
Operating time (min)	190(140–465)
Estimated blood loss (ml)	200(50-300)
Volume of urine (ml)	600(100-1200)
Type of operation	
Laparoscopic superficial excision	21 (67.7%)
Laparoscopic segmental rectosigmoid resection	10 (32.3%)
Length of bowel resection (cm)	7(4-8)
Drainage (days)	4.5 (2-9)
Foley catheter (days)	3.5(1-13)
Discharge (days)	3 (1-4)
Post-operative hospital stay (days)	8 (4–23)

Tabella 3. Procedure chirurgiche concomitanti

Procedura	N. %
Resection of uterosacral ligaments	30 (96.7%)
Adhesiolysis	20 (64.5%)
Ovarian cystectomy	13 (41.9%)
Partial vaginal resection	11 (35.5%)
Ureteral stenting	11 (35.5%)
Hysteroscopy	4 (12.9%)
Myomectomy	3 (9.7%)
Total hysterectomy	2 (6.5%)

Tabella 4. Valutazione quantitative dei sintomi ginecologici, intestinali ed aspecifici prima e dopo trattamento chirurgico laparoscopico (VAS Score)

Symptom	Median preoperative intensity scores	Median postoperative intensity scores	P value
Dysmenorrhea	8.5±2.7	1.65±2.66	0.000
Dysparaeunia	4.61±3.47	0.52±1.17	0.000
Chronic pelvic pain	2.84±3.68	0.53±1.7	<0.05
Pain on defecation	4.6±4.17	0.79±1.33	0.000
Bowel movement pain	3.44±3.85	0.6±1.6	0.000
Rectal tenesmus	2.52±3.63	0.19±0.48	<0.05
Constipation	2.39±3.38	1.15±2.32	<0.05
Lower back pain	4.81±3.6	1.74±2.03	0.000
Asthenia	2.73±3.28	2.2±2.28	>0.05

Table 5. Qualitative evaluation of gynecologic, digestive, and general symptoms after laparoscopic treatment for endometriosis

Sintomo (n)	Scomparso n(%)	Ridotto n(%)	Uguale n(%)	Peggiorato n(%)
Dysmenorrhoea (29)	21 (67.7%)	5 (16.1%)	3 (9.7%)	0 (0%)
Dysparaeunia (23)	10 (38.7%)	13 (41.9%)	0 (0%)	0 (0%)
Chronic pelvic pain (14)	6 (19.4%)	6 (19.4%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Pain on defecation (20)	12 (38.7%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	0 (0%)
Bowel movement pain(17)	7 (22.6%)	8 (25.8%)	2 (6.5%)	0 (0%)
Rectal tenesmus (12)	8 (25.8%)	4 (12.9%)	0 (0%)	0 (0%)
Constipation (12)	4 (12.9%)	3 (9.7%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)
Lower back pain (24)	8 (25.8%)	8 (25.8%)	7 (22.6%)	1 (3.2%)
Asthenia (20)	4 (12.9%)	5 (16.1%)	3 (9.7%)	8 (25.8%)

Table 6. Complicanze intra e post-operatorie

Type of complication	Superficial excision (n=21)	Segmental resection (n=10)	Total (n=31)
Rectovaginal fistula	2	0	2
Bowel perforation#	3	0	3
Urinary retention	1	1	2
Pelvic abscess	1	0	1
IVDP	1	0	1
Combined complication rates	8(38%)	1(10%)	9(29%)

REFERENCES

1. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991; 55: 759–765.
2. Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:201–218.
3. Birnbaum LS, Cummings AM. Dioxin and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ Health Perspect*. 2002;110:15–21.
4. Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *Br J Obstet Gynaecol*. 2006;113:515–520.
5. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR (1990) Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 53:978–983
6. Wills HJ, Reid GD, Cooper MJ, Tsaltas J, Morqan M, Woods RJ. Bowel resection for severe endometriosis: An Australian series of 177 cases. *Aus N Z J Obstet Gynecol*. 2009; 49: 415-418.
7. Darai E, Marpeau O, Thomassin I, Dubernard G, Barranger E, Bazot M. Fertility after laparoscopic colorectal resection for endometriosis: Preliminary results. *Fertil Steril*. 2005; 84: 945–950.
8. Darai E, Ackerman G, Bazot M, Rouzier R, Dubernard G. Laparoscopic segmental colorectal resection for endometriosis: Limits and complications. *Surg Endosc*. 2007; 21: 1572–1577.
9. Campagnacci R, Perretta S, Guerrieri M, Paganini AM, De Sanctis A, Ciavattini A, Lezoche E. Laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Surg Endosc*. 2005; 19: 662–664.
10. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 747–753.
11. Jatan AK, Solomon MJ, Young J, Cooper M, Pathma-Nathan N. Laparoscopic management of rectal endometriosis. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:169-174.
12. Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000; 107: 44–54.
13. Nezhat CH, Malik S, Osias J, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2002; 14: 872–879.
14. Teodoro MC, Genovese F, Rubbino G, Palumbo M, Zarbo G. Chronic pelvic pain in patients with endometriosis: results of laparoscopic treatment. *Minerva Ginecol*. 2012;64:9-14.
15. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1243–1247.
16. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow up of en bloc resection. *Fertil Steril*. 2001; 76: 358–365.
17. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiori E, Bazot M, Darai E. Use of the SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod*. 2008; 23: 846–851.
18. Duepre HJ, Senagore AJ, Delaney CP, Marcello PW, Brady KM, Falcone T. Laparoscopic resection of deep pelvic endometriosis with rectosigmoid involvement. *J Am Coll Surg* 2002; 195:754–758.
19. Kavallaris A, Kohler C, Kuhne-Heid R, Schneider A. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Hum Reprod*. 2003;18:1323–1327.
20. Panel P, Chis C, Gaudin S, Letohic A, Raynal P, Mikhayelyan M, Fraleu B, Sangana G, Almeras C, Dufour C, Boidart F. Laparoscopic surgery of deep endometriosis. About 118 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34:583–592.

21. Ribeiro PA, Rodrigues FC, Kehdi IP, Rossini L, Abdalla HS, Donadio N, Aoki T. Laparoscopic resection of intestinal endometriosis: a 5-year experience. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13:442–446.
23. Seracchioli R, Poggioli G, Pierangeli F, Manuzzi L, Gualerzi B, Savelli L, Remorgida V, Mabrouk M, Venturoli S. Surgical outcome and long-term follow up after laparoscopic rectosigmoid resection in women with deep infiltrating endometriosis. *BJOG.* 2007;114:889-95.
24. Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L, Landi S, Pomini P, Scambia G. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. *Arch Surg.* 2009; 144: 234–9.
25. Ruffo G, Scopelliti F, Scioscia M, Ceccaroni M, Mainardi P, Minelli L. Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases. *Surg Endosc.* 2010;24:63-7.
26. Mereu L, Ruffo G, Landi S, Barbieri F, Zaccoletti R, Fiaccavento A, Stepniewska A, Pontrelli G, Minelli L. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: short-term morbidity. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:463–9.
27. Kavallaris A, Chalvatzas N, Hornemann A, Banz C, Diedrich K, Agic A. 94 months follow-up after laparoscopic assisted vaginal resection of septum rectovaginale and rectosigmoid in women with deep infiltrating endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283:1059–1064.
28. Wolthuis AM, Meuleman C, Tomassetti C, D'Hooghe T, Fieuws S, Penninckx F, D'Hoore A. Laparoscopic sigmoid resection with transrectal specimen extraction: a novel technique for the treatment of bowel endometriosis. *Hum Reprod.* 2011; 26(6): 1348–1355.
29. Pereira RM, Zanatta A, Serafini PC, Redwine D. The feasibility of laparoscopic bowel resection performed by a gynaecologist to treat endometriosis. *Cur Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22: 344–353.
30. Stepniewska A, Pomini P, Guerriero M, Scioscia M, Ruffo G, Minelli L. Colorectal endometriosis: benefits of long-term follow-up in patients who underwent laparoscopic surgery. *Fertil Steril.* 2010; 93(7):730-735
31. Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L, Landi S, Pomini P, Scambia G. Laparoscopic Colorectal Resection for Bowel Endometriosis: Feasibility, Complications, and Clinical Outcome. *Arch Surg.* 2009; 144(3): 234-239
32. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, Guerriero M, Minelli L. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod.* 2009; 24(7), 1619–1625.
33. Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. The involvement of the interstitial Cajal cells and the enteric nervous system in bowel endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20: 264–71.
34. Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. How complete is full thickness disresection of bowel endometriotic lesions ? A prospective surgical and histological study. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2317–20.
35. Bassi MA, Podqaec S, DIAS JA Jr, D'Amico Filho N, Petta CA, Abrao MS. Quality of Life after Segmental Resection of the Rectosigmoid by Laparoscopy in Patients with Deep Infiltrating Endometriosis with Bowel Involvement. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18: 730-733.
36. Ruffo G, Scopelliti F, Scioscia M, Ceccaroni M, Mainardi P, Minelli L. Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases. *Surg Endosc.* 2010;24:63-7.
37. McDonough PG. Are basic assumptions correct—is endometriosis a progressive, self-destructive disease? *Fertil Steril.* 2001;75:230.
38. Jatan AK, Solomon MJ, Young J, Cooper M, Pathma-Nathan N. Laparoscopic management of rectal endometriosis. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:169-174.
39. Donnez J, Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod.* 2010; 25(8): 1949–1958.

40. Liliana M, Giacomo R, Stefano L, Fabrizio B, Riccardo Z. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: Short-term morbidity. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007; 14: 463–469
41. Meuleman C, Van Cleynenbreugel B, Beks N, D'Hooghe T. Outcome after multidisciplinary CO2 laser laparoscopic excision of deep infiltrating colorectal endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 282–289.
42. Mereu L, Gagliardi ML, Clarizia R, Mainardi P, Minelli L. Laparoscopic management of ureteral endometriosis in case of moderate-severe hydroureteronephrosis. *Fertil Steril.* 2010; 93: 46–51.

CAPITOLO TERZO

Isterectomia radicale classe C1 in pazienti affette da carcinoma della cervice

localmente avanzato: confronto tra laparotomia, laparoscopia e chirurgia robotica

1- INTRODUZIONE: CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma della cervice uterina è la seconda neoplasia più frequente nelle donne dopo il carcinoma della mammella e rappresenta la quarta causa di mortalità per neoplasia nel sesso femminile dopo i tumori del polmone, della mammella e del colon-retto con un'incidenza di circa 530.000 nuovi casi annui e una mortalità di circa 273.000 donne l'anno [1].

Nelle ultime decadi, nei Paesi occidentali, si è assistito ad una progressiva diminuzione dell'incidenza e della mortalità per questo tumore grazie alla diffusione di screening di massa (Pap-test) e al miglioramento delle strategie terapeutiche mentre purtroppo rimane il più comune cancro ginecologico nei Paesi in via di sviluppo dove rappresenta il 15% di tutte le neoplasie femminili [2]. Approssimativamente il 15% di tutte le neoplasie della cervice uterina colpiscono donne al di sotto dei 40 anni di età. Le donne più anziane, quelle meno abbienti e quelle che per un qualunque motivo non partecipano ai programmi di screening risultano non solo le più frequentemente colpite, ma presentano anche il più alto tasso di mortalità correlato a questo tumore [2,3].

In Italia in media vengono diagnosticati 3500 nuovi casi annui e circa 1600 decessi all'anno legati alla neoplasia [4].

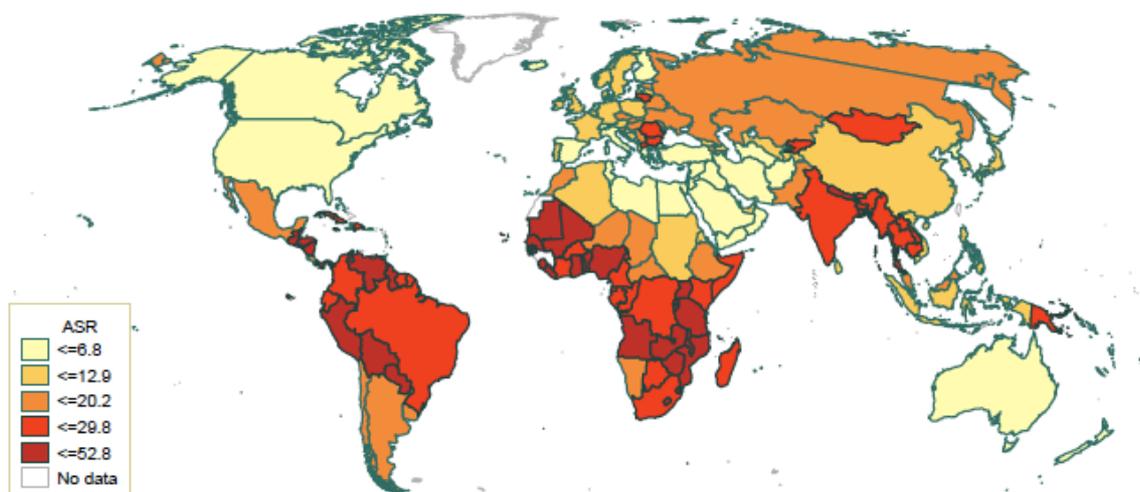
Istologicamente il carcinoma della cervice uterina si divide in:

- *Squamoso* (90% dei casi)
- *Adeno- carcinoma* (5-10 % dei casi)
- *Carcinoma a cellule indifferenziate* (2% dei casi)

I tumori misti, a cellule chiare, neuroendocrini, melanomi e linfomi sono invece rari [1,5].

Incidenza e mortalità del carcinoma della cervice a livello mondiale:

Age-Standardized Cervical cancer incidence and Mortality Rates by World Area Source: GLOBOCAN 2008



Incidence of cervical cancer worldwide- Data from IARC, Globocan 2008

1.2 FATTORI DI RISCHIO

E' stata ormai universalmente riconosciuta una relazione tra il cancro della cervice uterina e la vita sessuale della donna. Il pericolo di insorgenza di questa neoplasia infatti è tanto più elevato quanto più precoce ed intensa è stata la sua attività sessuale [6]. All'incremento dell'incidenza di questo tumore sembra collaborare l'utilizzo sempre più esteso dei contraccettivi orali che hanno

soppiantato l'uso di contraccettivi di barriera (profilattico o diaframma) [7,8]. I maggiori fattori di rischio per l'insorgenza del carcinoma della cervice uterina attualmente riconosciuti sono:

- Infezione da virus HPV (Human Papilloma Virus)

Fino ad oggi sono stati identificati e caratterizzati 120 sottotipi di HPV. In base al grado di associazione con le forme invasive di carcinoma della cervice uterina sono stati divisi in:

1. HPV ad "alto rischio oncogeno": HPV 16,18,31,33,35,45,52,58 anche se il 70% dei casi risulta correlato all'HPV-16 e all'HPV-18
2. HPV a "basso rischio": HPV 6,11,40,42,43,54,70,81 e 89 associati a lesioni epiteliali benigne
3. HPV con "probabile alto rischio": HPV 26,53,66,68,73,82
4. HPV con un "rischio indeterminato": 25 diversi sottotipi la cui oncogenicità non è stata ancora studiata [9,10]

Il ciclo vitale dell' HPV è strettamente legato alla biologia della cellula ospite: le cellule epiteliali squamose cervicali fisiologicamente vanno incontro a numerose divisioni mitotiche e successivamente a una differenziazione migrando verso gli strati più superficiali della mucosa con un processo di auto-rigenerazione. Il genoma dell'HPV consta di 6 geni che codificano per proteine "precoci" (da E1 a E7) e 2 geni che codificano per proteine "tardive" (L1 e L2). Mentre le prime sono responsabili della replicazione virale, i geni L1 e L2 sono importanti per la formazione del capsido virale [11]. E' stato dimostrato come la proteina E7 prodotta dall'HPV-16 legghi e inattivi il gene oncosoppressore Rb, mentre la proteina E6 prodotta dall'HPV-18 abbia la capacità di legare e inattivare il gene oncosoppressore p53 favorendo così l'immortalità e la replicazione incontrollata delle cellule [11,12]. E' stato provato che le proteine E6 ed E7 siano necessarie e sufficienti a determinare la trasformazione delle cellule in vitro [13].

Altri agenti sessualmente trasmessi possono aumentare il rischio di carcinoma della cervice; tra questi il più studiato è la clamidia trachomatis. Nello studio di Smith et al. del 2004 sono stati analizzati 7 studi-controllo internazionali pubblicati tra il 1992 e il 2001 riguardanti il ruolo dell'infezione da Clamidia trachomatis nel rischio di sviluppare tumore cervicale. Lo studio includeva 1238 casi e 1100 controlli: tra i casi e i controlli HPV DNA positivi, il rischio di sviluppare carcinoma a istotipo squamoso era maggiore nelle donne sieropositive alla Clamidia mentre non aumentava per adenocarcinomi [14].

Non è stata riscontrata invece nessuna associazione tra tumori della cervice e infezioni da sifilide, gonorrea, vaginosi batterica, Citomegalovirus e Epstein-Barr.

- Fumo di sigaretta

Un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di una neoplasia cervicale sembra essere il fumo di tabacco [8]. Questa teoria fu introdotta per la prima volta nel 1977 da Winkelstein [15] e dopo di lui diversi studi hanno evidenziato un aumento del rischio del carcinoma della cervice di circa due volte nelle donne fumatrici rispetto alle non fumatrici. Tra i vari studi un ruolo importante è rivestito dal lavoro di Plummer et al. (2003) che analizza i risultati di 10 studi caso-controllo pubblicati tra il 1993 e il 2001 e condotti in diversi Paesi del mondo. Gli Autori hanno osservato un eccesso di rischio per le fumatrici tra le donne HPV positive; inoltre l'analisi per tipo istologico ha evidenziato una maggiore correlazione tra le donne fumatrici e l'istotipo squamoso [16]. Lo studio caso-controllo multicentrico internazionale ICESCC del 2006 ha inoltre evidenziato come il rischio di carcinoma a cellule squamose aumentasse con il numero di sigarette fumate al giorno e con la minore età di inizio dell'abitudine al fumo [17]. Diversi studi hanno cercato di identificare i meccanismi con i quali il fumo di sigaretta alterasse l'epitelio cervicale. I cancerogeni del fumo di tabacco hanno una concentrazione maggiore nella cervice rispetto al siero, suggerendo una possibile tossicità genetica. Gli effetti immunosoppressivi del fumo inoltre possono aumentare la persistenza dell'infezione da HPV.

1.3 SINTOMATOLOGIA

La sintomatologia nel carcinoma della cervice purtroppo si rende manifesta quando il tumore è già in fase avanzata. I sintomi sono determinati sia dalla localizzazione che dal volume del tumore ed i più frequenti sono:

- Sanguinamento vaginale

Il sanguinamento vaginale, spesso sotto forma di perdita acquosa rosata o francamente rossa, è solitamente il primo segno clinico della presenza della neoplasia. Frequentemente si ha un aumento delle perdite ematiche accompagnate da dolore dopo il rapporto sessuale.

Negli stadi più avanzati, soprattutto se si creano aree necrotiche all'interno della neoformazione, l'emorragia può diventare più abbondante e si ha la comparsa di perdite sierose e maleodoranti negli intervalli tra un'emorragia e l'altra.

- Dolore

Può essere presente un dolore di tipo gravativo a livello del fianco dovuto alla compromissione degli ureteri che vengono progressivamente stenosiati con il conseguente instaurarsi di un'idronefrosi che inizialmente è monolaterale, ma che nei casi più gravi diventa bilaterale estrinsecandosi in un quadro di insufficienza renale con anuria. La compromissione dei vasi linfatici pelvici comporta un dolore e un gonfiore a livello degli arti inferiori. In questi casi possono essere state raggiunte dalla neoplasia anche le radici del nervo sciatico per cui la paziente lamenta forti dolori difficilmente controllabili e risolvibili da terapia medica.

- Disturbi rettali e vescicali

Disturbi rettali (proctorragie, tenesmo e premiti) e disturbi vescicali (disuria, stranguria, ematuria) si hanno nei casi in cui il tumore abbia infiltrato questi organi mentre, nel caso di una distruzione delle loro pareti, si possono avere fistole fecali e/o urinarie.

Un altro quadro che può suggerire l'instaurarsi di una neoplasia cervicale è quello delle infezioni ricorrenti (cistiti, pieliti, pielonefriti).

A tutto questo corteo sintomatologico si possono aggiungere i segni e i sintomi legati alla possibile comparsa di metastasi a distanza: epatiche, polmonari e ossee le più frequenti.

2- ANATOMIA PATOLOGICA

Il cervicocarcinoma ha una storia naturale molto lunga (circa 10 anni) rappresentando l'evoluzione di un vasto spettro di lesioni precancerose. Tali lesioni possono sfaldare cellule anormali che sono rilevabili all'esame citologico che quindi risulta essere un ottimo test di screening [18]. Nel Pap test vengono considerate cellule epiteliali anormali quelle con anomalie del rapporto nucleo-citoplasma e della morfologia nucleare comprendenti sia le displasie (CIN1, CIN2, CIN3) sia le neoplasie.

2.1 LESIONI PRECANCEROSE

Nella valutazione di questo tipo di lesioni devono essere fatte diverse considerazioni:

- Esse rappresentano un continuum di modificazioni morfologiche con confini indistinti
- Esse non progrediscono sempre verso il cancro e anzi possono regredire spontaneamente, con il rischio crescente della persistenza o della progressione in cancro proporzionale alla gravità della lesione

- Esse sono associate al papillomavirus e tipi di HPV ad alto rischio sono osservati con frequenza crescente nei precursori di più alto grado

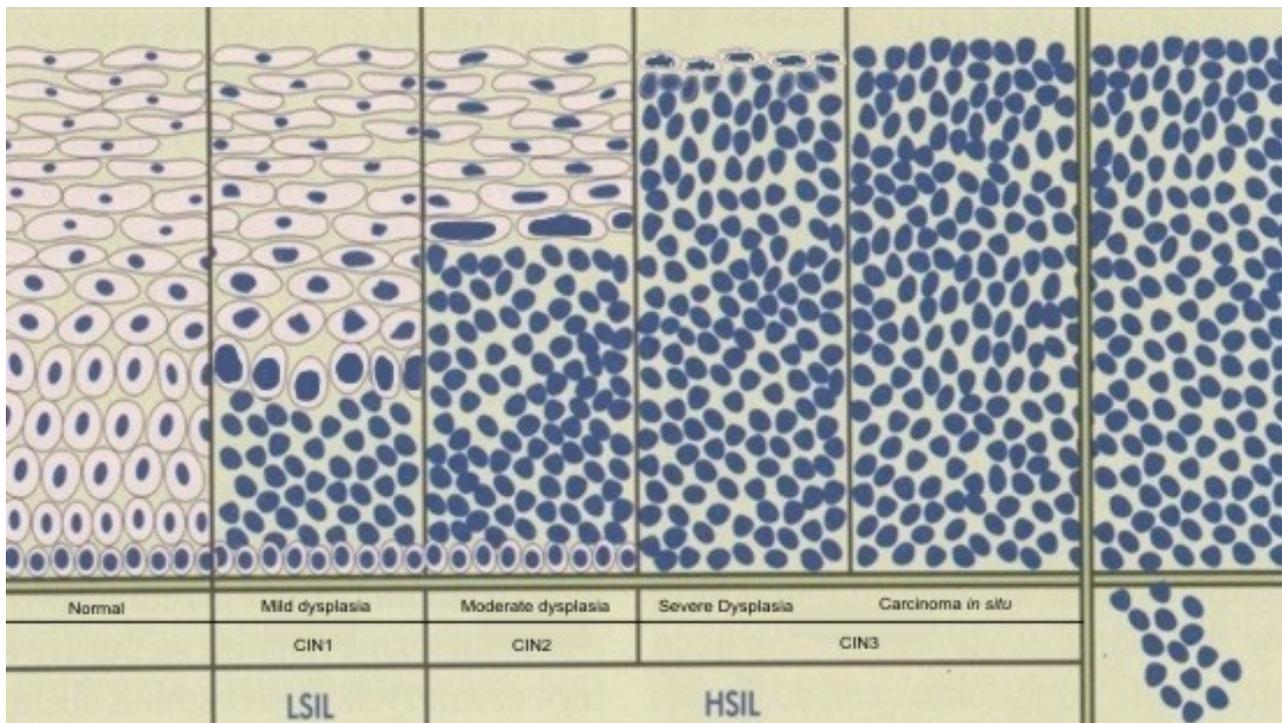
Le lesioni cervicali precancerose sono state classificate in vari modi; la classificazione più vecchia le distingueva in displasia lieve, displasia moderata, displasia severa e carcinoma in situ. Successivamente è stato introdotto il concetto di CIN (Neoplasia intraepiteliale cervicale) e le lesioni erano divise in:

- CIN1: ingrandimento e ipercromasia nucleare delle cellule epiteliali superficiali a dimostrazione degli effetti della replicazione attiva virale nelle cellule in maturazione (effetto citopatico virale). Le modificazioni nucleari possono essere accompagnate da aloni citoplasmatici (atipia coilocitica) con poche alterazioni delle cellule epiteliali degli strati profondi
- CIN2: Comparsa di cellule atipiche negli strati più profondi dell'epitelio squamoso con conservata (ma anormale) differenziazione verso gli strati cellulari spinoso e cheratinizzato. Le cellule atipiche mostrano modificazioni del rapporto nucleo-citoplasma; variazioni delle dimensioni nucleari; perdita della polarità; aumento delle figure mitotiche
- CIN3 (Carcinoma in situ): progressiva perdita di differenziazione accompagnata da una maggiore atipia in un numero crescente di strati dell'epitelio, finché esso è completamente sostituito da cellule immature atipiche, che non presentano alcuna differenziazione superficiale. Il carcinoma in situ presenta evidenze citologiche di neoplasia senza invasione della membrana basale [19]

Un'ultima classificazione divide le lesioni precancerose in due classi:

- **Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (L-SIL):** tale categoria comprende le lesioni citopatiche da virus HPV e le displasie di grado lieve
- **Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (H-SIL):** tale categoria comprende un ampio spettro di lesioni (CIN2, CIN3 e carcinoma in situ (CIS) [20]

Le lesioni precancerose si riscontrano più frequentemente nella terza-quarta decade di vita. La lesione può essere uni o multifocale e possono coesistere lesioni di gradi differenti.



2.2 CARCINOMA CERVICALE INVASIVO

La WHO (World Health Organization) riconosce 3 categorie di carcinomi invasivi della cervice uterina: i carcinomi a cellule squamose, gli adenocarcinomi e gli altri tumori epiteliali. In quest'ultima categoria rientrano le varianti più rare quali il carcinoma adenosquamoso, il carcinoma adenoideo a cellule basali, il carcinoma adenoideo-cistico, i tumori neuroendocrini e i tumori indifferenziati. L'istotipo più rappresentato risulta essere il carcinoma squamoso che costituisce più del 90% dei carcinomi cervicali e viene suddiviso in cheratinizzante e non cheratinizzante [21]. Nel carcinoma squamoso all'esame istologico si possono distinguere 3 gradi di differenziazione:

- **Grado 1:** tumore squamoso ben differenziato, composto da cellule di tipo spinoso con abbondante cheratina tendente a formare le cosiddette perle cornee epiteliali. L'attività mitotica è scarsa, il pleomorfismo nucleare poco evidente ed il citoplasma ampio. A questo gruppo appartiene circa il 15% di carcinomi squamosi
- **Grado 2:** tumore squamoso moderatamente differenziato, nel quale la cheratinizzazione risulta meno evidente mentre le cellule sono simili a quelle dei normali elementi parabasali.

L'attività mitotica ed il pleomorfismo nucleare sono più elevati. Circa il 58% dei carcinomi squamosi si possono includere in questo gruppo

- **Grado 3:** tumore squamoso composto da cellule piccole e scure con citoplasma scarso per cui i nuclei sembrano addensati gli uni agli altri. Non si vedono perle epiteliali cornee, le mitosi atipiche sono numerose. Circa il 27% dei tumori squamosi sono scarsamente differenziati

L'adenocarcinoma cervicale origina dalle cripte pseudo ghiandolari del canale cervicale o dai residui embrionali a livello della cervice uterina. Nella maggior parte dei casi evolve da cellule produttrici di muco e quindi di solito risulta essere un cancro mucinoso. Questo istotipo tende a proliferare in modo papillare o ad ulcerarsi e spesso diventa evidente tardivamente finché non ha raggiunto l'orifizio uterino esterno: per questo motivo la superficie della portio frequentemente appare normale alla visita ginecologica e all'esame colposcopico [22].

Dal punto di vista macroscopico il carcinoma cervicale può presentarsi sotto diversi aspetti:

- **Forma ulcerativa:** formazione di un'ulcera scavata con necrosi centrale
- **Forma esofitica:** aspetto "a cavolfiore", friabile, soffice e sanguinante spontaneamente al contatto
- **Forma a botte:** sviluppo endocervicale della neoplasia a partire dalla giunzione squamo-colonnare
- **Forma esofitica bulky:** evverte i margini della cervice e dilata la vagina

3- PREVENZIONE E DIAGNOSI PRECOCE

3.1 TEST DI PAPANICOLAOU (PAP TEST) E TEST HPV

Uno degli aspetti peculiari e importanti del carcinoma della cervice uterina è rappresentato dalla possibilità di diagnosticarlo precocemente quando la neoplasia non ha ancora infiltrato il connettivo sottoepiteliale e non ha ancora dato manifestazioni cliniche grazie a programmi di screening di massa. Occorrono infatti anni (dagli 8 ai 12) perché si sviluppi il cancro da lesioni precancerose (CIN). Il lungo periodo di latenza offre quindi la possibilità di scoprire anomalie citologiche e infezioni da HPV così da intervenire e impedire la trasformazione neoplastica.

Il Pap-test è a tutt'oggi l'esame fondamentale per effettuare il controllo sull'intera popolazione femminile e individuare neoplasie cervicali iniziali o alterazioni cellulari displastiche che potrebbero rappresentare una predisposizione alla trasformazione neoplastica. Grazie a questo test la mortalità per cancro della cervice uterina è diminuita negli ultimi 50 anni del 70%.

Il materiale di sfaldamento viene prelevato dall'eso- ed endo-cervice (attraverso spatola di Aire e cytobrush) e strisciato e fissato su vetrino per poi essere inviato al laboratorio per la colorazione secondo Papanicolaou [23].

L'American Cancer Society raccomanda che dopo l'inizio dell'attività sessuale, o dopo i 20 anni, si effettuino due Pap test in un anno; se negativi gli strisci devono essere ripetuti ogni 3 anni [24].

Il Pap-test tradizionale ha una sensibilità che oscilla circa tra il 60 e il 70% e una specificità media del 95% con una possibilità tra il 10 e il 25% di falsi negativi [23,24].

Negli ultimi anni per cercare di migliorarne la sensibilità è stato introdotto il Pap-test su fase liquida o Thin Prep. Dopo la raccolta del campione la spatola di Aire e il cytobrush vengono lavati in una soluzione conservante ottenendo così una sospensione di cellule utilizzata per allestire uno strato sottile di cellule su vetrino. I vantaggi di questa metodica sono la minore presenza di artefatti

da fissazione o di oscuramento cellulare (per presenza di cellule ematiche o infiammatorie) con possibile riduzione dei campioni inadeguati e la possibilità di utilizzare il medesimo campione per test complementari come la tipizzazione virale (HPV-test). Di contro sicuramente il Thin Prep ha un costo più elevato rispetto al metodo tradizionale [25].

Le classificazioni terminologiche per classificare le alterazioni del Pap-test sono state diverse. Oggi la prima classificazione, ideata da Papanicolaou, è in disuso ed è stata sostituita dalla classificazione Bethesda nata nel 1999 e rivista nel 2001 per ridurre la generale confusione tra laboratori e clinici [20].

Negli ultimi anni è stata proposta una nuova strategia di screening per il carcinoma della cervice uterina che vede l'associazione del Test HPV (HC2) alla citologia classica. Il Test HPV infatti è il metodo più usato per rivalutare risultati dubbi dati dal Pap test (ASC-US) in donne tra i 20 e i 30 anni. Se il test rivela che queste donne non hanno contratto l'infezione da HPV si consiglia di ripetere il Pap test entro i 12 mesi successivi; se invece è presente un'infezione è indicata la colposcopia. Nelle donne di età superiore ai 30 anni invece è consigliato eseguire il Test HPV insieme al Pap test [26].

3.2 COLPOSCOPIA

La colposcopia è l'esame di secondo livello nella diagnosi precoce del carcinoma cervicale e permette la visualizzazione della cervice uterina con eventuale biopsia per l'esame istologico [24].

L'esame colposcopico è oggi considerato indispensabile e deve precedere la diagnosi istologica definitiva poiché consente di identificare le zone dove eseguire le biopsie. La tecnica si avvale dell'ausilio di un microscopio binoculare (colposcopio) per la visualizzazione ingrandita della portio e viene classicamente diviso in tre tempi:

- Visione senza reagenti per il controllo delle caratteristiche dell'essudato cervico-vaginale con eventuale applicazione di soluzione fisiologica per detersione del muco cervicale
- Visione dopo applicazione di soluzione di acido acetico al 5%

- Visione dopo applicazione di soluzione iodo-iodurata (Lugol forte) : test di Schiller

3.3 BIOPSIA CERVICALE

La biopsia cervicale deve essere eseguita nel caso di Pap test positivo o dubbio e/o di esame colposcopico indicante delle zone sospette con l'intento di stabilire la presenza o meno di una neoplasia e le sue caratteristiche [24].

L'esame biotico può consistere in una biopsia mirata della lesione sospetta, eventualmente associata a curettage endocervicale; in una escissione della zona di trasformazione con ansa diatermica o in una conizzazione.

La biopsia mirata consiste in un prelievo di tessuto piuttosto esiguo che può essere eseguito contestualmente alla colposcopia ed è attuato con apposita pinza o con l'ansa diatermica. Le tecniche di escissione con ansa hanno sono ampiamente utilizzate non solo a scopo diagnostico ma anche come mezzo terapeutico per il trattamento di lesioni preinvasive della cervice uterina. L'ansa, rispetto ad altre tecniche quali la laser vaporizzazione, ha il grande vantaggio di asportare senza distruggere il tessuto e questo permette la diagnosi istologica sul pezzo asportato. Una delle procedure elettrochirurgiche più utilizzate è la LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) che utilizza un generatore di energia elettrica ad alta frequenza attaccato ad un sottile filo ad ansa che, quando azionato, agisce come bisturi.

Conizzazione

La conizzazione consiste nell'escissione di una porzione del collo uterino e trova indicazione nei casi in cui non sia possibile visualizzare l'intera zona di trasformazione o l'area atipica al colposcopio, quando l'area risulti molto estesa, quando siano visibili vasi atipici, quando il curettage endocervicale abbia messo in evidenza un epitelio con segni di malignità o quando la biopsia risulti negativa con Pap test ripetutamente positivi. Anche la conizzazione offre il vantaggio

di poter essere una terapia definitiva della lesione soprattutto per quanto riguarda neoplasia intraepiteliali.

3.4 VACCINAZIONE ANTI-HPV

Mentre lo screening (Pap test e HPV-test) rappresenta il principale strumento di prevenzione secondaria del carcinoma della cervice uterina, il vaccino anti-HPV costituisce il principale metodo della prevenzione primaria delle lesioni HPV-correlate.

In base al loro potenziale oncogenico i ceppi HPV sono convenzionalmente suddivisi in 3 grandi gruppi: a basso rischio di trasformazione, a rischio intermedio e ad alto rischio (16,18,31,33,45,51,52). Tuttavia circa il 70% dei cancri del collo dell'utero risultano associati a un'infezione dei genotipi 16 e 18. L'efficacia di vaccini profilattici si basa sulla stimolazione delle difese immunitarie naturali contro l'invasione da parte dell'HPV. L'azione di questi vaccini consiste nella produzione di anticorpi neutralizzanti nel siero che risultano presenti anche nella mucosa cervicale per secrezione locale o per trasudazione. La ricerca si è concentrata su vaccini costituiti da particelle simil-virali (Virus Like Particles o VLP) e non su virus vivi/attenuati che quindi risultano non infettivi né oncogenetici [27]. L'agenzia americana FDA raccomanda la vaccinazione nella popolazione femminile dai 9 ai 26 anni mentre in Italia l'offerta pubblica gratuita della vaccinazione è rivolta alle bambine tra gli undici e i dodici anni di età (nate dopo il 1997).

La somministrazione del vaccino anti-HPV è particolarmente vantaggiosa se effettuata prima dell'inizio dell'attività sessuale poiché induce un'efficace protezione prima di un' eventuale infezione con il virus, evenienza che normalmente si verifica subito dopo l'inizio dei rapporti sessuali.

L'uso del vaccino non è raccomandato in gravidanza anche se studi condotti su animali non hanno indicato effetti teratogeni mentre la vaccinazione può essere eseguita in donne che allattano [28].

I vaccini anti-HPV attualmente in commercio sono due e sono entrambi sicuri ed efficaci:

- *Cervarix* : vaccino bivalente contro gli HPV 16 e 18
- *Gardasil* : vaccino tetravalente contro gli HPV 6,11,16,18

La vaccinazione viene praticata iniettando per via intramuscolare una fiala di vaccino secondo lo schema 0-1-6 mesi nel caso del Cervarix e secondo lo schema 0-2-6 mesi nel caso del Gardasil. Gli effetti collaterali più comunemente riportati negli studi clinici sono stati reazioni in sede di iniezione (eritema, gonfiore, dolore), cefalea, mialgie e febbre.

Poiché la vaccinazione è diretta contro i tipi di HPV 16-18 che sono responsabili solo del 70% dei cancri cervicali, si raccomanda di continuare a sottoporsi ai test di screening periodici per il cancro della cervice uterina.

4- STADIAZIONE E PROGNOSI

4.1 STADIAZIONE

Tra tutti i tumori ginecologici il carcinoma della cervice uterina è l'unico ad avere una stadiazione di tipo clinico-strumentale. Una volta assegnato, lo stadio clinico non va più cambiato ma deve essere eventualmente integrato con la stadiazione istopatologica dopo intervento chirurgico. A partire dagli anni '50 la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) ha istituito un proprio sistema di stadiazione per i tumori ginecologici con l'intento rendere il trattamento di queste patologie univoco ed ottimale nelle varie realtà a livello mondiale. L'ultima classificazione FIGO attualmente in uso è quella pubblicata all'inizio del 2009; per maggiore completezza tuttavia è opportuno tener presente anche la classificazione TNM dell'Unione Internazionale contro il cancro (UICC) [29].

FIGO	CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA	TNM
I	Carcinoma confinato alla cervice (l'estensione al corpo può essere tralasciata).	T1
IA	Diagnosi solo microscopica.	T1a
IA1	Invasione stromale di profondità ≤ 3 mm, estensione orizzontale ≤ 7 mm	T1a1
IA2	Profondità ≤ 5 mm, estensione orizzontale ≤ 7 mm.	T1a2
IB	Lesione superiore a T1A2.	T1b
IB1	Lesione clinicamente visibile minore di 4 cm di diametro.	T1b1
IB2	Lesione clinicamente visibile maggiore di 4 cm di diametro.	T2b2
II	Il carcinoma si estende oltre la cervice uterina ma non coinvolge il 1/3 inferiore della vagina o il parametrio fino alla parete pelvica.	T2
IIA	Assenza di evidente coinvolgimento parametrico.	T2a
IIA1	Dimensioni minori di 4 cm e coinvolgimento di meno di un 1/3 vagina.	T2a1
IIA2	Dimensioni maggiori di 4 cm e coinvolgimento di più di un 1/3 vagina.	T2a2
IIB	Evidente coinvolgimento parametrico.	T2b
III	Il carcinoma si estende alla parete pelvica. All'esplorazione rettale non vi è nessuno spazio libero dall'invasione del carcinoma tra la neoplasia e la parete pelvica. Il tumore coinvolge il terzo inferiore della vagina. Idronefrosi o alterata funzione renale sono inclusi, se non da altra causa	T3
IIIA	Invasione del 1/3 inferiore della vagina senza estensione alla parete pelvica.	T3a
IIIB	Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene escluso.	T3b

IV	Il carcinoma si estende oltre la pelvi vera o ha clinicamente coinvolto la mucosa della vescica o del retto. Un edema bolloso, in quanto tale, non permette di classificare la lesione allo stadio IV.	T4
IVA	Diffusione agli organi adiacenti (vescica, retto).	T4
IVB	Diffusione agli organi a distanza.	M1

La stadiazione clinico-strumentale del carcinoma della cervice si basa sull'utilizzo della colposcopia, della visita in narcosi, della risonanza magnetica e della tomografia a emissione di positroni (TAC-PET) come riportato dalle linee guida NCCN del 2013. Sono anche raccomandate, nelle forme localmente avanzate, una cistoscopia e una rettoscopia per eventuali infiltrazioni d'organo.

4.1.1 Visita in narcosi

L'esame ginecologico bimanuale in narcosi deve essere eseguito per via vaginale e per via rettale. Esso consente di valutare le dimensioni del tumore e l'entità dell'interessamento dei parametri.

4.1.2 Risonanza magnetica

La RM è attualmente riconosciuta come la metodica strumentale migliore per la valutazione del carcinoma della cervice uterina a causa della sua elevata risoluzione di contrasto nello studio dei tessuti molli. Essa viene impiegata nella stadiazione clinica, nella valutazione della risposta al trattamento neoadiuvante, nel monitoraggio della terapia radiante e nel follow-up post trattamento. L'accuratezza della RM, riportata in letteratura, nel predire l'invasione parametrica varia dall'80 all'87% mentre ha difficoltà nel rilevare invasioni dei fornici vaginali poiché in condizioni di normalità lo spazio tra fornici ed esocervice è virtuale [30]. L'accuratezza della risonanza magnetica nell'identificazione delle metastasi linfonodali è piuttosto limitata con una sensibilità che varia dal 38 all'89% ed una specificità tra il 78 e il 99% [31]. Il criterio dimensionale

universalmente riconosciuto per la definizione di un linfonodo metastatico sospetto corrisponde al diametro assiale corto > 1 cm [32].

4.1.3 Tomografia ad emissione di positroni (PET)

La PET con 18F-FDG (Fluorodesossiglucosio radiomarcato) rappresenta un esame diagnostico funzionale in grado di valutare quale sia l'estensione globale e l'attività metabolica della neoplasia. L'associazione con la TC (PET/TC) consente di ottenere una diagnostica per immagini ottimale del tumore e delle lesioni metastatiche per l'associazione delle alterazioni strutturali evidenziate della TC con quelle funzionali fornite dalla PET.

Nella gestione del carcinoma della cervice è ampiamente utilizzata sia nella stadiazione sia nella rivalutazione della risposta alla terapia neoadiuvante e nel follow up della malattia. Per quanto riguarda il tumore primitivo tuttavia la PET non risulta essere molto accurata nel rilevarne i margini; tumori con diametro < 7 mm infatti risultano negativi alla valutazione metabolica [33]. Nella valutazione dei linfonodi metastatici, grazie all'attività metabolica delle cellule tumorali, la PET/TC fornisce un'elevata accuratezza con sensibilità pari al 79-84% e specificità del 95-99% addirittura maggiore della RM [34].

Nell'ambito del cancro della cervice uterina, in accordo con la classificazione FIGO, si possono distinguere due entità cliniche che hanno diversa prognosi e diversi trattamenti terapeutici:

- Il carcinoma micro invasivo (stadi IA1 – IA2)
- Il carcinoma inizialmente invasivo (stadi IB1 – IIA1)
- Il carcinoma localmente avanzato (stadi IB2-IVB)
- Il carcinoma metastatico (IVB)

4.2 VIE DI DIFFUSIONE

Il carcinoma della cervice uterina può diffondersi per continuità, per via linfatica e più tardivamente per via ematica.

Per continuità il tumore tende a coinvolgere la mucosa dei fornici vaginali (soprattutto quelli laterali) e può propagarsi al restante tratto della vagina. Frequentemente e precocemente si diffonde alle strutture parametriali e al paracolpo (unilateralmente o bilateralmente) fino a raggiungere in alcuni casi la parete pelvica. Nelle fasi avanzate di malattia possono essere coinvolti gli ureteri e i legamenti utero – sacrali. Molto raramente la neoplasia progredisce verso l'alto infiltrando il corpo uterino e in alcuni casi l'endometrio. Possono essere coinvolti anche il retto e la vescica, quest'ultima con più facilità poiché il fornice anteriore è più stretto e il setto vescico – cervicale è più sottile di quello vagino – rettale. L'infiltrazione del retto può essere apprezzata con l'esplorazione rettale e vaginale combinata presentandosi come un ispessimento irregolare dello spazio retto – vaginale e con una fissità della mucosa rettale.

Per via linfatica il tumore si diffonde attraverso i parametri in cui decorrono i vasi linfatici. La neoplasia raggiunge in questo modo i linfonodi parametriali, pelvici, para-aortici e para-cavali. Le stazioni linfonodali pelviche che di solito sono le prime ad essere coinvolte sono in ordine di frequenza le iliache esterne, le otturatorie, le ipogastriche (iliache interne) e le iliache comuni. La diffusione per via ematica coinvolge più frequentemente il polmone, il fegato, l'intestino e le ossa.

4.3 PROGnosi

Sono stati individuati una serie di fattori predittivi circa la sopravvivenza globale e la possibile comparsa di lesioni metastatiche in donne trattate per carcinoma cervicale. Il fattore prognostico più importante è rappresentato dalla presenza del coinvolgimento linfonodale. Le possibilità di guarigione si riducono di circa il 50% in caso di positività dei linfonodi pelvici e diventano ancora minori se anche i linfonodi para-aortici presentano metastasi. Generalmente il coinvolgimento linfonodale è tanto più elevato quanto più è avanzato lo stadio della malattia anche se alcuni istotipi di tumori hanno frequenze di metastasi linfonodali più alte. A parità di stadio clinico di malattia le

pazienti con linfonodi positivi hanno una sopravvivenza a 5 anni pari a circa la metà delle pazienti con linfonodi negativi [35].

Altri fattori che influenzano la prognosi e il trattamento del carcinoma cervicale sono il volume del tumore, il grado di differenziazione e naturalmente lo stadio di malattia.

Un grosso volume tumorale ha sicuramente un rischio più elevato di metastatizzazione e di possibili recidive. Per quanto riguarda il grado di differenziazione è noto come tumori scarsamente differenziati (G3) metastatizzino più rapidamente e con molta più frequenza.

In conclusione la sopravvivenza a 5 anni nel tumore microinvasivo si attesta attorno al 95% mentre per i tumori invasivi varia dall'85% al 20% circa dallo stadio IB al IV [35,36].

5- STRATEGIE TERAPEUTICHE

Come per ogni altra neoplasia, la scelta del trattamento del carcinoma della cervice uterina è influenzato da una serie di fattori che comprendono lo stadio della malattia, i vari fattori prognostici, le aspettative terapeutiche, l'età e le volontà della paziente (possibili future gestazioni) e la sua futura qualità di vita. La valutazione di tutti questi parametri guida la scelta verso il trattamento ritenuto più giusto ed efficace che può essere chirurgico conservativo o radicale, radiante, chirurgico e chemioterapico combinato o chirurgico e radiante combinato.

Le possibili strategie terapeutiche di questa neoplasia variano soprattutto in funzione dello stadio della malattia dividendosi in tre grandi gruppi: la malattia iniziale, il carcinoma localmente avanzato (LAAC) e la malattia metastatica. Mentre per quanto riguarda la malattia iniziale il trattamento standard riconosciuto è quello chirurgico radicale con possibilità (in casi selezionati) di operare un trattamento conservativo o radioterapico; negli stadi avanzati il gold standard rimane il radio-chemioterapia concomitante (RTCT) anche se alcuni autori in questi ultimi anni hanno proposto e praticato trattamenti alternativi quali la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia

radicale (NACT+ RS) o radio-chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale (RTCT+ RS) [37,38].

5.1 STADI INIZIALI

Il trattamento standard del carcinoma della cervice ai primi stadi è tradizionalmente costituito dall'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica negli stadi IA2-IB1 e dall'isterectomia semplice nello stadio IA1 con un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni dell'87-92% [39].

5.1.1 Trattamento chirurgico radicale

L'obiettivo della chirurgia è rimuovere il sito primario della neoplasia e le sue possibili vie di diffusione loco-regionali. L'isterectomia radicale rappresenta una delle strategie primarie nel trattamento del tumore della cervice uterina. Questo intervento è caratterizzato da un alto tasso di guarigione ma anche da complicanze che riguardano in maniera particolare il distretto uretero-vescicale e l'innervazione degli organi pelvici. Con l'obiettivo di modulare la radicalità e di preservare le principali vie nervose nel 2008 Querleu e Morrow hanno pubblicato una nuova classificazione dell'isterectomia (recentemente aggiornata) che ha modificato sostanzialmente quella precedente di Piver e Rutledge del 1974. La classificazione di Querleu-Morrow si basa sull'estensione laterale della resezione e consiste in 4 tipi di isterectomia radicale [40]:

- TIPO A: è un'isterectomia extrafasciale senza spostare gli ureteri dal proprio letto e comprende la transezione del paracervice medialmente all'uretere, dei legamenti utero-vescicali e utero-sacrali con asportazione di meno di 1 cm di vagina.
- TIPO B: comprende la resezione parziale dei legamenti utero-sacrali e vescico-uterini a distanza dall'utero. L'uretere viene spostato dal proprio letto anatomico e lateralizzato, con transezione del paracervice a livello del tunnel ureterale e viene asportato più di 1 cm di

vagina. La classe B si differenzia in B1 (senza asportazione linfonodale) e in B2 (con l'aggiunta dell'asportazione dei linfonodi paracervicali laterali).

- TIPO C: comprende la transezione del legamento utero-sacrale a livello rettale e del legamento vescico-uterino a livello vescicale con mobilizzazione completa dell'uretere dal proprio letto e asportazione di 2 cm circa di vagina con rispettivi paracolpi. Anch'essa può suddividersi in due tipi: C1 in cui il legamento utero-sacrale è resecato dopo la separazione dal nervo ipogastrico; C2 in cui la paracervice è completamente resecata, comprendendo la parte caudale della vena uterina profonda.
- TIPO D: è una procedura ultra radicale simile all'exenteratio e anch'essa è suddivisa in due sottotipi: D1 con resezione dell'intera paracervice lungo i vasi ipogastrici esponendo i fasci del nervo sciatico; D2 con resezione dell'intera paracervice con i vasi ipogastrici e le adiacenti strutture fasciali e muscolari.

Nello stesso lavoro i due Autori, utilizzando le arterie maggiori come confini anatomici, hanno proposto anche una nuova classificazione della linfadenectomia in 4 livelli:

- Livello 1: linfonodi iliaci interni ed esterni
- Livello 2: Linfonodi iliaci comuni (esclusi i parasacrali)
- Livello 3: linfonodi aortici infra-mesenterici
- Livello 4: linfonodi aortici infrarenali

Il limite tra il livello 1 e il livello 2 è rappresentato dalla biforcazione dell'arteria iliaca comune, quello tra i livelli 2 e 3 dalla biforcazione aortica e quello tra i livelli 3 e 4 dall'arteria mesenterica inferiore.

La disfunzione vescicale (4-80%) e la formazione di linfocisti sono tra le più comuni complicanze di questo tipo di intervento. La disfunzione vescicale è il risultato della sezione degli ureteri alla base della vescica e della sezione dei legamenti utero-sacrali, con interruzione anatomica dei nervi vescicali. Tanto maggiore è la radicalità tanto più grave risulta il danno neurologico. La formazione

di linfocisti dopo isterectomia radicale con linfoadenectomia è dovuta all'interruzione dei vasi linfatici pelvici efferenti e può estrinsecarsi come linfedema, dolore pelvico e infezioni. La variazione dell'incidenza della formazione di linfocisti dipende anche in questo caso dal grado di radicalità e quindi dall'estensione della linfoadenectomia oltre che dal posizionamento o meno di drenaggio retroperitoneale a caduta [41].

Il danno alle fibre nervose pelviche può compromettere anche la funzionalità intestinale (circa 40% dei casi) e in oltre il 20% delle pazienti può interessare anche la sfera sessuale con ripercussioni importanti legate alla percezione della propria femminilità [41].

Altre possibili complicanze sono rappresentate dalla possibile insorgenza di trombosi venose profonde ed embolie polmonari che tuttavia negli ultimi anni hanno avuto un calo di incidenza grazie all'utilizzo della profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare somministrata da alcune ore prima dell'intervento chirurgico fino a completa ripresa della deambulazione e all'utilizzo nel post-operatorio di calze antitrombo.

Anche se la chirurgia laparotomica rimane la tecnica standard per questo tipo di tumore, negli ultimi anni la chirurgia mini-invasiva ha preso sempre più piede nel trattamento delle patologie tumorali ginecologiche compreso il cancro della cervice. Le 3 tecniche mini-invasive impiegate sono la laparoscopia classica, la laparoscopia "one port" e la chirurgia robotica.

La laparoscopia classica è una metodica chirurgica eseguita in anestesia generale che, in confronto alla laparotomia, ha il vantaggio di minimizzare il trauma della parete addominale riducendo i tempi chirurgici, il dolore postchirurgico associato all'incisione laparotomica e di accorciare la degenza postoperatoria. Si esegue una prima incisione in prossimità della cicatrice ombelicale attraverso la quale si introduce anidride carbonica all'interno della cavità addominale per poter separare gli organi addominali e pelvici ed avere una buona visione e uno spazio sufficiente per poter eseguire gli atti chirurgici. Attraverso la stessa incisione si introduce il laparoscopio, uno strumento ottico collegato ad una fonte luminosa e ad un sistema video attraverso il quale si esamina l'interno della cavità addominale e pelvica. Si eseguono quindi solitamente altre due incisure attraverso le quali si

introducono gli strumenti chirurgici. Uno studio italiano del 2009 ha valutato la fattibilità dell'approccio laparoscopico nell'isterectomia radicale e nella linfadenectomia pelvica in 107 pazienti affette da cancro della cervice uterina IB1. I risultati sono stati importanti con un numero medio di linfonodi asportati pari a 26 (range 11-48), una perdita ematica media di 200 ml (range 50-550 ml) e un tempo operatorio medio di 305 min (range 220-505). Soltanto in 3 casi è stato necessario convertire l'intervento in laparotomia per la presenza di metastasi linfonodali macroscopiche. Dopo un follow-up di 30 mesi 11 pazienti hanno presentato ripresa di malattia (10%) mentre la sopravvivenza globale è stata del 95%. La maggiore complicanza dell'approccio laparoscopico riportata in questo studio è stata la morbidità urologica che però è andata scemando con l'aumentare dell'esperienza dei chirurghi [42].

La chirurgia laparoscopica "one port" è stata concepita e introdotta per migliorare i vantaggi della chirurgia mini invasiva rispetto alla chirurgia laparotomica. In questa tecnica infatti si pratica una sola incisione per entrare nella cavità addominale in prossimità della cicatrice ombelicale. Questo tipo di approccio però presenta ancora delle significative limitazioni e difficoltà tecniche come la collisione degli strumenti, la visione lineare, e l'assenza di triangolazione tra gli strumenti. Inoltre l'incisione addominale più larga e il conseguente maggiore impegno della fascia muscolare aumentano il rischio di incorrere in una patologia erniaria nella sede del port.

La maggiore novità in termini di tecnologia chirurgica è stato lo sviluppo del sistema "da Vinci", unico sistema attualmente in produzione e approvato dalla FDA per la chirurgia endoscopica robotica e dall'aprile 2005 per quella ginecologica. Il sistema "da Vinci" è composto da tre elementi principali: la consolle, l' "insight vision system" e il carrello con i bracci robotici.

La consolle è la postazione del chirurgo operatore dalla quale può operare a distanza utilizzando due controlli manuali e quattro pedali osservando il campo operatorio grazie a un visore stereoscopico 3D in alta definizione. I pedali danno la possibilità di muovere la telecamera, regolare la messa a fuoco, attivare l'energia bipolare e monopolare e selezionare gli strumenti da utilizzare.

L' "insight vision system" è costituito dall'ottica che offre una visione tridimensionale e nella sua parte terminale è programmata per regolare la temperatura in modo da minimizzare l'opacizzazione della telecamera durante la chirurgia.

Il carrello possiede quattro bracci robotici, ciascuno dei quali controlla un diverso strumento chirurgico. Sul campo operatorio è comunque necessaria la presenza di un assistente che, attraverso una via d'accesso ausiliaria, aiuta il primo operatore in alcune fasi chirurgiche.

I vantaggi dell'approccio robotico sono rappresentati sicuramente dalla visione tridimensionale all'interno della cavità addominale che consente di apprezzare meglio i diversi piani anatomici e dal maggiore controllo dei movimenti grazie a un sistema che demoltiplica i movimenti dell'operatore e li trasforma in micromovimenti privi di qualsiasi tremore. Il principale svantaggio della chirurgia robotica è rappresentato dal costo; la spesa iniziale per l'acquisto si aggira infatti intorno al milione e mezzo di dollari a cui vanno aggiunti i costi di manutenzione e dei singoli strumenti. A questo vanno aggiunti l'aumento di tempi complessivi in sala operatoria dovuti alla preparazione del sistema ed i tempi necessari all'addestramento dei chirurghi [43,44].

5.1.2 Terapia conservativa

Per soddisfare determinate necessità e volontà di pazienti giovani quali il desiderio di prole, in casi selezionati e in stadi iniziali di malattia, è possibile orientarsi verso un trattamento conservativo che eviti l'isterectomia radicale. Sono state descritte diverse procedure conservative effettuate per via vaginale, laparotomica, laparoscopia e robotica, che differiscono per tecnica chirurgica andando dalla conizzazione alla trachelectomia. Il primo a introdurre la trachelectomia radicale vaginale (RVT) con linfadenectomia pelvica fu Dargent nel 1986. Anche se recentemente sono stati descritti casi di trachelectomia radicale robotica e laparoscopica [45], il numero maggiore di esperienze riportate in letteratura riguarda la RVT. I criteri di selezione per questa tecnica sono:

- Tumori fino allo stadio IB1 (<2cm)
- Esclusione di istotipi sfavorevoli

- Non evidenze di metastasi linfonodali
- Forte desiderio di conservare la fertilità

I risultati mostrano un basso tasso di morbilità in termini di complicanze intra-operatorie (4) e post-operatorie (12%) [46].

Gien et al. [47] hanno riportato un tasso di recidive del 4-5,3% con un tasso di mortalità del 2,5-3,2% non riscontrando differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni e complessiva a confronto con l'isterectomia radicale.

Una recente meta-analisi condotta su 3 studi controllati ha dimostrato l'assenza di differenze statisticamente significative tra trachelectomia radicale e isterectomia radicale in termini di tassi di recidiva, sopravvivenza libera da malattia e globale a 5 anni, mortalità post-operatoria, complicanze intra- e post-operatorie, trasfusioni di sangue e numero di linfonodi dissecati. La trachelectomia risulta superiore però in termini di sanguinamento intra-operatorio, riduzione del tempo di ripresa della minzione e della degenza ospedaliera [48].

In una review pubblicata da Maneo et al. [49] è stata presentata una serie di 36 pazienti con tumore allo stadio IB1 trattate con conizzazione e linfadenectomia pelvica. Ad un follow up di 66 mesi (range 6-168) fu osservata una sola recidiva linfonodale pelvica. Sono state riportate 32 gravidanze in 17 pazienti di cui 2 pre-termine. Questo studio ha concluso che la conizzazione con linfadenectomia può rappresentare un trattamento sicuro ed attuabile per le lesioni cervicali < 2cm con linfonodi negativi.

Fino a quando non si avrà a disposizione un numero di dati consistenti è comunque importante porre attenzione alla selezione delle pazienti che possono beneficiare di un trattamento conservativo.

5.1.3 Radioterapia esclusiva

Le neoplasie della cervice localizzate (stadio FIGO IB1-IIA1) possono essere trattate adeguatamente sia con chirurgia radicale sia con radioterapia esclusiva. La scelta del trattamento

dipende da svariati fattori tra cui ragioni cliniche (età e condizioni generali della paziente, obesità, comorbilità), fattori oncologici (tipo istologico e rischio di compromissione linfonodale), esperienze e scuole di pensiero dell'equipe. Uno studio clinico controllato pubblicato nel 1997 e aggiornato a circa 20 anni dalla sua chiusura conferma che i risultati in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e tossicità non sono significativamente diversi per le due metodiche di trattamento [50].

Il trattamento radiante, per essere adeguato, deve comprendere sia la radioterapia a fasci esterni sia la brachiterapia endocavitaria vagino-cervicale.

E' importante che il tempo totale del trattamento sia il più breve possibile (non superiore alle 7-8 settimane): è stato calcolato infatti che, a parità di dose, il prolungamento del tempo di trattamento comporti una riduzione della probabilità di controllo locale e di sopravvivenza di circa lo 0,5-1% per ogni giorno oltre le 8 settimane.

L'obiettivo del trattamento radioterapico è quello di indirizzare una dose sufficiente di radiazione ionizzante sulle cellule cancerogene per danneggiarne il DNA rispettando il più possibile il tessuto non neoplastico circostante. La terapia radiante può essere utilizzata in qualunque stadio clinico del cancro cervicale indipendentemente dall'età, dalla costituzione fisica e dalla coesistenza di eventuali copatologie mediche della paziente.

Le due modalità di trattamento più usate per il carcinoma della cervice sono:

- L'irradiazione esterna della pelvi e in alcuni casi dell'area paraaortica con sorgenti di radiazioni ad alta energia
- La radioterapia endocavitaria (brachiterapia) con tecnica ad alta intensità di dose (high dose rate) oppure a bassa intensità di dose (low dose rate).

Le due modalità devono essere usate in associazione nel caso si decida per un trattamento radiante esclusivo poiché mentre l'irradiazione esterna cerca di eliminare la malattia a livello della parete laterale dei parametri, dei linfonodi pelvici e ogni possibile propagazione al di fuori della pelvi, l'irradiazione endocavitaria si cerca di colpire la neoplasia cervicale primitiva.

La radioterapia risulta essere il trattamento di scelta per gli stadi avanzati (III e IV secondo FIGO) e per molti stadi Ib estesi, può rappresentare una valida alternativa negli stadi iniziali e ha inoltre un vasto utilizzo nelle pazienti anziane (> 75 anni) e nelle pazienti che hanno grossi fattori di rischio per il trattamento chirurgico.

Radioterapia esterna

I volumi bersaglio della neoplasia devono essere delineati su sezioni TC o RM acquisite nella posizione di trattamento. Queste immagini devono poi essere elaborate con sistemi di pianificazione tridimensionale per valutare il volume di tessuto trattato con dose utile, la distribuzione della dose nella pelvi e la dose che ha colpito organi critici (vescica e retto). Lo scopo delle radiazioni esterne negli stadi iniziali IB e IIA è quello di erogare una dose cancericida che poi verrà completata con l'irradiazione endocavitaria. Nelle lesioni avanzate (stadi III e IV) invece, l'irradiazione esterna diventa il trattamento primario poiché in questi casi la brachiterapia può provocare gravi danni alla vescica e al retto.

Gli effetti collaterali del trattamento radioterapico esterno sono solitamente a carico dell'intestino tenue: enterite segmentaria, stenosi ed occlusioni intestinali, fistole enteriche. Queste complicanze sono più frequenti nelle donne magre soprattutto anziane e donne operate in laparotomia in cui si sono formate aderenze tra le anse intestinali e la parete addominale. Altri effetti collaterali si possono riscontrare a carico della vescica (cistiti emorragiche, fistole vescico-vaginali) ed eccezionalmente a carico dello scheletro pelvico (osteiti ed osteonecrosi).

Radioterapia endocavitaria

La brachiterapia è diventata ormai un elemento cardine nel trattamento esclusivo del carcinoma della cervice uterina e può essere effettuata con varie modalità. Nella tecnica a bassa intensità di dose (LDR) vengono erogate dosi di 0,5-1 Gy/ora e il trattamento è di tipo continuativo per alcuni giorni con paziente ospedalizzata. Dosi e tempistiche simili si riscontrano nella brachiterapia a dose pulsata (PDR) in cui però la dose non è somministrata continuamente ma con pulsate di breve durata. Attualmente però si preferisce utilizzare la metodica ad alta intensità di dose (HDR) nella

quale si erogano dosi molto elevate, dell'ordine di 1 Gy/minuto, in breve tempo. Il trattamento in questo caso è di solito ambulatoriale con una migliore gestione della dose in relazione al volume da irradiare. Per tutte le metodiche, la gestione delle sorgenti radioattive avviene attraverso proiettori remote loading.

Il vantaggio della radioterapia endocavitaria rispetto a quella a fasci esterni è rappresentato dall'alto dosaggio sia all'interno del bersaglio, dove si raggiungono dosi molto elevate, sia nei tessuti limitrofi dove la dose diminuisce rapidamente. Grazie a tale metodica quindi si può trattare in modo adeguato la neoplasia risparmiando al tempo stesso organi critici quali vescica e retto.

5.2 MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA (LAAC)

Per le neoplasie in questi stadi (stadio FIGO \geq IB2), la radioterapia rappresenta il trattamento di scelta [51]; a questa va associata una chemioterapia concomitante preferibilmente basata sui derivati del platino. Lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/m² di Cisplatino per tutta la durata della radioterapia.

Nelle ultime decadi tuttavia soprattutto in Europa e in Sud America si sono studiati trattamenti alternativi quali la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale e la radiochemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale.

5.2.1 Radiochemioterapia concomitante

Dal 1999 la chemioterapia a base di platino associata alla radioterapia risulta essere il trattamento standard per tumori della cervice uterina localmente avanzati e/o con linfonodi positivi come risulta anche da una recente meta-analisi della Cochrane (2010) [52] che ha preso in considerazione 18 studi.

Da questo lavoro risulta infatti come questo tipo di trattamento combinato consenta un miglioramento del 6% della sopravvivenza a 5 anni e un miglioramento dell'8% in termini di sopravvivenza libera da malattia. Questi risultati non sono legati all'utilizzo del cisplatino ma sono validi anche con altri chemioterapici. Lo studio di Gonzalez et al (2011) [53] ha confrontato

l'utilizzo del Cisplatino verso Cisplatino associato a Gemcitabina in 515 pazienti con malattia avanzata (IIB-IVA) consolidando la teoria della maggiore efficacia della chemioterapia combinata rispetto alla monochemioterapia in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale. Tuttavia è risultata maggiore la tossicità con due decessi a causa del trattamento.

Altri studi hanno valutato la possibilità di associare al Cisplatino il Paclitaxel: in uno studio clinico di fase I "dose finding" di Paclitaxel con dosi fisse di Cisplatino (30 mg/m^2), la dose massima tollerata (MTD) del Paclitaxel è stata raggiunta alla dose di 50 mg/m^2 , con diarrea, come dose-limitante. La risposta ottenuta è stata del 92,3% [54,55]

5.2.2 Chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia

La chemioterapia neoadiuvante (NACT) nel trattamento del carcinoma cervicale localmente avanzato viene utilizzata per ridurre la massa tumorale primaria, distruggere le micrometastasi e rendere possibile una chirurgia radicale considerata non fattibile come primo approccio. Deve essere considerata quindi un metodo di "debulking chimico" prima del trattamento locale definitivo. L'uso della chemioterapia neoadiuvante si basa sulla teoria che pazienti non radio-trattate possano tollerare una maggiore intensità del regime chemioterapico e una dose totale più alta di farmaco grazie a una riserva midollare ossea intatta, ad un apparato nefro-ureterale ancora non leso da danno iatrogeno (radioterapico o chirurgico) e ad una idonea vascolarizzazione locale non compromessa da precedenti trattamenti. Lo studio di Benedetti Panici et al. del 2002 [56] ha confrontato la NACT seguita da chirurgia radicale verso la radioterapia nelle pazienti con LACC (stadio IB2-IIB) mostrando un aumento nel braccio della NACT non soltanto della sopravvivenza libera da malattia ma anche della sopravvivenza globale. Una review di 5 studi comprensivi di 872 pazienti con malattia > IB ha mostrato come la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale sia superiore in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola radioterapia con un aumento del 14% a 5 anni.

Diversi farmaci sono stati testati nel trattamento del carcinoma squamocellulare e a tutt'oggi il cisplatino e l'ifosfamide sono considerati i più attivi anche se sono state proposte altre associazioni come la Vinorelbina associata al Cisplatino.

Dallo studio randomizzato SNAP01 del 2005 [57] che ha confrontato 219 pazienti con malattia avanzata è emerso come l'aggiunta del Paclitaxel alla combinazione Cisplatino-Ifosfamide sia più efficace nel trattamento dei LACC rispetto alla doppietta Cisplatino-Ifosfamide che tuttavia risulta essere meno tossica. Il braccio TIP ha registrato infatti una risposta patologica ottimale (completa + parziale ottimale) migliore del braccio IP (48% verso 23%, $p=0,0003$) ed inoltre, pur non raggiungendo la significatività statistica ha registrato un minore rischio di progressione e morte.

Lo studio SNAP 2 del 2009 [58] ha confrontato invece la tripletta Paclitaxel, Ifosfamide e Cisplatino (TIP) verso la doppietta Paclitaxel Cisplatino (TP) sottolineando la maggiore efficacia della prima con un maggior tasso di risposte a fronte però di una maggiore tossicità ematologica (di grado 3-4). Il timing e l'intensità della dose di Cisplatino sembrano giocare un ruolo importante. La strategia dose dense (breve durata-alta intensità) sembra dare i migliori risultati come confermato da uno studio randomizzato che ha preso in considerazione 142 pazienti dal 1999 al 2004.

La risposta alla NACT è considerata un importante fattore prognostico in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale poiché un tumore chemio-resistente alla terapia neoadiuvante avrà più probabilità di esserlo anche alla terapia adiuvante e quindi in questi casi sarà fondamentale non lasciare nessun residuo di malattia al momento dell'intervento chirurgico.

Vari autori hanno sottolineato gli svantaggi correlati alla NACT tra cui il posticipare un trattamento potenzialmente radicale come la chirurgia (caso questo particolarmente grave nelle pazienti non responsive), i costi maggiori, il possibile determinarsi di una progressione di rebound e la possibile formazione di cloni chemio-radio resistenti.

Ultimo aspetto negativo della NACT è rappresentato dalla possibile difficoltà di identificazione dei margini di resezione al tavolo operatorio.

Dopo il completamento della chemioterapia neoadiuvante tutte le pazienti devono essere rivalutate con esami ginecologici (visita in narcosi) e strumentali (RMN, Tc total body).

5.2.3 Radiochemioterapia concomitante seguita da chirurgia

Nonostante i buoni risultati conseguiti con il trattamento radioterapico esclusivo e chemioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale nella terapia del carcinoma della cervice localmente avanzato, la sopravvivenza a 5 anni resta tuttavia del 70% circa, dimostrando la necessità di individuare nuove strategie terapeutiche in grado di fornire ulteriori miglioramenti prognostici.[59]

In questo contesto numerosi studi hanno valutato l'uso di un trattamento trimodale a base di radioterapia, chemioterapia e chirurgia radicale nelle pazienti affette da LAAC suggerendo come potenziali vantaggi la rimozione di possibili focolai chemioresistenti e la possibilità di ottenere una valutazione della risposta patologica al trattamento effettuato. [60]

Uno studio retrospettivo condotto su 184 pazienti affette da carcinoma cervicale localmente avanzato sottoposto a RTCT seguita da chirurgia radicale ha riportato un tasso di risposta patologica completa intorno al 40% ed una sopravvivenza a 5 anni del 70% risaltando il ruolo prognostico della malattia residua e l'importanza della chirurgia dopo il trattamento neoadiuvante [60].

Attualmente sono in corso numerosi studi per valutare il regime chemioterapico più appropriato da associare alla radioterapia neoadiuvante.

5.3 MALATTIA METASTATICA

La chemioterapia ha infine un ruolo palliativo nel trattamento della malattia metastatica. Il Cisplatino risulta essere il farmaco citotossico più attivo con un tasso di risposta del 20-38% ed una sopravvivenza mediana di 7 mesi.

A partire dal 1980 il Cisplatino alla dose di 50 mg/m² è diventato il trattamento standard.

Il Carboplatino può essere considerato una valida alternativa di trattamento in gruppi selezionati di pazienti grazie al suo migliore profilo di tossicità (emesi, nefrotossicità e neurotossicità) anche se a tutt'oggi non ci sono studi randomizzati che lo dimostrino.

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia di associazioni farmacologiche con il Cisplatino (Ifosfamide, Paclitaxel, Irinotecan, Doxorubicina) evidenziando una migliore risposta che però non si correlava con un miglioramento della sopravvivenza globale [55].

Studi recenti hanno preso in considerazione trattamenti con farmaci antiangiogenici ed inibitori del recettore EGF (Epidermal Growth Factor) [61].

6- OBIETTIVO DELLO STUDIO

Scopo del lavoro è stato quello di valutare quale sia il migliore approccio chirurgico tra laparotomia e chirurgia mini invasiva (laparoscopia e chirurgia robotica) in termini di dati perioperatori, complicanze intra- e post- operatorie (a breve e lungo termine), sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale in pazienti affette da carcinoma localmente avanzato sottoposte a intervento di isterectomia radicale classe C1 secondo Querleu-Morrow dopo chemioterapia neoadiuvante.

7- MATERIALI E METODI

Pazienti affette da carcinoma della cervice localmente avanzato (stadio FIGO IB2-IIB) istologicamente accertato con risposta clinica dopo chemioterapia neoadiuvante sono state prospetticamente sottoposte a isterectomia radicale laparotomica (43 pazienti GRUPPO 1), laparoscopica (38 pazienti GRUPPO 2) e robotica (36 pazienti GRUPPO 3). Le pazienti non rispondenti alla chemioterapia neoadiuvante sono state sottoposte a trattamento di radio-chemioterapia esclusiva, mentre le pazienti con contro indicazioni per l'approccio mini-invasivo sono state sottoposte a isterectomia radicale laparotomica. Pregressi interventi chirurgici addominali non sono stati considerati una controindicazione all'approccio mini-invasivo. Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti nel dipartimento di ginecologia oncologica dell'Istituto "Regina Elena" di Roma. Sono state registrate le caratteristiche cliniche delle pazienti che includono età, indice di massa corporea (BMI), stadio clinico in accordo con la classificazione FIGO 2009, sottotipo istopatologico e grado di differenziazione della neoplasia.

La valutazione dei parametri intraoperatori ha preso in esame il tempo operatorio, le perdite ematiche intraoperatorie, le complicanze e le conversioni in laparotomia. Trasfusioni di sangue sono state somministrate nei casi in cui l'emoglobina sia scesa al di sotto di 7 g/L.

La valutazione dei parametri post-operatori ha interessato le complicanze a breve (entro 30 giorni dall'operazione) e a lungo termine (più di 30 giorni dall'operazione); sono stati valutati poi lo stato dei margini di resezione chirurgica, l'esame istologico dei linfonodi rimossi, la lunghezza del margine vaginale e dei parametri rimossi, la valutazione della risposta patologica, il tempo di ospedalizzazione, la comparsa di recidive e la sopravvivenza globale e libera da malattia.

A. Criteri di inclusione

I criteri di inclusione allo studio sono stati:

- Tipo istologico squamoso, adenocarcinoma o adenosquamoso accertato dall'esame istologico
- Nessun trattamento radioterapico precedente
- Assenza di neoplasia precedente o intercorrente
- ECOG performance status di 2 o inferiore
- Adeguata funzione epatica, renale e cardiaca
- Adeguata funzione midollare (granulociti $\geq 2000/\text{ml}$; piastrine $\geq 100.000/\text{ml}$)
- Nessuna controindicazione all'intervento (criteri ASA)
- Consenso informato
- Stretta collaborazione per il follow-up

B. Valutazione preoperatoria

La valutazione preoperatoria è stata comprensiva di anamnesi completa, esame obiettivo generale, visita ginecologica in narcosi, valutazione del marker tumorale SCC in caso di istotipo squamoso, ecografia pelvica transvaginale, RMN addome-pelvi e TC-PET (dal 2007). Tutte le pazienti sono state sottoposte a visita ginecologica in narcosi con biopsie cervicali mentre cistoscopia e rettosigmoidoscopia sono state eseguite solo in caso di sospetto di coinvolgimento degli organi adiacenti. Sono stati eseguiti infine gli esami di laboratorio, l'elettrocardiogramma e una radiografia del torace.

C. Chemioterapia Neoadiuvante

Tutte le pazienti sono state sottoposte a 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante a base di platino solitamente combinato con altri farmaci chemioterapici in accordo con lo studio Europeo SNAP01 [57].

Tutte le pazienti sono state sottoposte a isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica entro 4 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia.

D. Valutazione tumorale della risposta alla chemioterapia

Dopo l'ultima dose di chemioterapia, le pazienti sono state rivalutate per la risposta al trattamento con esame ginecologico in narcosi, ecografia pelvica e addominale, RMN pelvi-addome e TC-PET. La risposta è stata definita completa (CR) quando dopo l'ultima somministrazione di farmaci chemioterapici non era più presente malattia apprezzabile; parziale (PR) quando la riduzione del tumore era maggiore del 50% e stabile (SD) se la riduzione era stata minore del 50% o se vi era un incremento minore del 25%. Nel caso in cui vi era un incremento del volume del tumore pari o maggiore al 25% la malattia è stata definita in progressione (PD).

E. Procedura chirurgica

In caso di approccio laparotomico è stata eseguita un'incisione mediana sovra ombelico pubica. In caso di approccio mininvasivo la paziente è stata posizionata in Trendelemburg di circa 30° e dopo la creazione di pneumoperitoneo a 12 mmHg con un ago di Veress trans-ombelicale, nel caso dell'approccio laparoscopico, è stato inserito un trocar da 12 mm a livello dell'ombelico, un trocar da 12 mm a livello della fossa iliaca sinistra ed un trocar da 5 mm soprapubico 5 cm dall'ombelico in senso craniale; nel caso robotico dopo il posizionamento del trocar da 12mm in sede ombelicale, tre trocars da 8 mm specifici per il sistema robotico Da Vinci SI sono stati inseriti nel modo seguente e agganciati ai bracci del robot:

- Un trocar (braccio 1) sul lato destro della parete addominale, medialmente e cranialmente alla spina iliaca antero-superiore destra
- Due trocars su lato sinistro della parete addominale, il primo (braccio 2) al di sotto dell'arcata costale sinistra e il secondo (braccio 3) medialmente e cranialmente alla spina iliaca antero-superiore sinistra sulla stessa linea del trocar di destra

Un ulteriore trocar ancillare da 10 mm è stato posizionato sul lato destro della parete addominale, 7-10 cm lateralmente al trocar sovra-ombelicale. Successivamente la colonna del sistema Da Vinci è stata collocata tra le gambe della paziente posta in posizione ginecologica ed è stato eseguito l'aggancio dei bracci robotici ai trocars robotici (docking robotico). Sono stati introdotti gli strumenti chirurgici: una pinza bipolare e una pinza PK nei trocars di sinistra (rispettivamente

bracci 2 e 3) e una forbice monopolare sul trocar di destra (braccio 1). E' stato usato un endoscopio a 30 gradi durante le operazioni. Non sono stati usati manipolatori uterini ma è stata pinzata la cervice e un palloncino di silicone, chiamato colpo-pneumo occluder (Cooper Surgical) è stato posto in vagina per preservare un adeguato pneumoperitoneo durante la colpectomia.

Il primo tempo nella nostra tecnica è stato l'apertura degli spazi retroperitoneali secondo la sequenza: spazio para-vescicale, spazio para-rettale laterale (Latzko), spazio para-rettale mediale (Okabayashi), spazio retto-vaginale e spazio vescico-vaginale.

Il secondo tempo è stata la linfadenectomia pelvica "en bloc" (livelli 1-2) in accordo con la classificazione sec Querleu-Morrow. La linfadenectomia aortica fino all'arteria mesenterica inferiore è stata riservata alle pazienti con linfonodi pelvici positivi all'esame istologico intraoperatorio o alle pazienti con linfonodi aortici ingranditi sospetti. In caso di linfonodi aortici positivi all'esame istologico intraoperatorio l'isterectomia non è stata eseguita e le pazienti sono state escluse dallo studio e inviate a radiochemioterapia esclusiva.

Nel terzo tempo, le pazienti con tumore cervicale < 2 cm di diametro alla valutazione post-chemioterapia neoadiuvante sono state sottoposte a isterectomia di tipo C1 sec Querleu-Morrow mentre le pazienti con tumore \geq 2 cm o con istotipi sfavorevoli sono state sottoposte a isterectomia di tipo C2 sec Querleu-Morrow.

Nelle pazienti giovani con istotipo squamoso in cui era necessario conservare la funzionalità ovarica le ovaie sono state trasposte nelle docce paracoliche e fissate alla parete addominale.

Dopo un attento controllo dell'emostasi, al fine di minimizzare il rischio di metastasi, la vagina prima e poi tutti i ports sono stati irrigati con soluzione Iodopovidone al 5% prima del completamento della chirurgia.

In tutte le pazienti il catetere vescicale è stato rimosso dopo 3 giorni dall'operazione ed è stato usato un autocateterismo intermittente finché il volume del residuo minzionale non fosse minore di 100 ml.

F. Analisi statistica

Tutti i dati clinici sono stati inseriti all'interno di un apposito database elaborato tramite programma Microsoft Excel.

Sono state calcolate statistiche descrittive per tutte le variabili di interesse. Le variabili categoriche sono state riportate attraverso frequenze assolute e relativi valori percentuali mentre le variabili continue sono state sintetizzate attraverso mediane e range.

Le associazioni tra le diverse variabili sono state valutate mediante il test del Chi-Quadro di Pearson o il test esatto di Fisher. I confronti tra le variabili quantitative sono stati effettuati mediante il test non parametrico H di Kruskal-Wallis e il test U di Mann-Whitney (corretto per i confronti multipli). Tutte le analisi statistiche sono state condotte mediante il software statistico SPSS (versione 20.0).

8- RISULTATI

8.1 CARATTERISTICHE DELLE PAZIENTI

Un totale di 117 pazienti sono state incluse nello studio. La tabella 1 mostra le caratteristiche della pazienti. Non ci sono state differenze significative per quanto riguarda l'età con un'età mediana di 48 anni (range 33-69) per il gruppo 1; 47 anni (range 25-75) per il gruppo 2 e 48 anni (range 19-65) per il gruppo 3. Il BMI mediano è stato di 24 (range 17-45), 23 (15-49) e 23.2 (16-34) rispettivamente per la laparotomia, la laparoscopia e la chirurgia robotica. Delle 117 pazienti 40 erano già state sottoposte a intervento chirurgico addominale: 9 nel gruppo della laparotomia, 20 nel gruppo della laparoscopia e 11 nel gruppo della robotica.

31 pazienti presentavano uno stadio IB2 (6 nel gruppo 1, 12 nel gruppo 2 e 13 nel gruppo 3); 22 pazienti uno stadio IIA (5,11 e 6 rispettivamente per il gruppo 1, 2 e 3) e 64 pazienti presentavano una malattia allo stadio IIB-IIIB (32 nel gruppo 1, 15 nel gruppo 2 e 17 nel gruppo 3).

Tabella 1: caratteristiche delle pazienti

Variabili	LPT (n=43)	LPS (n=38)	ROB (n=36)	<i>p value</i>
<u>Continue</u>	<u>Mediana</u>			
Età	48 (33-69)	47 (25-75)	48 (19-65)	0.9
BMI	24 (17-45)	23 (15-49)	23.2 (16-34)	0.4
<u>Categoriche</u>	<u>Frequenza</u>			
Precedenti interventi chirurgici	9	20	11	0.009
Stadio FIGO				
IB2	6 (14%)	12 (31%)	13 (36%)	-
IIA	5 (12%)	11(29%)	6 (17%)	-
IIB-IIIB	32 (74%)	15 (40%)	17 (47%)	-

8.2 PARAMETRI INTRAOPERATORI

Nel gruppo 1 dieci pazienti (23%) sono state sottoposte a intervento di isterectomia radicale di tipo C1 sec Querleu-Morrow mentre trentatre (77%) sono state sottoposte a intervento di tipo C2 sec Querleu-Morrow. Nel gruppo 2 venticinque pazienti (66%) sono state sottoposte a intervento di tipo C2 mentre 13 pazienti (34%) sono state sottoposte a intervento di tipo C1. Nel gruppo della chirurgia robotica sono state effettuate soltanto isterectomie radicale di tipo C1 sec Querleu-Morrow (36 pazienti).

L'approccio laparotomico ha avuto una durata di intervento mediano di 290 minuti (range 180-340 minuti), quello laparoscopico di 240 minuti (range 140-430 minuti) mentre quello robotico un

tempo mediano di 190 minuti (range 105-350 minuti) con un trend di significatività tra laparotomia e laparoscopia ($p = 0.07$) e una differenza significativa tra laparotomia e robotica ($p < 0.0001$) e tra laparoscopia e robotica ($p = 0.015$).

Le perdite ematiche mediane sono state di 480 ml (range 100-1300 ml), 250 ml (range 20-880 ml) e 160 ml (50-700) rispettivamente per il gruppo 1, 2 e 3. Vi sono state differenze significative tra l'approccio laparotomico e laparoscopico ($p = 0.01$) e tra l'approccio laparotomico e quello robotico ($p < 0.0001$) mentre si è apprezzato un trend di significatività tra i due approcci mini-invasivi laparoscopico e robotico ($p = 0.08$).

Non ci sono state differenze significative nell'incidenza di complicanze intraoperatorie con una complicanza nel gruppo 2 (lesione della vena ipogastrica sinistra risolta il laparoscopia) e una complicanza nel gruppo 3 (lesione della vena iliaca esterna risolta in robotica).

Sono state necessarie 2 conversioni in laparotomia nel gruppo della laparoscopia; la prima per ipercapnia durante la laparoscopia e la seconda dovuta ad un'importante sindrome aderenziale causata da una pregressa PID.

Tabella 2: dati intraoperatori

Variabili	LPT (n=43)	LPS (n=38)	ROB (n=36)	<i>p value</i>
<u>Continue</u>	<u>Mediana</u>			
Tempo operatorio (min)	290 (180-340)	240 (140-430)	190 (105-350)	<0.0001
Perdite ematiche (ml)	480 (100-1300)	250 (20-880)	160 (50-700)	<0.0001
<u>Categoriche</u>	<u>Frequenza</u>			
RH Piver 3 (tipo C1)	10 (23%)	13 (34%)	36 (100%)	-

RH Piver 3 (tipo C2)	33 (77%)	25 (66%)	0	-
Complicanze intraoperatorie	0	1 (2%)	1 (2%)	-
Conversioni	-	2	0	-

8.3 RISULTATI PATOLOGICI

La tabella 3 sottolinea come la suddivisione per istotipi tra i vari approcci chirurgici sia stata omogenea mentre per quanto riguarda il grading il gruppo 3 non presenta pazienti affette da tumori G1 e ne include soltanto 10 (28%) con neoplasia G2. In generale su 117 pazienti soltanto 4 (3.5%) hanno presentato un tumore G1 (1 nel gruppo della laparotomia e 3 nel gruppo della laparoscopia); 55 (47%) un tumore G2 e 58 (49.5%) una neoplasia G3. Non ci sono state differenze significative rispetto al diametro tumorale con una mediana di 40 cm (range 30-70 cm), 40 cm (range 26-90 cm) e 45 cm (range 30-70 cm) rispettivamente per i gruppi 1,2 e 3 mentre il nostro lavoro riporta differenze significative nel numero di linfonodi totali asportati dall'approccio laparotomico verso la laparoscopia ($p = 0.006$) e nel numero di linfonodi pelvici asportati dalla chirurgia laparotomica verso la laparoscopia ($p = 0.045$).

Differenze significative sono state riportate anche nella lunghezza dei parametri ($p = 0.003$; $p = 0.004$) e del margine vaginale ($p < 0.001$ asportati: nel gruppo 1 infatti è stata registrata una mediana di 35 mm (range 15-60 mm), 34 mm (range 15-60 mm) e 25 mm (range 15-60 mm) rispettivamente per il parametrio destro, il parametrio sinistro e il margine vaginale contro i 29 mm (range 8-50 mm), 30 mm (range 10-55 mm) e 20 mm (range 10-45 mm) della laparoscopia e i 20 mm (range 10-50 mm), 25 mm (range 5-55 mm) e 20 mm (range 5-50 mm) del gruppo robotico.

Tabella 3: dati patologici

Variabili	LPT (n=43)	LPS (n=38)	ROB (n=36)	<i>p value</i>
	<u>Frequenza</u>			
Istotipo				0.91
Squamoso	34 (79%)	29 (76%)	30 (83%)	
Adenocarcinoma	6 (14%)	7 (18%)	5 (14%)	
Anedosquamoso	2 (5%)	1 (3%)	0	
Cellule chiare	1 (2%)	1 (3%)	1 (3%)	
Grado				0.002
1	1 (2%)	3 (8%)	0	
2	22 (51%)	23 (60%)	8 (23%)	
3	20 (47%)	12 (32%)	26 (77%)	
	<u>Mediana</u>			
Numero totale di linfonodi asportati	27 (8-87)	20 (5-52)	23 (8-69)	0.005
Numero di linfonodi pelvici asportati	25 (8-60)	20 (5-52)	23 (8-69)	0.038
Lunghezza parametrio dx (mm)	35 (15-60)	29 (8-50)	20 (10-50)	0.003
Lunghezza parametrio sin (mm)	34 (15-60)	30 (10-55)	25 (5-55)	0.004

Diametro tumore (mm)	40 (30-70)	40 (26-90)	45 (30-70)	0.375
Margine vaginale (mm)	25 (15-60)	20 (10-45)	20 (5-40)	<0.001

8.4 RISULTATI POST-OPERATORI

Una significativa diminuzione mediana della degenza post-operatoria è stata riscontrata tra la chirurgia robotica (3 giorni) verso l'approccio laparotomico (8 giorni) $p < 0.001$, e tra la chirurgia robotica verso la chirurgia laparoscopica (6 giorni) $p < 0.001$. Una differenza significativa è stata rilevata anche tra l'approccio laparoscopico verso la laparotomia, $p < 0.001$.

L'incidenza di complicanze post-operatorie precoci tra i 3 gruppi non è stata statisticamente significativa ($p = 0.18$) mentre è stata riscontrata un differenza significativa per quanto riguarda le complicanze tardive con 28 complicanze nel gruppo 1, 14 nel gruppo 2 e soltanto 6 nel gruppo 3, $p < 0.001$ (tabella 4). Sei pazienti nel gruppo 1 e quattro nel gruppo 3 hanno necessitato di una trasfusione mentre nessuna paziente operata in laparoscopia ne ha avuto bisogno.

Tabella 4: risultati post-operatori

Variabili	LPT (n=43)	LPS (n=38)	ROB (n=36)	<i>p value</i>
	<u>Mediana</u>			

Degenza ospedaliera (giorni)	8 (3-22)	6 (3-12)	3 (2-9)	<0.0001
	<u>Frequenza</u>			
Complicanze post-operatorie precoci				
Complicanze precoci totali	11 (25%)	4 (10%)	9 (25%)	0.18
Sub occlusione intestinale	2	0	0	-
Stenosi ureterale	2	0	0	-
Fistole	2	1	0	-
Polmonite	1	0	0	-
Revisione emostasi	2	1		-
Neuropatia	1	0	0	-
Vescica neurogena	0	1	0	-
Linforrea	0	1	0	-
Trombosi	1	0	0	-
Complicanze post-operatorie tardive				
Complicanze tardive totali	28 (65%)	14 (37%)	6 (16%)	< 0.001
Disturbi vescicali	12	7	3	
Stipsi	11	3	1	

8.5 FOLLOW-UP

Sono state sottoposte a radio-chemioterapia adiuvante quaranta pazienti delle 117 dello studio così suddivise: 11 pazienti del gruppo 1, 7 pazienti del gruppo 2 e 22 pazienti del gruppo 3. Durante il follow-up clinico strumentale che ha avuto una mediana di 69 mesi, 50 mesi e 17 mesi rispettivamente per il gruppo laparotomico, laparoscopico e robotoci si sono riscontrate nove recidive in pazienti del gruppo 1 (3 polmonari, 2 vaginali, 2 centropelviche, 1 intestinale e 1 linfonodale aortica), tre recidive in pazienti del gruppo 2 (2 centropelviche e 1 polmonare) e 5 riprese di malattia in pazienti del gruppo 3 (3 pelviche, 1 ossea e 1 polmonare).

Nove pazienti sono decedute durante il follow up: 5 nel gruppo della laparotomia (una paziente a 1 anno dall'intervento, due pazienti a 2 anni, una paziente a 3 e una paziente a 4 anni dall'operazione); 3 nel gruppo della laparoscopia (una paziente a 1 anno dall'intervento, una paziente a 3 anni e una paziente a 4 anni); 1 paziente nel gruppo della robotica a 1 anno dall'intervento.

9- DISCUSSIONE

La chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale è stata proposta per la prima volta circa 20 anni fa come una valida alternativa alla radioterapia nel trattamento del carcinoma della cervice localmente avanzato. Successivamente il suo ruolo è stato confermato sottolineando gli importanti vantaggi nella riduzione del volume tumorale, nell'aumento della sua resecabilità e nel miglior controllo delle micrometastasi migliorando così la prognosi delle pazienti. Nel nostro studio la tecnica mini-invasiva confrontata con l'approccio laparotomico mostra vantaggi significativi in

termini di riduzione delle perdite ematiche, del tempo operatorio, della degenza ospedaliera e delle complicanze post-operatorie tardive soprattutto a favore della chirurgia robotica. Il minor tempo di degenza post-operatoria diventa rilevante soprattutto nelle donne affette da malattia localmente avanzata sottoposte a radioterapia neoadiuvante.

Il numero di linfonodi asportati con le tecniche mini-invasive è stato minore rispetto a quello asportato in laparotomia. Mentre la presenza di linfonodi metastatici nel LAAC è riconosciuto come fattore prognostico sfavorevole, l'importanza del numero di linfonodi asportati nella chirurgia dopo chemioterapia non è riconosciuto [62]. Le attuali linee guida non indicano infatti un numero minimo di linfonodi per una stadiazione appropriata. I risultati dello studio di Fowler et al. [63] indicano che, pur riuscendo ad asportare in laparotomia un numero maggiore di linfonodi, nessun linfonodo positivo è stato tralasciato con l'approccio laparoscopico. Inoltre nelle donne sottoposte a chirurgia mini-invasiva il numero di linfonodi asportati appare aumentare con l'aumentare dell'esperienza del chirurgo operatore.

E' importante sottolineare infine come il numero di linfonodi asportati è una variabile operatore-dipendente non esistendo dei criteri standard per la conta dei linfonodi da parte del patologo [64].

Risulta dal nostro lavoro una differenza significativa a favore della laparotomia per quanto riguarda la lunghezza dei parametri e del margine vaginale asportato. Questo a nostro parere può essere spiegato alla luce del maggior numero di isterectomie di classe C2 sec Querleu-Morrow eseguite con questa metodica. Il chirurgo operatore infatti, eseguendo una C2, inizierà l'intervento con l'intento di una radicalità maggiore possibile.

I possibili limiti che si possono riscontrare in questo studio sono dati dallo scarso periodo di follow up delle pazienti operate con tecnica robotica.

10- CONCLUSIONI

In conclusione l'approccio mini-invasivo si è dimostrato una valida alternativa a quello laparotomico in termini di fattibilità e di sicurezza nel trattamento del carcinoma della cervice localmente avanzato dopo chemioterapia neoadiuvante. Questo tipo di approccio infatti ha dimostrato vantaggi importanti nelle perdite ematiche intraoperatorie, nel tempo operatorio e nel tempo di degenza. La tecnica robotica in particolare sembra essere simile se non migliore alla chirurgia laparoscopica anche se purtroppo i costi importanti delle apparecchiature ne limitano fortemente l'utilizzo. Rimane tuttavia il bisogno di ulteriori studi per validare l'approccio mini-invasivo nel LAAC dopo chemioterapia neoadiuvante.

11- BIBLIOGRAFIA

- [1] Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Deepa Naishadham. "Cancer Statistics, 2012". *Ca Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29
- [2] Ahmedin Jemal, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. "Global Cancer Statistics". *Ca Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- [3] Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJF, Arslan A, Anh PTH, et al. "Variation in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide". *Int J Cancer* 2006; 119 (11): 2677-84
- [4] AIRT Working Group. "I tumori in Italia, Rapporto 2010. La prevenzione dei tumori in Italia". *Epidemiologia & prevenzione. Anno 34 (5-6) settembre-dicembre 2010 (supplemento n.2)*
- [5] Boyle P, Leon ME, Maisonneuve P, Autier P. "Cancer control in women" *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83 (Suppl 1): 179-202
- [6] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. "Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Apr; 18 (4): 1060-9
- [7] Parazzini F, CHatenoud L, La vecchia C, Negri E, Franceschi S, Bolis G. "Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women". *Br J Cancer* 1998 Mar; 77 (5): 838-41
- [8] Castellsagué X, Munoz N. Chapter 3: "Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking". *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31):20-8
- [9] Bernard HU, Burk RD et al. "Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments". *Virology* 2010 May 25; 401 (1):70-9
- [10] Guan P, Howell-Jones R et al. "Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer". *Int J Cancer* 2012 Feb 9. doi: 10.1002/ijc 27485
- [11] de Sanjosé S, Quint WG et al. "Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study". *Lancet Oncol* 2010 Nov; 11(11): 1048-56
- [12] Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: "Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia". *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31: 14-9
- [13] Faci AS, Braunwald E, Hauser DL, Jsmeson JL, Loscalzo J. "Harrison's Principles of Internal Medicine" *McGraw-Hill, 2008 vol 1, pag 601-602*

- [14] Smith JS, Bosetti C et al. IARC multicentric case-control study. "Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study". *Int J Cancer* 2004 Sep 1; 113 (3): 431-9
- [15] Winkelstein W Jr "Smoking and cancer of the uterine cervix: Hypothesis". *Am J Epidemiol* 1977 Oct; 106 (4): 257-9
- [16] Plummer M, Herrero R et al. IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. "Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study". *Cancer Causes Control* 2003 Nov; 14 (9): 805-14
- [17] Appleby P, Beral V et al.; "International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies". *Int J Cancer* 2006 Mar 15; 118 (6); 1481-95
- [18] Wright T et al. "Precancerous lesions of the cervix" *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4th ed. New York, 1994 p.229*
- [19] Crum CP et al. "Pathology of Early Cervical Neoplasia". *New York, Churchill Livingstone, 1996*76
- [20] Solomon D, Davey D, Kurman R et al. "The 2001 Bethesda System terminology for reporting results of cervical cytology" *JAMA* 2002; 287: 2114-9
- [21] Tavassoli FA, Devilee P. (Eds): "World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs". *IARC Press, Lyon 2003*
- [22] Zaino RJ "Glandular lesions of the uterine cervix" *Mod Pathol* 2000 Mar; 13 (3): 261-74
- [23] Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW "Cancer Screening in the United States, 2008: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Cancer Screening Issues" *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 161-179
- [24] Saslow D, Runowicz CD, Solomon D et al. "American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer" *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-362
- [25] Friedlander MA, Rudomina D, Lin O. "Effectiveness of the Thin Prep imaging System in the detection of adenocarcinoma of the gynecologic system". *Cancer*. 2008 Feb 25; 114 (1): 7-12
- [26] Joste N, Gober Wilcox J "The modern cytology laboratory: Moving beyond the pap test" *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013 Jun; 40 (2): 199-210
- [27] ECDC "Guidance for the introduction of HPV vaccine in EU countries". *Guidance Report Stockholm, Jan 2008*

- [28] Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. "American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors" *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 7-28
- [29] Mutch DG "The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas" *Gynecol Oncol* 2009; 115: 325-8
- [30] Balleyguier C, Sala E et al. "Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology" *Eur Radiol* 2011; 21: 1102-10
- [31] Ho CM, Chien TY et al. "Staging of cervical cancer: comparison between magnetic resonance imaging, computed tomography and pelvic examination under anesthesia". *J Formos Med Assoc* 1992; 91:982-99
- [32] Pandharipande PV, Choy G et al. "MRI and PET/CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcomes". *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 802-14
- [33] Sharma DN, Thulkar S et al. "Revisiting the role of computerised tomographic scan and cytology for detecting bladder invasion in the revised FIGO staging system for carcinoma of the uterine cervix". *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 368-72
- [34] Narayan K, McKenzie AF et al. "Relation between FIGO stage, primary tumor volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy". *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 657-63
- [35] Borruto F, Amunni G, Villanucci A, Comparetto C, Poggiali M, Massi GB "I fattori prognostici di malattia nel cervicocarcinoma: potenzialità e limiti" *Riv Ost Gin* 13,3,2000
- [36] Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N "Ginecologia e Ostetricia". *IV edizione* 2009
- [37] De Vincenzo R, Amadio G, Ricci C, Licameni A, Ferrandina G, Capelli G, Scambia G "Treatment of cervical cancer in Italy: Strategies and their impact on the woman" *Vaccine* 27 (2009) A39-A45
- [38] Long HJ, Laak NN, Gostout BS "Prevention, diagnosis and treatment of cervical cancer". *Mayo Clin Proc* 2007; 82 (12): 1566-74
- [39] Salicrù SR, de la Torre JF, Gil-Moreno A "The surgical management of early-stage cancer" *Curro pin Obstet Gynecol* 2013 Jun 19
- [40] Querleu D, Morrow CP. "Classification of radical hysterectomy" *Lancet Oncol* 2008; 9: 297-303
- [41] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. "Classification of surgical complication: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey". *Ann Surg* Aug 2004; 240 (2): 205-13

- [42] Vizza E, Pellegrino A, Milani R, Fruscio R, Baiocco E, Cognetti F, Savarese A, Tomao F, Chen C, Corrado G. “Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in locally advanced stage IB2-IIB cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy”. *Eur J Surg Oncol* 2011 Apr; 37 (4): 364-9
- [43] Young Tae Kim, Sang Wun Kim, Yong Wook Jung “Robotic Surgery in Gynecologic Field”. *Yonsei Med J* 2008; 49 (6):886-890
- [44] Magrina JF, Zanagnolo VL “Robotic Surgery for Cervical Cancer”. *Yonsei Med J* 2008; 49 (6): 879-885
- [45] Nick AM, Frumovitz MM et al. “Fertility sparing surgery for treatment of early-stage cervical cancer: open vs robotic radical trachelectomy” *Gynecol Oncol* 2012 Feb; 124 (2): 276-80
- [46] Shepherd JH, Milliken DA. “Conservative surgery for carcinoma of the cervix”. *Clinical Oncology* 2008; 20: 395-400
- [47] Gien L, Covens A. “Fertility-sparing options for early stage cervical cancer” *Gynecol Oncology* 2010; 117:350-7
- [48] Xu L, Sun FQ et al. “Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review”. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 Nov; 90 (11): 1200-9
- [49] Maneo A, Sideri M et al. “Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience”. *Gynecol Oncology* 2011;123: 557-560
- [50] Landoni F, Maneo A et al. “Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer” *Lancet* 1997; 350: 535-40
- [51] Lanciano R, Thomas G et al. “Over 20 years of progress in radiation oncology: Cervical cancer”. *Seminars Radiat Oncol* 1997; 7:121-6
- [52] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). “Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis”. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20; (1): CD008285
- [53] Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ et al. “Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix”. *J Clin Oncol* 2011 May 1; 29 (13): 1678-85
- [54] Moore DH, Blessing JA et al. “Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study”. *J Clin Oncol* 2004 Aug 1; 22 (15): 3113-9

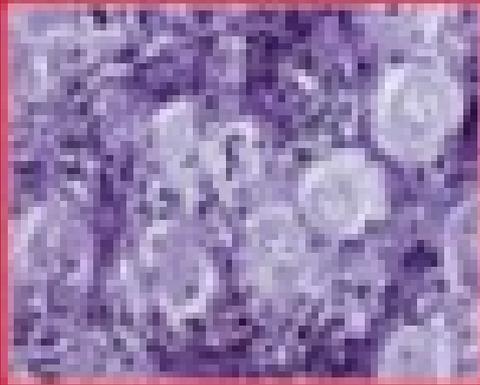
- [55] Long HJ 3rd, Bundy BN et al. "Gynecologic oncology Group Study Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study". *J Clin Oncol* 2005 Jul 20; 23(21): 4626-33
- [56] Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al "Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis" *Lancet* 2001; 358: 781-6
- [57] Buda A, Fossati R et al. "Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study". *J Clin Oncol* 2005 Jun 20; 23(18): 4137-45
- [58] Lissoni AA, Colombo N et al. "A phase II, randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing a three-drug combination of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin (TIP) versus paclitaxel and cisplatin (TP) followed by radical surgery in patient with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the Snap-02 Italian Collaborative Study". *Ann Oncol* 2009 Apr; 20(4): 660-5
- [59] Chemoradiotherapy for Cervical Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008 Dec 10; 26(35): 5802-12
- [60] Ferrandina G, Margariti PA et al. "Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery". *Gynecol Oncol* 2010 Dec; 119(3): 404-10
- [61] Monk BJ, Mas Lopez L et al "Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer". *J Clin Oncol* 2010 Aug 1; 28(22): 3562-9
- [62] Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. "Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix". *Am J Clin Oncol*. 2009; 32: 411-16
- [63] Fowler JM, Carter JR, Carlson JW, Maslonkowsky R, Byers LJ, Carson LF et al. "Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study". *Gynecol Oncol* 1993; 51: 187-92
- [64] Parkash V, Bifulco C, Feinn R, Concato J, Jain D. "To count and how to count, that is the question: interobserver and intraobserver variability among pathologists in lymph node counting". *Am J Clin Pathol*. 2010; 134: 42-9

Pubblicazioni

ISSN 1553-2688

1553-2688

FERTILITY & STERILITY



Volume 89, Number 10, October 2016

Copyright © 2016 by American Society for Reproductive Medicine



Endometrial polyps in infertile patients: do high concentrations of interferon-gamma play a role?

Antonio Mollo, M.D., Ph.D.,^a Antonella Stile, M.D.,^a Carlo Alviggi, M.D., Ph.D.,^a Marcello Granata, M.D.,^a Giuseppe De Placido, M.D., Ph.D.,^a Alessandro Perrella, M.D.,^b Anna d'Antonio, B.D.,^b and Ettore Cicinelli, M.D., Ph.D.^c

^a Department of Obstetrics, Gynecology, Urology and Reproductive Medicine, Federico II University of Naples; ^b Department of Infectious Disease and Immunology, Hospital D. Cotugno, Naples; and ^c Fourth Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Bari, Bari, Italy

Objective: To assess levels of interferon-gamma (IFN- γ) both in serum and in endometrial biopsy samples from infertile patients with endometrial polyps, to investigate the molecular background involved in the formation of endometrial polyps and its potential role in infertility.

Design: Prospective controlled trial.

Setting: Academic infertility clinic.

Patient(s): Twenty-one infertile women affected by endometrial polyposis represented the study group, and 21 homogeneous women without endometrial polyps were enrolled as control subjects.

Intervention(s): Blood and endometrial biopsy collection from infertile women with and without endometrial polyps.

Main outcome measure(s): IFN- γ -positive cells were analyzed and counted as spot-forming colonies.

Result(s): IFN- γ levels were significantly higher both in serum and in tissue biopsies of women with endometrial polyps.

Conclusion(s): High concentrations of IFN- γ were detected in infertile patients with endometrial polyps. The possible role of an inflammatory factor in a proliferative pathology represents a novel insight into the understanding of endometrial polyposis and its relationship with infertility. (Fertil Steril® 2011;96:1209–12. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Infertility, IFN- γ , endometrial polyps, endometritis

The association between endometrial polyps and infertility is still a matter of debate (1–4). Cakmak and Taylor in a recent review reported that endometrial polyps are identified by hysteroscopy in 16%–26% of women with otherwise unexplained infertility (5). In the absence of other causes of infertility the benefits of a polypectomy have been demonstrated (6, 7).

Successful implantation strictly relies on embryo-endometrium communication and is mediated by a complex cytokine network during the apposition phase, which involves numerous adhesion molecules during the adhesion phase and tissue metalloproteinases during the invasion phase (8). Any alteration in the molecular environment on the endometrial surface may cause different mechanisms to control implantation and early pregnancy, resulting in infertility and abortion. The pattern of helper T cell types 1 (T_H1) and type 2 (T_H2) has been recognized to play a key role in physiologic and pathologic networks in humans. T_H1 cells are potent producers of interleukin-2 (IL-2), interferon-gamma (IFN- γ), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and T_H2 cells can produce IL-4, IL-5, IL-10, or IL-13. T_H1 cytokines have been found to

have an embryotoxic effect, thus having a negative impact on pregnancy (9).

In particular, alterations of the endometrial cytokine pattern influence the implantation process: T_H2 lymphocyte cytokines improve fetal survival by inhibiting T_H 1-type response (10). Direct correlation between recurrent miscarriage and high levels of IFN- γ , IL-2, IL-12, and TNF- β has been shown (11). Inversely, high levels of T_H 2 cytokines, such as IL-4, IL-6, and IL-10, are correlated with a normal reproductive outcome (12, 13).

In the present study, we aimed to evaluate the levels of IFN- γ both in serum and in tissue biopsies of infertile patients with endometrial polyps. Results were compared with a group of infertile patients with a normal uterine cavity.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Participants were recruited from a population of infertile women scheduled for IVF, aged 18–35 years, referring to the outpatient infertility clinic of our institution between January 1, 2010, and October 31, 2010. Institutional Review Board approval was obtained from the Ethics Committee of our institution. Only normogonadotrophic normoovulatory women with body mass indexes (BMIs) ranging between 18 and 28 kg/m² were considered. All women underwent a diagnostic work-up for the detection of endocrine, chronic inflammatory, infectious, anatomic, and chromosomal alterations.

Endocrinometabolic assessment included tests for diabetes, dysthyroidism, hypopituitarism, hyperprolactinemia, luteal insufficiency, and hyperandrogenism. A transvaginal ultrasound scan was also performed to evaluate pelvic anatomy and ovarian structure. Serum levels of the rheumatoid factor, C-reactive protein, and antibodies against nucleus, mitochondria, smooth

Received March 7, 2011; revised July 29, 2011; accepted August 1, 2011; published online August 26, 2011.

A.M. has nothing to disclose. A.S. has nothing to disclose. C.A. has nothing to disclose. M.G. has nothing to disclose. G.D.P. has nothing to disclose. A.P. has nothing to disclose. A.d'A. has nothing to disclose. E.C. has nothing to disclose.

Reprint requests: Antonio Mollo, M.D., Ph.D., Department of Obstetrics, Gynecology, Urology, and Reproductive Medicine, Federico II University of Naples, Via Pansini 5, 80131 Naples, Italy (E-mail: antmollo@unina.it).

0015-0282/\$36.00

doi:10.1016/j.fertnstert.2011.08.001

Fertility and Sterility® Vol. 96, No. 5, November 2011

1209

Copyright ©2011 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

muscle cells, phospholipids, and cardiolipin (IgM and IgG) were additionally assessed. Moreover, cervical swabs were implemented to diagnose *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* infections. *Chlamydia* antibody testing (IgM and IgG) was also done. Hysteroscopy was performed to detect either Müllerian malformations or organic pathologies. Karyotype was studied to detect chromosomal alterations.

Patients with endometriosis, polycystic ovary syndrome, or endometrial pathologies different from polyps and those affected by anovulation were excluded from the study. Women with endocrine-metabolic, autoimmune, or chromosomal diseases diagnosed by anamnestic data or during the diagnostic phase were also excluded from the trial.

Five hundred fifty-eight patients underwent diagnostic hysteroscopy earlier IVF during the period of the study. Our inclusion criteria identified 126 eligible patients, 21 of them with endometrial polyps. Women meeting the selection criteria were chronologically enrolled. More specifically, for each woman with endometrial polyp included in the study as a case subject, the subsequent age- and BMI-matched woman presenting normal cavity was selected as a control subject. Consent for biopsy and blood collection was obtained before hysteroscopy. Twenty-one women affected by endometrial polyps constituted the study group (group A) and 21 the control group (group B). Diagnostic hysteroscopy was performed during the early proliferative phase, between the 6th and 10th days of the cycle. In all patients, an endometrial biopsy was performed with the use of a 4 mm Novak curette. Approximately 36 mL of peripheral blood was collected from all patients in three different 12-mL test tubes.

Immunology

Enzyme-linked immunosorbent spot (ELISpot) assay was performed to evaluate the immune system network both locally and in periphery, according to previous experience (14–16). Briefly, mononuclear cells from the biopsy were isolated after mechanical separation from endometrial tissue at large, whereas peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were separated immediately from fresh heparinized blood with the use of Ficoll-Hypaque density gradient centrifugation. Samples were washed with phosphate-buffered saline solution and resuspended in RPMI 1640 supplemented with 25 mmol/L Hepes, 2 mmol/L glutamine, 50 mg/mL of gentamicin, and 10% heat-inactivated human AB serum (complete medium). Using 200,000 cells per well, IFN- γ -positive cells were analyzed and counted as spot-forming colonies (SFCs) with the use of an ELISpot plate reader (Bio-reader 2000; Bioassay), according to the manufacturer's instructions. The background, evaluated in complete medium alone, was always <20 SFCs (range 10–25 SFCs) for IFN- γ . Separation of mononuclear cells from the biopsy was performed after mechanical separation from tissue. Results were expressed as SFCs according to our previous experience (14–16). All experiments were done in triplicate.

Statistical Analyses

The results are expressed as mean \pm SD. The analysis has been performed using the linear regression model, Student *t* test or Fisher exact chi-square test, when applicable. A *P* value of <.05 was considered to be statistically significant. Data were analyzed with Statistic 98 for Windows (kernel release 5.1; Statsoft).

RESULTS

In the present study, serum and endometrial IFN- γ levels were assessed in 42 infertile women. Twenty-one patients had endometrial polyps (group A), and the remaining 21 comprised the control group (group B). The two groups were similar in age, BMI, and duration of infertility (Table 1).

Regarding the IFN- γ concentration in blood serum, group A revealed 85.7 ± 84.14 SFCs and group B 36.7 ± 45.55 SFCs ($P < .05$; Fig. 1). When the endometrial polyp biopsy samples were analyzed, the mean number of spots in group A was 39.8 ± 34.15 ,

	Group A	Group B
Patients, n	21	21
Age (y), mean \pm SD	31.0 \pm 3.5	31.4 \pm 3.7
Infertility (y), mean \pm SD	1.9 \pm 0.7	2.0 \pm 0.9
Body mass index (kg/m ²), mean \pm SD	24.6 \pm 2.4	24.1 \pm 3.0

Mollo. High levels of IFN- γ in endometrial polyps. Fertil Steril 2011.

and in group B the value was significantly lower: 15.7 ± 22.34 ($P < .05$; Fig. 2).

DISCUSSION

The data of the present study demonstrate that infertile women with endometrial polyps/polypoidosis show significantly higher concentrations of IFN- γ both in endometrium and in circulating blood compared with women without endometrial pathology.

To avoid any bias during the collection of endometrial samples, we chose to perform blind biopsies with the use of a Novak curette in both case and control subjects. We assumed that comparing hysteroscopic polyps' biopsies with endometrial biopsies would have distorted the results. In the present study, a pilot evaluation of differences between groups was proposed. Furthermore, lack of data in the literature rendered any power analysis questionable. Nevertheless, the sample size was chosen assuming that the prevalence of chronic endometritis is $\geq 10\%$ in infertile women (17), whereas it could be higher in those with polyps. On these bases, we calculated that even a relatively small sample size of 20 women per group could be sufficient for detecting statistically significant difference through the mean value.

Our data are consistent with an earlier study that reported higher levels of IFN- γ in uterine washing samples of patients with

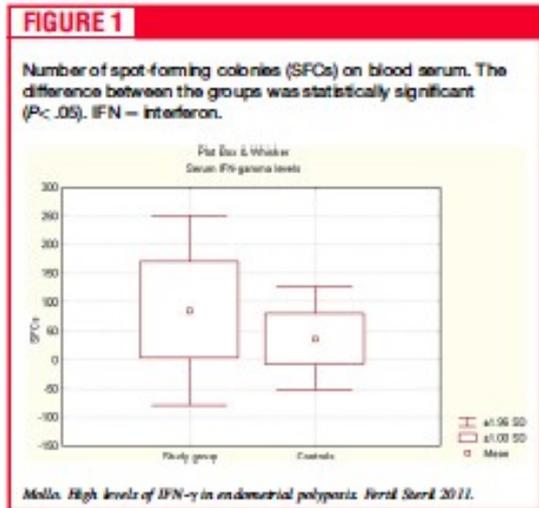
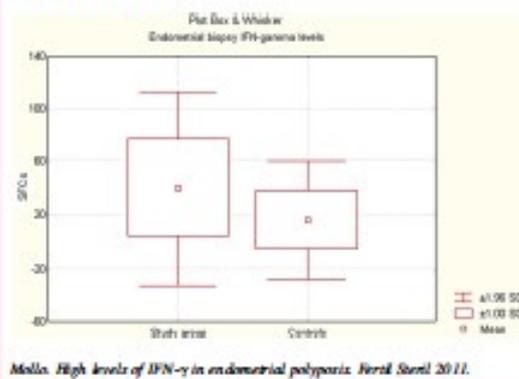


FIGURE 2

Number of spot-forming colonies (SFCs) on endometrial biopsy. The difference between the groups was statistically significant ($P < .05$). IFN- γ = interferon.



Mollo. High levels of IFN- γ in endometrial polyps. *Fertil Steril* 2011.

endometrial polyps compared with a nonhomogeneous group of patients without polyps (18). To the best of our knowledge, the present study is the first to compare IFN- γ levels both in periphery and in endometrial tissue between two homogeneous groups of infertile patients differing only in the presence or absence of endometrial polyps. These findings shed light on the pathogenesis of endometrial polyps and the relationship between polyps and infertility, which is still a matter of debate (19).

The results of this study suggest that cytokines, particularly IFN- γ , may play a critical role in this process. In 1993, Wegmann hypothesized that T_{H2} cytokines inhibit the T_{H1} response, which consequently improves fetal survival, based on the observation that T_{H1} cytokines compromise pregnancy and T_{H2} cytokines are produced at the maternal-fetal interface (10). Subsequently other authors highlighted the key role that immune system cells and cytokines play in implantation failure (20, 21) and recurrent miscarriage (22, 23). A recent *in vitro* study underscores the role of IFN- γ in the modulation of metalloproteinase activity, indicating that it is deleterious for mouse embryo outgrowth (24). Our results support the idea that a possible mechanism for infertility

among women with endometrial polyps could reside in the alterations of cytokine patterns with a T_{H1} response and a preferential increase in IFN- γ concentration.

Growing evidence correlates chronic inflammation with an increased risk of cancer. Approximately 20% of human cancers are estimated to develop from chronic inflammation (25). For example, it is widely accepted that colorectal cancer is the consequence of long-standing inflammatory bowel disease. It has also been demonstrated that in SOCS1-deficient mice possessing higher levels of IFN- γ , a spontaneous development of IFN- γ -dependent colorectal carcinoma is observed (26).

In the present cases as well, an altered pattern of cytokines in a proinflammatory direction could therefore be the cause of endometrial proliferation, which could in turn determine the origin of polyps of a real inflammatory nature. It must be emphasized that the association between endometrial micropolyposis (polyps < 1 mm) and chronic endometritis (CE) has already been reported (27). A strict correlation between the two pathologies through liquid diagnostic hysteroscopy was found, leading to the hypothesis that the micropolyposis could be an endometrial reply to inflammatory stimulations. In a large study encompassing more than 25,000 hysteroscopies, it was demonstrated that CE might be associated with 40%–50% of cases with hyperplastic abnormalities of the endometrium (specifically micropolyps and polyps). The etiopathogenesis of hyperplastic lesions of the endometrium in cases of CE is unknown. These observations led us to hypothesize that at least a portion of endometrial polyps is not, as traditionally believed, a dysfunction or hormonally determined, but of inflammatory origin and that the sensitivity to infectious agents and the effects of chronic inflammation may be influenced by individual variabilities.

In conclusion, the incidence of an inflammatory factor in association with a proliferative pathology opens new perspectives in understanding the etiology of endometrial polyposis and its relationship with infertility. The present data have demonstrated that infertile patients affected by endometrial polyps present molecular alterations, represented by a statistically significant increase in the concentration of IFN- γ , both in the endometrium and in peripheral blood, compared with a homogeneous group of infertile patients without endometrial pathology. Increased levels of IFN- γ may be the result of chronic inflammation of the endometrium, which is chronic endometritis, and could represent the mechanism underlying the growth of polyps and of impaired endometrial receptivity and reproductive failure.

REFERENCES

1. Valle RF. Hysteroscopy in the evaluation of female infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1980;151(37):425–31.
2. de Sa Rosa e de Silva AC, Rosa e Silva JC, dos Reis FI, Nogueira AA, Ferriani RA. Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples before assisted reproduction. *J Reprod Med* 2005;50:501–6.
3. Yasuhara A, Yoritoku T, Miyajima H, Iwazaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril* 2008;90:180–2.
4. de Placido G, Charis R, Cadenic C, Costello G, Romano C, Mollo A, et al. Compliance and diagnostic efficacy of mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in infertility investigation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:63–7.
5. Calamak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update* 2011;17:242–53.
6. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:395–9.
7. Pérez-Molina T, Bajo-Arenas I, Salazar P, Rodondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1632–5.
8. Makrigiannakis A, Miras V. Mechanisms of implantation. *Reprod Biomed Online* 2007;14:102–9.
9. Ng SC, Gilman-Sachs A, Thaker P, Bosman KD, Bor AE, Kwak-Kim J. Expression of intracellular T_{H1} and T_{H2} cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:77–86.
10. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a T_{H2} phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353–6.
11. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Santopigliat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993;151:4562–73.
12. Lim KI, Oskvorsy OA, Ajan RA, Li TC, Wooten AP, Cooke LD. Profile of cytokine mRNA expression in peri-implantation human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998;4:77–81.
13. Winger EE, Bond JL, Ashovich S, El-Saidy T, Ahuja S, Tarnowski M. Degree of TNF- α /IL-10 cytokine elevation correlates with IVF success rates in women undergoing treatment with adalimumab (Humira) and IVF. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:610–8.

14. Perrella A, Svegliola C, Atripaldi L, Esposito C, D'Antonio A, Perrella O. Rapid virological response in peripheral blood mononuclear cells with an increase of hepatitis C virus-specific interferon-gamma production predisposes to sustained virological response in patients with chronic hepatitis C genotype 1 undergoing treatment with pegylated-interferon alpha 2a plus ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:250-5.
15. Perrella A, Grassano S, d'Antonio A, Atripaldi L, Svegliola C, Guarini M, et al. Evidence of hepatitis C virus-specific interferon gamma-positive T cells in health care workers in an infectious disease department. *Am J Infect Control* 2009;37:626-9.
16. Cuomo O, Svegliola C, Militero G, Atripaldi L, Daretta G, Perrella A, et al. T-Lymphocyte kinetics in acute rejection after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:3303-4.
17. Poliziani F, Bambirra EA, Casaruga AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:205-10.
18. Inagaki N, Utag I, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:197-203.
19. Aditi K, Arund S, Nallapeta S, Gohaya TA. Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:117-21.
20. Lucena E, Cubillo J. Immune abnormalities in endometriosis compromising fertility in IVF-ET patients. *J Reprod Med* 1999;44:458-64.
21. Kala E, Binokean S, Thuan MY, Vahwanatha R, Croucher C, Sheriff E, et al. Serial estimation of Th1-th2 cytokines profile in women undergoing in-vitro fertilization-embryo transfer. *Am J Reprod Immunol* 2008;59:206-11.
22. Daher S, de Aranda Geraldine Demare K, Biotta MH, Miano RL, Rock AP, Casaruga L, et al. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2004;62:151-7.
23. Khoshdel N, Ghazvini M, Andalib A, Ghaheri A, Maracy MR, Rezaei A. The expression of T_H1- and T_H2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: the impact of lymphocyte immunotherapy. *Am J Reprod Immunol* 2010;64:104-12.
24. Fontana VA, Sanchez M, Cobral E, Calvo JC. Interferon-gamma inhibits metalloproteinase activity and cytotrophoblast cell migration. *Am J Reprod Immunol* 2010;64:20-6.
25. Ilicic J, Grivonnikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2101-14.
26. Hanada T, Kobayashi T, Chino T, Sasaki K, Takaki H, Koga K, et al. IFN-gamma-dependent spontaneous development of colorectal carcinomas in SOCS1-deficient mice. *J Exp Med* 2006;203:1391-7.
27. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbalà V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005;20:1386-9.

Pelvic splenosis in an infertile patient

Antonio Mollo*, Marcello Granata, Giuseppe De Placido

Department of Obstetrics, Gynecology, Urology and Reproductive Medicine, Federico II University of Naples, Naples, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 April 2011

Received in revised form 18 October 2011

Accepted 17 November 2011

Keywords:

Laparoscopic single-site surgery (LESS)

Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy (LAVH)

Minimally invasive surgery

Single port access

Splenosis is a benign, usually asymptomatic, condition involving autotransplantation of splenic tissue that occurs frequently after splenic rupture caused by trauma or surgery [1]. When located in the pelvis it can mimic gynecologic pathologies and the diagnosis can be arduous [2–4]. A case of pelvic splenosis in an infertile patient is presented.

A 28-year-old woman was referred to the infertility clinic at Federico II University of Naples in January 2011 with a 3-year history of infertility, dysmenorrhea, and deep dyspareunia. The patient had undergone splenectomy at 4 years of age owing to beta thalassemia major, which necessitated blood transfusion every 3 weeks and treatment with deferoxamine to remove excess iron. She had regular menstrual cycles and her baseline hormonal profile and anti-Müllerian hormone levels were normal.

Pelvic examination revealed a fixed solid mass in the pouch of Douglas. Ultrasound imaging showed a solid mass measuring 37 × 48 mm, isoechogenic with the adjacent myometrium. The mass appeared to originate from the right ovary and resembled endometrioma. The patient's CA125 serum level was 12.7 IU/mL. Semen analysis of the patient's partner returned normal results.

Laparoscopy revealed a red soft-tissue mass measuring 5 cm occupying the pouch of Douglas. The mass was densely adhered to the rectum, posterior uterine wall, and adnexa, and was interspersed with yellow jelly-like liquid (Fig. 1). Several bluish-red masses measuring 1–2 cm were observed on the serosal surface of the sigmoid colon, omentum, and parietal peritoneum of the left upper abdomen. A dye test performed with methylene blue revealed bilateral tubal occlusion.

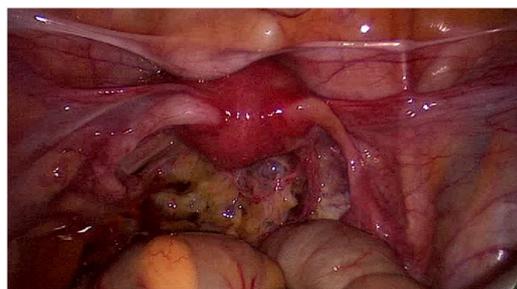


Fig. 1. Pelvic splenosis consisting of a red soft-tissue mass occupying the pouch of Douglas.

The unexpected laparoscopic finding was suggestive of malignancy and, therefore, peritoneal washing and multiple biopsies of the masses were conducted. Since the exact origin of the tissue could not be determined, the laparoscopy was suspended.

Cytopathology of the biopsy samples revealed nonmalignant cells and tissue. Histopathology revealed splenic tissue, resulting in a diagnosis of pelvic splenosis. The patient was subsequently scheduled for in vitro fertilization.

A direct association between pelvic splenosis and infertility in the present case cannot be determined because a fimbrial biopsy was not performed and other more common factors of tubal occlusion, such as sexually transmitted diseases, cannot be excluded. However, it is likely that the inflammatory reaction due to the ectopic implants played a major role in the cause of infertility in this patient.

In conclusion, pelvic splenosis should be included in the differential diagnosis of patients with a history of splenic trauma or spleen removal who present with abdominal or pelvic nodules. The typical macroscopic appearance should be recognized by all surgeons to avoid misdiagnosis and concerns over malignancy.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- [1] Fremont RD, Rice TW. Splenosis: a review. *South Med J* 2007;100(6):589–93.
- [2] Matonis LM, Luciano AA. A case of splenosis masquerading as endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(3 Pt 1):971–3.
- [3] Zvi V, Moti P, Mendlovic S, Arie H, Maymon R. Pelvic splenosis—a gynaecological challenge. *Reprod Biomed Online* 2009;18(3):421–3.
- [4] Parnell BA, Palmer IV CB, Forstein DA. Pelvic splenosis presenting as posterior cervical mass. *South Med J* 2010;103(4):388–9.

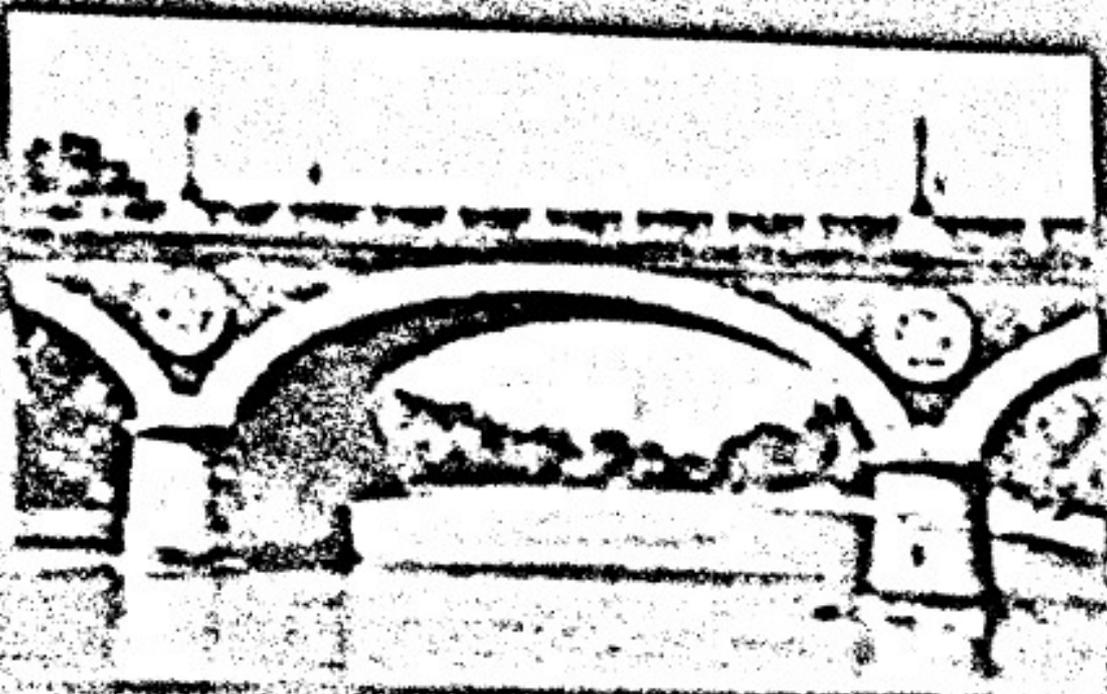
* Corresponding author at: Department of Obstetrics, Gynecology, Urology and Reproductive Medicine, Federico II University of Naples - Via Pansini 5, 80131 Naples, Italy. Tel.: +39 081 7462699; fax +39 081 7463747.
E-mail address: antmollo@unina.it (A. Mollo).

UROGYNAECOLOGIA

INTERNATIONAL JOURNAL

Associazione Italiana di Urologia
Chirurgia del Peritoneo Pelvico

21° CONGRESSO NAZIONALE



PROGRAMMA

1988

Edizione 1988

**Performances operative, sicurezza e follow-up a breve termine
di un dispositivo tension-free retropubico (TVT-Exact)
per il trattamento chirurgico
dell'incontinenza urinaria da sforzo**

**P. Granata, G.A. Tommaselli, C. Formisano, M. Granata,
A. Fabozzi, C. Nappi**

Dipartimento di Ginecologia Ostetrica e Fisiopatologia della Riproduzione Umana,
Università di Napoli "Federico II", Napoli, Italia

L'introduzione della tecnica tension-free vaginal tape (TVT) ha rivoluzionato il trattamento chirurgico dell'incontinenza urinaria da sforzo. Infatti, la TVT ha ridotto drasticamente i tempi operatori, il ritorno alle attività quotidiane ed i costi nei confronti dell'intervento che precedentemente era considerato il gold standard, ovvero la colpo sospensione secondo Burch. Una recente metanalisi ha inoltre dimostrato una maggiore efficacia della TVT retropubica rispetto alla colpo sospensione sec. Burch¹. Il follow-up a lungo termine ha dimostrato un tasso di cura oggettivo ad 11 anni del 90%². Il limite maggiore di questa tecnica, che ne ha limitato notevolmente l'uso almeno in determinati Paesi, è il rischio di lesioni ad organi (principalmente vescica ed intestino) ed ai grossi vasi. Per ridurre queste complicanze sono state identificate vie alternative per il passaggio del trocar (via transotturatoria) e, ultimamente, dispositivi a singola incisione senza necessità di passaggio di trocar. Anche questi nuovi dispositivi sembrano avere un maggiore profilo di sicurezza, la via retropubica resta tutt'ora il gold standard della terapia chirurgica dell'incontinenza urinaria da sforzo per i suoi elevate tassi di cura. Ultimamente è stato immesso in commercio un dispositivo TVT retropubico che rappresenta l'evoluzione del tradizionale TVT, il cui scopo è quello di aumentare il profilo di sicurezza mantenendone l'efficacia. Scopo di questo studio preliminare è stata la valutazione delle performances operatorie, la sicurezza di questo dispositivo TVT retro pubico (TVT-Exact™), nonché di riportare il follow-up a breve termine.

TVT-Exact™ è composto da lance in acciaio stainless con diametro di 3.0 mm e manici in plastica. La lancia è disegnata per poter essere inserita nelle guaine alle quali è connessa la benderella in polipropilene tagliata al laser. Le differenze con la TVT originale sono rappresentate dal diametro del trocar, che è inferiore nel nuovo dispositivo, e nel manico, maggiormente ergonomico. In questo studio preliminare sono state incluse 13 pazienti. I criteri di inclusione sono stati: diagnosi clinica ed urodinamica di incontinenza urinaria da sforzo ed assenza di controindicazioni all'intervento chirurgico. Criteri di esclusione sono stati: incontinenza da urgenza, prolasso genitale ≥ 2 stadio PoP-Q, controindicazione all'intervento chirurgico. Tutte le pazienti hanno firmato il consenso informato all'intervento. Tutte le pazienti sono state sottoposte prima dell'intervento ad esame clinico con stadi azione PoP-Q, prove urodinamiche e valutazione del residuo post-missionale (PVR). Le pazienti

hanno anche completato il questionario ICIQ-SF. La procedura è stata effettuata in anestesia spinale. La paziente è stata posta in posizione litotomica dorsale con le anche flesse a 90° ed è stato inserito un catetere Foley 18 F. Sono state effettuate due incisioni a livello dei punti di riferimento per la fuoriuscita dei trocar (2cm lateralmente alla linea mediana da ambo i lati, immediatamente al di sopra della sinfisi pubica) e si è praticata un'incisione sagittale di 1.5cm circa ad 1 cm circa dal meato uretrale esterno, effettuando quindi dissezione parauretrale per 0.5-1cm circa. Il trocar è stato introdotto attraverso la dissezione parauretrale sino al diaframma uro-genitale e quindi attraverso lo spazio retro pubico sino a fuoriuscire attraverso le incisioni cutanee sovrapubiche, mantenendo la vescica verso il lato contro laterale utilizzando un mandrino. Dopo aver ripetuto la stessa procedura dal lato contro laterale, si sono effettuati una cistoscopia per verificare l'integrità vescicale ed uno stress test, eventualmente correggendo la tensione della benderella. Alla fine dell'intervento è stata effettuata la colporrafia ed eventualmente la sutura delle incisioni sovra pubiche. Sono stati registrati la durata dell'intervento, una stima soggettiva della perdita ematica effettuata dal chirurgo operatore, l'insorgenza di complicanze intra- o post-operatorie, il PVR post-operatorio (giorno 1), il tempo alla prima minzione ed il livello di dolore post-operatorio (24 ore dopo l'intervento) con una scala VAS da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore possibile). Le pazienti sono state dimesse il giorno dopo l'intervento, se in assenza di complicanze. I soggetti partecipanti allo studio sono state controllate dopo 3 e 6 mesi.

L'età media era di 63.2 ± 8.5 anni ed il BMI medio di 29.5 ± 4.5 kg/m². Tutte le pazienti erano in post-menopausa. La durata media della IUS era di 3.6 ± 2.2 years. Cinque pazienti erano state precedentemente sottoposte ad isterectomia (38.5%). Non abbiamo registrato complicanze intra-operatorie. Il sanguinamento intra-operatorio è stato lieve in 10 casi (76.9%) e moderato in 3 (23.1%). Il tempo operatorio medio è stato di 28.3 ± 4.9 minuti, mentre il tempo medio alla prima minzione di 98.3 ± 21.2 minuti dalla rimozione del catetere. Abbiamo osservato un solo PVR >100 ml, risolto spontaneamente senza necessità di ulterior cateterismo. Il punteggio VAS medio per il dolore post-operatorio è stato di 5.7 ± 1.9 . Tutte le pazienti sono risultate continenti allo stress test con riempimento vescicale a 250 cc. 3 e 6 mesi dopo l'intervento. Non abbiamo riscontrato complicanze al follow-up a 3 e a 6 mesi.

La TVT-Exact retropubica è risultata facile da effettuare in tutti i casi eseguiti. Le modifiche apportate al dispositivo non alterano la tecnica tradizionale della TVT retropubica tradizionale. Unica eccezione è la presenza di un minimo gioco tra il manico in plastica e la lancia in acciaio che dona maggiore ruolo al dito "guida" posizionato sulla lancia rispetto al movimento del polso che mantiene il manico. Rispetto alla TVT retropubica, lo sforzo dell'introduzione risulta ridotto, anche se la sensazione trasmessa dal nuovo manico è differente ed è necessario un limitato periodo di adattamento per familiarizzare con il nuovo dispositivo per i chirurghi abituati al dispositivo tradizionale. Anche se il numero di pazienti è estremamente esiguo, TVT-Exact sembra essere una procedura sicura e le modifiche tecniche rispetto alla TVT tradizionali sono limitatissime.

SEGi

SOCIETÀ ITALIANA
DI ENDOSCOPIA GINECOLOGICA



Presidente

Prof. Giuseppe De Placido

President

Prof. Hans Bohlmann



L' Endoscopia Ginecologica del terzo millennio

3D Live Surgery

Palazzo dei Congressi

FIRENZE

12 - 14 dicembre 2012

Presidenti del Congresso:

Prof. Luca Menzaglia, Firenze - Prof. Giovanni Scambia, Roma

L'ENDOSCOPIA GINECOLOGICA DEL TERZO MILLENNIO

Firenze

Authors: Mollo Antonio Dipartimento di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomica ed Endoscopica. Centro di Sterilità e Infertilità della Coppia, Università Federico II ~ Napoli
Lannino Giuseppe Rosario Dipartimento di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomica ed Endoscopica. Centro di Sterilità e Infertilità della Coppia, Università Federico II ~ Napoli
Morra Ciro Dipartimento di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomica ed Endoscopica. Centro di Sterilità e Infertilità della Coppia, Università Federico II ~ Napoli
Cioffi Fernanda Dipartimento di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomica ed Endoscopica. Centro di Sterilità e Infertilità della Coppia, Università Federico II ~ Napoli
Improda Francesco Paolo Dipartimento di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomica ed Endoscopica. Centro di Sterilità e Infertilità della Coppia, Università Federico II ~ Napoli
Granata Marcello Dipartimento di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomica ed Endoscopica. Centro di Sterilità e Infertilità della Coppia, Università Federico II ~ Napoli
De Placido Giuseppe Dipartimento di Chirurgia Ostetrica e Ginecologica, Laparotomica ed Endoscopica. Centro di Sterilità e Infertilità della Coppia, Università Federico II ~ Napoli

Topic: Fertilità e chirurgia riproduttiva

Title **FERTILITY SPARING NELLA PATOLOGIA NEOPLASTICA DELL'ENDOMETRIO**

Introduzione : Lo studio valuta l'efficacia del trattamento conservativo del carcinoma endometriale stadio Ia e dell'iperplasia atipica dell'endometrio in donne desiderose di prole.

Materiali e metodi : Lo studio è stato condotto su 7 donne di età inferiore a 40 anni, affette da iperplasia endometriale atipica o da carcinoma endometriale stadio IA. La patologia è stata riscontrata durante una isteroscopia diagnostica con biopsia.

Risultati : Dopo adeguato consenso le pazienti sono state sottoposte a riduzione endometriale per via isteroscopica con successivo inserimento di uno IUD al levonorgestrel da 52 mg, lasciato in situ per almeno 12 mesi. Il follow up prevedeva dosaggio del CA 125 e biopsie endometriali ogni tre mesi per un anno. La persistenza del carcinoma endometriale è stata osservata in una delle due pazienti affette da carcinoma endometriale, mentre una delle cinque pazienti con iperplasia atipica ha presentato una recidiva. Alla paziente con carcinoma è stata consigliata la chirurgia demolitiva. Alla paziente con iperplasia recidivante è stata

suggerita la prosecuzione del trattamento. Dopo 12 mesi le pazienti in remissione completa sono state incoraggiate al concepimento, con un caso di gravidanza spontanea.

Discussione : Il nostro studio incoraggia l'approccio conservativo in pazienti desiderose di prole. Solo una paziente è stata avviata a chirurgia demolitiva. Negli altri casi abbiamo osservato una remissione della patologia con una sola recidiva.

Laparoscopic surgery for colorectal endometriosis: clinical and fertility outcome

Introduction

Endometriosis is characterized by the presence of the endometrial glands and stroma outside of the uterine cavity and it is one of most common disorders in women of reproductive age, leading to pelvic pain, infertility and altered quality of life.(1,2) Epidemiological studies suggest that there is a gradually increase in the incidence of endometriosis, possibly owing to environmental factors. (3,4) Penetration of the disease for more than 5 mm in affected tissues is defined as deep infiltrating endometriosis (DIE) and this condition can involve uterosacral ligaments, pouch of Douglas, rectovaginal septum, vagina, urinary tract, and bowel wall. (5)

In particular, it has been estimated that bowel endometriosis occur in 5.3% to 12% of women affected by endometriosis. (6–8) Involvement of all segments have been described, from small bowel to anal canal, but the most common sites are the rectum and rectosigmoid junction, which together are thought to account for 70–93% of all bowel lesions. (9–11) The rectovaginal septum, appendix, caecum and distal ileum may also be affected, with incidences reported as 12%, 3–18%, 2–3% and 2–16%, respectively. (12)

Bowel endometriosis is one of the most invasive forms because the lesions can grow directly into the intestinal wall or may spread from the neighboring tissue to invade it and, although rarely, it may infiltrate deep into the muscularis of the rectosigmoid colon involving the full thickness of the wall.(13,14)

One of the classic locations is the anterior rectal wall in the region of the pouch of Douglas. In this area the disease is usually represented by a single nodule but in some cases, because of the invasive appearance, it can be mistaken for cancer. (15)

Clinical presentation of bowel endometriosis varies from incidental findings to severe symptoms such as diarrhea, constipation, pain at defecation, an increase in the number of defecations, rectal bleeding, lower back pain, dyschesia and very rarely bowel obstruction. Classical gynecological symptoms such as dysmenorrhea, dyspareunia and chronic pelvic pain are also common and consequently the quality of life (QoL) of these patients is significantly affected. (16–18)

The effectiveness of medical therapies for this disease is poor and surgery, is therefore often required. Depending on the extension of the lesions, nodulectomy (full thickness or partial thickness) or bowel resection may be performed.

Since the first description of laparoscopic colorectal resection published by Redwine and Sharp (16), several approaches on laparoscopic treatment of bowel endometriosis have been reported, including superficial excision and discoid excision (deep and superficial excision, shaving technique) (19–22)

The choice of surgery will depends to some extent on the reproductive plans of the women, the severity of disease as well as the surgical skill available. In recent years, many authors advocated the complete dissection and surgical removal of the affected tissues and data have demonstrated the feasibility of laparoscopic bowel resection of bowel endometriosis with good results in terms of improvement of symptoms, infertility, and quality of life. (23–34)

However, because of the risk of complications, high recurrence rate, lack of a large series of patients and unproved long-term efficacy, there still remains significant resistance toward this surgery.

The purpose of this study is to estimate the clinical outcome of laparoscopic nodule excision or segmental rectosigmoid resection for bowel endometriosis in terms of long term complications, pain relief, pregnancy and recurrence rates.

Methods

Between June 2010 and July 2011, all patients with the diagnosis of deep infiltrating endometriosis involving the rectosigmoid undergoing laparoscopic surgery were enrolled in

the study.

Preoperative evaluation included in all cases a detailed medical and surgical history, recto-vaginal examination, trans-vaginal pelvic ultrasound scan and magnetic resonance imaging (MRI). (no fiberosigmoidoscopy ?) Ultrasonography of the urinary tract was also performed in case of ureteral involvement of endometriosis. A visual analogue scale (VAS; 10-point rating scale:0=absent,10=unbearable) was used to assess three components of endometriosis-related symptoms: gynecologic symptoms (dysmenorrhoea, chronic pelvic pain and dyspareunia), digestive symptoms (bowel movement pain or cramping, pain on defecation, constipation and lower back pain) and nonspecific disorders (asthenia). A semi-qualitative evaluation before and after surgery was done, and patients were asked to complete a questionnaire using a four-point scale (1=complete relief, 2= partial relief, 3=no relief after surgery, 4=worsen after surgery).

All operations were performed by the same surgeon and the patients were followed up by the same doctor.

Follow-up assessment included trans-vaginal ultrasonography to evaluate endometriosis recurrence, infertility treatments, further pregnancies, changes in bowel and urinary habits, any further surgery and symptoms. A postoperative evaluation of pain was made using the same VAS score and patient satisfaction regarding the outcome of surgery was scored using the four-point scale as above. Recurrence was diagnosed by pelvic ultrasound (and MRI to exclude bowel involvement?). The local institutional human ethics committee granted approval for this study. All patients included in the study signed a written consent form to give consent for the use of their data for scientific purposes.

Data analysis included patients demographic, age, gestation, parity, previous abdominal surgery for endometriosis, infertility history, operative time, type of operation, length of bowel resection, anastomosis technique, days of hospitalization, complications.

All data were prospectively recorded in a computerized database.

Statistic analysis was performed with SPSS version 13.0. Continuous variables with Gaussian distribution were expressed as mean \pm SD. Categorical variables were expressed as number per category. Analysis of associated symptom scores was undertaken with Student's t-test for paired nonparametric data. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Surgical procedure

All patients made a 24 hours bowel preparation and a Foley catheter was positioned prior to operation. The laparoscopic procedure was performed with the patient in the dorsolithotomy position under endotracheal general anesthesia. A closed laparoscopic entry technique was used in all cases and, after the insertion of the laparoscope through the umbilicus, three ancillary 5 mm trocars were introduced, respectively in the right iliac fossa, in the left iliac fossa, in the median suprapubic area. The intra-abdominal pressure was maintained at 15 mm-Hg. Following an accurate pelvic and abdominal exploration, all required procedures were done before dealing with the colorectum, including adhesiolysis, stripping of ovarian endometriomas, myomectomy, removal of nodules affecting uterosacral ligaments, torus uterinus and peritoneum of the pouch of Douglas (Table 3).

The colorectum was then examined to verify the presence of deep infiltrating endometriosis. The choice of the surgical approach was based on the availability of a general surgeon who could perform the procedure by laparoscopy, and on the severity of endometriosis. Our indications for segmental rectosigmoid resection were a single lesion 3cm in diameter, a single lesion infiltrating 50% of the bowel wall, more than 3 lesions infiltrating the muscular layer. In alternative we opted for superficial nodule excision by shaving technique.

The bowel resection was carried out by a specialist colorectal surgeon, and the T–T (end-to-end or latero-terminal) colorectal anastomosis was done trans-anally with a 28–32 mm rectal circular stapler. A drain was inserted behind the colorectal anastomosis in the closure of the

trocac incisions. The nodule excision by shaving technique (*) consisted of excision or ablation of deep endometriosis after complete dissection of the nodule from the anterior rectum, systematic removal of the posterior vaginal fornix, vaginal closure and, in case of bowel perforation, laparoscopic suture to repair it.

All the specimen were sent for histopathological examination. The Foley catheter was left until the patient was able to reach the toilet independently, usually for 48h. If significant residual urine volume was present after removing the catheter, the patient was instructed to perform catheterization once again. Oral intake of food was forbid during 6 hours after surgery, and the following day was continued by semi-fluids intake until the patients was discharged. All the patients received GnRH analogues for 3-6 months after surgery. (6 out of 9 infertile patients?)

RESULTS

During the study period a total of 31 patients underwent laparoscopy for endometriosis with colorectal involvement. Median follow-up time after the operation was 20 months (4-39 months). No patients were lost to follow-up.

Patient characteristics with their relevant surgical and medical histories are summarized in Table 1. The median age of the patients was 34 years (24-50 years), and the median cancer antigen 125 level was 55.9 U/dl (19.2-696 U/dl) (to convert to kilo units per liter, multiply by 1) ? Nine patients had history of infertility (29.03%). Previous laparoscopy or laparotomy for endometriosis was recorded in 7 patients (22.58%) while 11 patients (35.48%) reported previous abdominal surgery not for endometriosis. Twenty-one patients (67.74%) had been previously treated with different medical drugs, including Chinese medicine (38.7%), GnRH analogues (25.8%), progestogens (16.1%), Gestrinone (12.9%), and combined hormonal contraceptives (9.7%).

Ten patients underwent a laparoscopic colorectal resection, while the remaining 21 patients underwent superficial excision with shaving technique. No laparotomic conversion occurred. The median operating time was 270 min (140-465 min), with a median estimated blood loss of 200 ml (50-300 ml), and a median volume of urine of 600ml (100-1200 ml). The median length of the bowel tract removed was 7 cm (4-8 cm). An end-to-end anastomosis was performed with a circular stapler in all cases (??) The median time of drainage, Foley catheter and discharge was 4.5 days (2-9 days), 4.5 days (1-13 days), 3 days (1-4 days) respectively. The median hemoglobin variation was 15 g/dL (range, 2-46) (??), and no patient required heterologous blood cell transfusion. The median length of post-operative hospital stay was 8 days (4-23 days) (Table 2).

Quantitative and qualitative data on symptoms before and after laparoscopic surgery are shown in Tables 4 and 5. In the quantitative evaluations, a significant improvement in all symptoms except asthenia, was shown, as reflected in the VAS scores before and after surgery. Analysis of semi-qualitative questionnaire on the severity of symptoms after surgery demonstrated that specific bowel pain symptoms (pain on defecation, bowel movement pain, and lower back pain) were improved respectively in 16/20, 15/17, and 16/24 women. Rectal tenesmus disappeared or relieved in all women, and these results were maintained during the follow-up period. Constipation also vanished postoperatively as reported at the time of follow-up. One woman with blood stained defecation observed a complete resolution of her symptoms after surgery. With regard to gynecologic symptoms, our results show that dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain relieved completely or partially in 26/29, 23/23 and 12/14 women respectively. Asthenia was the only symptom, which showed no improvement.

Four patients who had undergone nodule excision by shaving technique (?) had recurrent endometriosis during the follow up period with a recurrence rate of 12.9%, but bowel involvement wasn't diagnosed in any case. In particular ultrasound showed ovarian endometrioma in 3 cases and adenomyosis in 1 case. The median time from laparoscopy to

diagnosis of recurrence was 27.5 months (24-38 months). None of these patients underwent an additional surgery despite 2 of them suffered from important symptoms (dysmenorrhoea 9/10) which recurred 2 years after surgery. The remaining two patients were asymptomatic. LNG-IUS was placed to relieve pain symptom in the two patients with severe dysmenorrhoea recurrence. Six out of 9 infertile patients received a postoperative GnRH analogue treatment for 2-6 months. One infertile patients did not try to conceive because of azoospermia of the partner. Four pregnancies occurred in the infertile group of patients with a total cumulative pregnancy rate of 50% (4/8), comprising 3 spontaneous singleton pregnancies (1 vaginal delivery, 1 cesarean section, and 1 ongoing pregnancy), and one singleton pregnancy obtained by IVF (cesarean section). The median time to conceive was 4.5 months (2-10 months). Three patients delivered healthy newborns with full-term pregnancies and one patient was pregnant at the time of the interview with a total live birth rate of 75%. In our sample 5 pregnancies (??) were reported during the follow-up period and no cases of extrauterine pregnancy after surgery were reported.

Intra- and postoperative complications included bowel perforation, rectovaginal fistula, urinary retention, pelvic abscess and IVPT in right lower limb (Table 6). Bowel perforation during surgery occurred in 3 cases (9.7%) due to muscularis involvement of about 3 cm in length in one case, and severe adhesions between bowel and uterosacral ligaments in the other two cases. The bowel perforation was always repaired during surgery with a laparoscopic suture through a full-thickness layer using Vicryl 2.0 (Ethicon, Johnson and Johnson, USA) with separate stitches. Among the three cases, neither fistulas nor any other further complications were observed.

Rectovaginal fistula developed in two women (6.5%), and both of them had undergone superficial excision. The fistula was managed with a laparotomic loop ileostomy and laparotomic resuture of the bowel anastomosis. No permanent colostomies were necessary. A pelvic abscess developed after surgery in one woman and was treated by percutaneous drainage under pelvic ultrasound guidance and antibiotics (eg. cefuroxime) for several days. There was no postoperative anastomotic leakage. IVPT in right lower limb was diagnosed in one patient. Temporary urinary retention was observed in 2 cases (6.5%), but normal micturition resumed within 2 weeks after surgery. Temporary changes in bowel habits in the post-surgical period were not considered complications because they largely resolved within a year of surgery.

DISCUSSION

Laparoscopic treatment for bowel endometriosis has been the subject of an increasing number of studies over recent years, with a fair amount of literature demonstrating the feasibility of such surgery. The vast majority of studies have confirmed the efficacy of laparoscopic colorectal resection for endometriosis in relieving gynecologic and digestive symptoms, reporting an improvement in quality of life after surgery. (26-34)

However, Redwine and Wright (16) found that not all symptoms of endometriotic obliteration of Douglas' cul-de-sac were similarly improved after surgery, and that some symptoms were unchanged or worsened. Bassi et al (35) applied the SF-36 questionnaire before and 1 year after surgery in 151 women who underwent laparoscopic colorectal resection and reported a significant improvement in all pain-related symptoms. Nevertheless in 11 cases (7.3%) the SF-36 scores were lower after surgery compared with the scores recorded before surgery. Studies based on qualitative and/or semi-quantitative visual analogue symptom scales (31,36) have confirmed that fatigue, diarrhoea, constipation, dyspareunia and dysmenorrhoea sometimes remain unchanged.

In our study, a visual analogue scale (VAS) was used for quantitative evaluation. The pain and quality of life outcomes of this study parallel the results of long-term studies of laparoscopic resection of endometriosis not involving bowel. We observed a statistically significant improvement ($p < 0.05$) after surgery in the mean scores for all the domains except asthenia, thus confirming the beneficial role of this surgical treatment in relieving the

symptoms of bowel endometriosis and improving the quality of life in these patients. Qualitative changes also appear to have the same results. Since there are sufficient evidences to suggest that adhesions have a contributory role in the persistence of asthenia, one possible explanation for the persistence of asthenia is the presence of adhesions and surgical trauma injuries. (5,37)

Very few data are available on the recurrence rate, possibly owing to the lack of experience for most teams dealing with bowel endometriosis by laparoscopy and, as pointed out by McDonough (37), it is difficult to distinguish between residual and recurrent disease. In addition it's also important to distinguish between symptomatic recurrence and objective recurrence shown by imaging techniques. This underlines the urgent need for proper initial symptomatic evaluation by means of qualitative and semi-quantitative scales before and after colorectal resection. The recurrence rate in different studies depends on the duration of follow-up and criteria analyzed such as clinical recurrence, pain recurrence and need for further surgery. For example, Jatan et al. observed five recurrences (5.3%) in a series of 95 women underwent laparoscopic colorectal resection (38), and Jacques et al. (39) reported recurrences in 40 out of 500 women (8%) after 36 month of follow-up. Furthermore Andreas et al (27) reported two cases (6.6%) of recurrence after laparoscopic assisted vaginal resection of rectovaginal septum and rectosigmoid in a mean follow-up of 30 and 32 months, diagnosed by rectovaginal palpation and sigmoidoscopy

In our series, 4 patients (12.9%) who underwent superficial excision had a recurrence of endometriosis but no cases of colorectal involvement were documented by MRI. A rational explanation for the high recurrence rate observed after surgery for deep lesions in our study could be: (i) the presence of preoperative adhesions could hinder a radical endometriosis excision (ii) there were residual lesions because of superficial excision of nodules using the shaving technique.

A second common objective of laparoscopic treatment for bowel endometriosis is to improve fertility. Very few data are available on pregnancy outcome after laparoscopic colorectal resection. Daraï (10) reported a fertility rate of 45.5% after laparoscopic colorectal resection in 22 women with bowel endometriosis, with one miscarriages and one on-going pregnancy, and Andreas (27) reported 11 pregnancies among 17 women wishing to conceive after laparoscopic segmental colorectal resection. These investigators did not report the spontaneous/assisted nature or outcome of the pregnancies. The pregnancy rates observed in these studies, ranging between 23 and 48%, are consistent with a quoted pregnancy rate of 39.4–52% following colorectal resection by laparotomy. (7) However, many patients in these studies underwent concurrent procedures in addition to resection, such as hysterectomy, salpingo-ophorectomy and ovarian cystectomy. Thus the exact influence of bowel surgery on the observed pregnancy rates remains to be determined.

In our series, 4 (50%) out of the 8 infertile women who wished to conceive became pregnant. 3 pregnancies were spontaneous and the other was obtained by IVF. Our reproductive outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis support the above view that complete surgical removal can enhance fertility. One women with a history of laparoscopic conservative surgery for endometriosis became pregnant spontaneously after laparoscopic radical segmental rectosigmoid resection, indicating the key role of the peritoneal environment in infertility.

However, the surgical strategy can be associated with severe postoperative complications that may negatively affect subsequent fertility. In our series, two women wishing to become pregnant developed complications, consisting of a bowel perforation repaired during surgery, and a pelvic abscess managed by drainage.

Many studies have confirmed that a less invasive procedure as shaving technique has a significantly lower overall complication rate compared with segmental resection. (34-36,40) Very recently, Meuleman et al. (41) reported an 11% rate of severe complications after

segmental resection, some of which resulting from the long duration of surgery (mean over 7 hours). In particular lower leg compartment syndrome was observed in three cases (3/56), requiring fasciotomy. Of note, there was no mucosal infiltration of the rectum in this series. Mereu et al. (42) reported a major complication rate that required to repeat operations in 20 among 192 cases (10.4%) and they are now probably evaluating a less aggressive surgical technique than bowel resection.

In our hands, shaving technique, the less invasive procedure, on the contrary, had a higher overall complication rate (38.1%) compared with 10% of segmental resection. A possible bias could have been the relatively small number of patients involved in our series, but it should be pointed out that, even in very experienced hands, the rate of severe complications (rectovaginal fistulas, abscesses, stenosis, fecal peritonitis) can be more than 10%. (7,8,43)

The collaboration between a laparoscopically skilled gynaecologist and colorectal surgeon has been recognized as ideal in the surgical management of colorectal endometriosis. (25,26) In fact gynecologists typically have limited surgical experience with the bowel, and colorectal surgeons may not be familiar with endometriosis management. In our series, pelvic disease was first removed by the gynecologist and the affected area of bowel subsequently treated by the colorectal surgeon. Our experience aligns with the literature who report the collaboration of specialists as being effective.

We have herein described our experience with laparoscopic treatment of intestinal endometriosis. These preliminary results indicate that laparoscopic treatment of severe bowel endometriosis appears effective, with a marked improvement of endometriosis-related symptoms and enhancement of fertility with high rates of pregnancy and live birth. Despite the risk of major postoperative complications, this surgical approach shows good results in term of recurrence rate and could be adopted as primary treatment in patients with colorectal infiltrating endometriosis and infertility and debilitating related symptom

