

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
PARMA**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
GINECOLOGICHE, OSTETRICHE E DI
NEONATOLOGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE
OSTETRICHE E GINECOLOGICHE
XXII CICLO

**RUOLO DELLA LAPAROSCOPIA NELLA
STADIAZIONE DEI TUMORI OVARICI
BORDERLINE**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Alberto Bacchi Modena

Dottorando:
Dott. Gianluca Benassi

INTRODUZIONE

Pochi elementi cellulari hanno generato e generano tutt'ora, in ambito clinico e istopatologico, confusione e controversia come i tumori borderline dell'ovaio.

Ogni ginecologo od oncologo bene sa che un tumore benigno non è un cancro; salvo casi eccezionali non sono una minaccia per la vita del paziente, non invadono i tessuti adiacenti e non danno metastasi.

Allo stesso modo, è ben radicato il concetto che un tumore maligno si diffonde per contiguità, a distanza, e se non curato conduce inevitabilmente al decesso.

Molte meno certezze vi sono su questa categoria “a metà strada” tra le due precedenti. I tumori borderline (TBO) si comportano a tutti gli effetti pratici da tumori benigni: non metastatizzano, e salvo casi eccezionali non provocano la morte. Mai è presente una franca invasione dello stroma, cosa che sposterebbe immediatamente la classificazione nell'universo dei carcinomi.

Tuttavia posseggono caratteristiche nucleari (atipie, attività mitotica) e istologiche (reazione desmoplastica, stratificazione cellulare) tipica dei tumori maligni. E osservando attentamente le casistiche pubblicate, pur scremandole dagli inevitabili limiti statistici e metodologici, è inevitabile non notare che una seppur minima incidenza di mortalità è presente^{1,2}.

I tumori borderline furono identificati per la prima volta nel 1929 da Howard Taylor, ma è solo nel 1971, 40 anni più tardi che la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (F.I.G.O.) formalizza la categoria. L'Organizzazione Mondiale della Sanità perfeziona nel 1973 il concetto con la dizione di tumori “ a basso potenziale di malignità” (LMPT, Low Malignant Potential Tumor”).

Epidemiologicamente, incidono maggiormente in una fascia d'età compresa tra 30 e 40 anni – media 38 -, circa 10-15 anni prima del carcinoma ovarico.

Non è tuttavia infrequente il riscontro di TBO anche in ragazze giovani o adolescenti, spesso come riscontro accidentale durante interventi chirurgici o visite di routine dal momento che quasi sempre sono lesioni asintomatiche. In qualche caso è presente una dolenzia addominale non ben definita, alterazioni dell'alvo, o sintomi indiretti da compressione di organi adiacenti. Come per ogni cisti ovarica è previsto un rischio di torsione e conseguente quadro acuto, situazione che ha il pro di riferire immediatamente la paziente al medico.

La visita e l'ecografia transvaginale, patrimonio oggi di ogni ginecologo, rappresentano il cardine diagnostico iniziale, permettendo di accertare la presenza di una cisti ovarica. Riuscire a discriminare con questi mezzi tra una massa benigna, borderline o maligna è tuttavia complicato, rendendo la diagnosi di certezza inevitabilmente postoperatoria ed istologica.

L'applicazione di uno score ecografico aumenta notevolmente l'accuratezza diagnostica³. La caratterizzazione ecografica di una struttura annessiale prende in considerazione:

- 1) *Parete della cisti* – se regolare ed inferiore a 3 mm tipica delle cisti benigne
- 2) *Presenza di setti* – significativi se spessi e vascolarizzati
- 3) *Vegetazioni* – se presenti e superiori a 3 mm indice di malignità
- 4) *Ecogenicità* – una cisti semplice perfettamente sonolucida raramente riserva spiacevoli sorprese mentre la presenza di aree solide, eterogenee e dotate di vascolarizzazione aumenta il rischio.

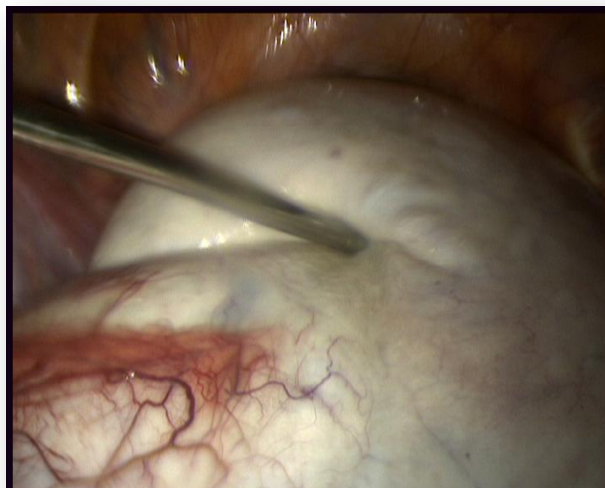
Vi sono inoltre diversi fattori di rischio aggiuntivi da prendere in considerazione:

- Diametro medio > 10 cm (3 diametri \3)
- Immobilità ("push and pull")
- Bilateralità
- Presenza di ascite (> 50ml nello scavo di Douglas)
- Indice di resistenza RI < 0,6 (almeno 3 misure)
- Livelli sierici di CA 125 > 35 IU/ml

La sensibilità complessiva della sola ecografia 2D può essere stimata tra l'80-85%; il Color-Doppler da solo riesce a diagnosticare non più del 55 % dei TBO, (Gotlieb WH, 2000). L'associazione dei due aumenta in mani esperte l'accuratezza diagnostica a circa 90 %.

Il dosaggio del CA 125 è ad oggi il principale marcatore utilizzato in fase preoperatoria. Pochi studi sull'argomento sono presenti in letteratura, e tra questi i dati sono discordanti. Elevato (>90%) nella maggior parte delle forme francamente invasive e TBO avanzate, la sua sensibilità decade a meno del 30- 50 % nelle forme iniziali di borderline, a seconda delle serie. La probabilità di riscontrare valori elevati è maggiore in presenza di istotipo sieroso. In una serie (Neunteufel W, 1989) tutti i casi iniziali di tumore BO mucinoso sono risultati CA 125-negativi; più ottimisticamente, dosando CA 19-9 e CEA, la sensibilità complessiva dei 3 in caso di tumore mucinoso sale al 50-60 %.

E' curioso notare come gli usuali fattori protettivi per lo sviluppo di carcinoma ovarico – multiparità, allattamento al seno per lungo periodo, contracccezione orale – sembrano non valere per i TBO, al contrario invece dei fattori di rischio (fumo, infertilità in primis)⁷.



VOLUMINOSA CISTI OVARICA SIEROSA BORDERLINE

A seconda delle casistiche rappresentano il 10-20% di tutti i tumori ovarici. In Italia l'incidenza è pressoché stabile nelle ultime 3 decadi, con 600-700 nuovi casi all'anno ed una distribuzione geografica a macchia di leopardo (dati Registro Italiano tumori 2006), indice con tutta probabilità di *bias* diagnostici importanti. La coesistenza infatti nello stesso preparato di una componente invasiva ed una microinvasiva obbliga il patologo a refertare "carcinoma", omettendo in questo modo la componente borderline che esce *tout court* da futuri percorsi diagnostici, epidemiologici ma soprattutto patogenetici.

Le "confusioni" in materia, che altro non sono che una iniziale scarsa comprensione di una entità atipica, che esula dalle comuni e ben conosciute regole della biologia cellulare, iniziano alla prima e semplice osservazione del vetrino istologico.

Se è accettato che un carcinoma *invade* e un tumore benigno no, allora un tumore borderline può *microinvadere*. Ciò significa che possono essere osservate strutture TBO che si approfondano nello stroma per non più di 3 mm. Apparentemente, è quindi spiegato il riscontro occasionale di malattia extra-ovarica. Ma per definizione, un TBO non metastatizza, prerogativa questa dei soli tumori maligni. La diffusione al di fuori della pelvi avviene allora per mezzo della circolazione del fluido intraperitoneale, con trasporto ed impianto peritoneale di cellule tumorali borderline distaccate dall'epitelio ovarico.

È un tumore che origina con tutta probabilità dai dotti Mulleriani, ed in più del 65% dei casi l'istotipo è sieroso o mucinoso. Raro ma possibile è il riscontro di tumori endometrioidi, a cellule chiare o tumori di Brenner.

L'istotipo sieroso è il prevalente, circa il 55% di tutte le forme borderline. Solo recentemente si è proceduto alla distinzione di due sottotipi all'interno di questa categoria, *il TBO sieroso tipico* (70-80% dei TBO) ed *il TBO sieroso micropapillare*, ad opera di Burke e coll. nel 1996. Il primo si comporta in modo indubbiamente benigno, è sovente unilaterale e quasi mai sono presenti impianti a distanza.

Il secondo, al contrario, è gravato da *outcomes* peggiori⁴; è spesso bilaterale, con tumore che affiora alla superficie ovarica, conseguenti impianti extra-pelvici che elevano lo stadio, III o IV in più del 50 % dei casi alla prima diagnosi. La differenza peculiare tra i due è nel potenziale invasivo degli impianti, molto maggiore in caso di pattern micropapillare. Seidman e Kurman nel 1996 hanno pubblicato i criteri istopatologici necessari per una corretta diagnosi differenziale, ma è occasionale la coesistenza all'interno dello stesso vetrino di pattern tipici e micropapillari; differenze interpretative del patologo si possono riflettere in comportamenti tumorali inaspettati, se basati su sola tale diagnosi.

Gli impianti extra-ovarici sono una caratteristica peculiare dei TBO sierosi. E' innanzitutto l'unico caso, in patologia ove una diffusione del tumore al di fuori della sua sede di origine non prende il nome di "metastasi". Questo per il non univoco significato prognostico dell'impianto, inevitabilmente negativo invece per le metastasi. E' da circa 30 anni universalmente accettata la suddivisione degli impianti in "invasivi" e "non invasivi", a seconda del quadro istologico microscopico. Revisioni seriate della letteratura hanno oggi ben chiarito che la presenza o meno di questa caratteristica è l'unico valido fattore prognostico da prendere in considerazione in caso di TBO sieroso, dal momento che gli impianti invasivi sono associati ad un rischio aggiuntivo di mortalità del 20-30 % rispetto ad impianti non invasivi⁵.

Va sottolineato tuttavia che tale diagnosi è ancora oggi complicata, e di non immediata riproducibilità anche nelle mani di un patologo esperto. In caso di esame istologico estemporaneo per tumori sierosi, la sensibilità si pone tra l'80 ed il 90 %: dal momento che sono in causa spesso pazienti giovani desiderose di prole, questo margine di errore - per quanto minimo - non agevola le eventuali decisioni chirurgiche. In caso di tumori mucinosi l'accuratezza diagnostica è ancora minore.⁶

Alcuni autori, sulla scorta di indagini molecolari ed utilizzo di sonde monoclonali hanno proposto una possibile origine *de novo* dell'impianto, che cesserebbe quindi di essere tale (e cioè cellule ovariche trasportate in addome dalla circolazione peritoneale). L'ipotesi è la genesi di cellule

iperplastiche da una reazione mesoteliale, ed a favore sono stati proposti test di clonalità con inattivazione del cromosoma X, differenti in campioni di impianti e di cellule borderline native ovariche. Di contro, va detto che allo studio degli acidi nucleici i medesimi campioni posseggono caratteristiche alleliche – mutazione geni KRAS, cromosoma 17 – indubbiamente identiche, supportando quindi la teoria dell'impianto.

In un ottica di carcinogenesi, negli ultimi 30 anni le attenzioni dei patologi – oncologi si sono ovviamente focalizzate sulla possibile correlazione tra cisti ovarica, tumore borderline e franco carcinoma ovarico invasivo, nel tentativo di dirimere il dubbio se trattasi o meno di una progressione aggredibile con mezzi di prevenzione⁸.

E' oggi quasi universalmente accettata la coesistenza di due percorsi ben distinti. E' verosimile che il vero e proprio carcinoma ovarico sieroso origini *de novo* dall'epitelio superficiale ovarico o da cisti da inclusione della superficie. Per l'alto potenziale di malignità metastatizza velocemente al di fuori della pelvi, spiegando il frequente riscontro di piccole lesioni ovariche con malattia già allo stadio III o IV.

Al contrario la genesi dei carcinomi sierosi, invasivi ma *a basso grado di malignità* ricalca con tutta probabilità pattern di trasformazione già osservati e codificati per altri organi, come il cervicocarcinoma o l'adenoma-carcinoma coloretale, ove una lesione displastica, premaligna può progredire se non trattata a franca malignità. Studi di genetica molecolare¹¹ hanno ben dimostrato la possibilità di progressione da cistoadenoma semplice a tumore borderline sieroso micropapillare e quindi a carcinoma sieroso invasivo a basso grado; questo in stretta dipendenza e correlazione con mutazioni nei geni BRAF e KRAS, presenti in oltre il 70% dei casi. Curiosamente assenti, tuttavia, nella forma più aggressiva del carcinoma ovarico sieroso ove prevale la ben nota mutazione del gene codificante la proteina p53, quasi mai riscontrata nei casi borderline¹⁰. Per la sola recente introduzione della diagnostica istochimica e la conseguente paucità dei lavori scientifici metodologicamente adeguati sono però auspicabili nuovi ed ulteriori mirati a chiarire questo enigmatico punto.

Va sottolineato comunque il carattere indolente di tali lesioni, capaci di rimanere quiescenti per anni, con saltuarie riattivazioni –recidive, in genere aggredibili dalla chirurgia o dalla terapia medica (o entrambe) ma capaci talvolta di potenziale mortale.

Il tumore borderline mucinoso – 40 % dei casi - prevede due varietà istologiche: il prevalente è l'istotipo gastrointestinale, 90 % circa, mentre circa solo il 10 % dei BOT mucinosi sono di tipo endocervicale (o "Mulleriano").

I BOT mucinosi gastrointestinali si presentano in genere come voluminose masse, pluriconcamerate, maggiori in dimensioni rispetto ai tipi sierosi, ma unilaterali e senza evidenti vegetazioni. Il comportamento è usualmente benigno, senza impianti peritoneali o malattia extra-ovarica.

I BOT mucinosi di tipo endocervicale o mulleriani, rari, al contrario sono spesso bilaterali e sovente coesistono lesioni endometriosiche endopelviche. L'osservazione del vetrino può sovente mostrare una proliferazione epiteliale complessa, con assenza di invasione, coesistenza di elementi cellulari mucinosi e sierosi di tipo endocervicale, e strutture micropapillari. Nella varietà microinvasiva lo stroma è aggredito per non più di 3- 5 mm, in un'area non più grande di 10 mm² per ogni focus. Il comportamento è ugualmente benigno e la prognosi eccellente , qualunque sia il sottotipo mucinoso.

Fino agli anni 90 si è assistito probabilmente ad una malclassificazione di numerosi casi di tumori di tipo mucinoso, sia carcinomi che borderline, come primitivi ovarici. Allo stesso modo è stata verosimilmente sovrastimata l'incidenza di casi di tumori mucinosi associati a Pseudomixoma Peritonei ("Adenomucinosi disseminata peritoneale"), a scarsa prognosi ed alta mortalità. Le relativamente recenti tecniche di istologia molecolare hanno oggi permesso di chiarire l'origine gastrointestinale (spesso appendicolare) della maggior parte di questi casi, eliminandoli dall'universo dei tumori ovarici.

Di questo fatto è d'obbligo tenerne conto nella analisi della letteratura pubblicata, dal momento che per la rarità della patologia borderline molti lavori si riferiscono a casistiche retrospettive estese indietro nel tempo a 20 o 30 anni, ove tali bias di classificazione e diagnosi erano probabilmente molto frequenti.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha retrospettivamente preso in considerazione 32 pazienti sottoposte a chirurgia laparoscopica per tumore ovarico borderline tra il 2003 ed il 2009 presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma all'interno del progetto "Chirurgia Ginecologica, Mininvasiva ed Oncologica", e presso la Casa di Cura " Città di Parma". Sono stati inclusi tutti i casi diagnosticati ad esame istologico definitivo. La casistica ha compreso ugualmente pazienti sottoposte a trattamento chirurgico primario e pazienti operate in altri centri e riferite per una seconda procedura di stadiazione.

I dati raccolti includevano età alla diagnosi, tempo operatorio, stadio chirurgico, giorni di degenza, perdita ematica, complicanze intra- e post-operatorie.

In ogni caso si è proceduto ad approfondito screening preoperatorio, con esami sierologici ed ematochimici comprensivi di dosaggio ematico di CA-125, CA 19-9 e CEA, ecografia transvaginale con scoring ultrasonografico della eventuale neoformazione annessiale, e TAC torace-addome-pelvi.

In caso di sospetto intraoperatorio è stato sempre effettuato un esame istologico estemporaneo. Ove possibile l'obiettivo è sempre stato l'effettuazione di un solo unico atto chirurgico nella stessa paziente, con diagnosi, cura e stadiazione concomitante. Quando non possibile per mancanza di consenso, esame estemporaneo non dirimente o paziente

operata in altra sede e a noi riferita, si è riprogrammata una seconda seduta di ristadiatione.

In nessuna paziente si è proceduto alla sola e semplice enucleazione della cisti sospetta, per l'aumentato rischio di recidive che comporta.

Il trattamento standard ha consistito in una salpingo-ovariectomia laparoscopica monolaterale, in anestesia generale. Poi, a seconda dell'età della paziente, della parità, del cessato o meno desiderio di prole e/o della sua volontà è stata effettuata salpingo-ovariectomia controlaterale ed isterectomia complementare.

Il trattamento chirurgico di stadiazione o ristadiatione prevede allora una attenta ispezione in senso orario dell'intera cavità peritoneale e di tutte le sierose esplorabili con biopsie di aree sospette, e quindi:

- 1) Omentectomia infracolica
- 2) Lavaggi pelvici ed addominali
- 3) Appendicectomia (in caso di istotipi mucinosi)
- 4) Biopsie peritoneali random – 6 sedi (peritoneo sottodiaframmatico DX e SX, doccie paracoliche DX e SX, prevescicale, Douglas)
- 5) Linfadenectomia pelvica e para-aortica, in caso di istotipo sieroso micropapillare con impianti invasivi.

Si è sempre discusso ampiamente prima dell'intervento sui pro e i contro della procedura, le ragionevoli alternative e le possibili complicazioni. La paziente è stata posta in posizione dorsolitotomica, disinfettata e protetta con telini come di norma. Un catetere di Foley è stato posto a permanenza in vescica. La paziente è stata sottoposta a visita in narcosi. Un mobilizzatore uterino viene posto in situ; si inserisce attraverso l'ombelico un ago di Veress in cavità peritoneale e si induce il pneumo peritoneo con CO₂. Si eseguono i test di sicurezza secondo Semm ad escludere lesioni vasali od intestinali, e la

correttezza del posizionamento dell'ago. Si raggiunge la pressione endopelvica di 18 mm di Hg. Il primo trocar ottico è introdotto sotto il controllo della vista attraverso una incisione infraombelicale, quindi si introducono, sotto il controllo della vista e laparoscopia a zero gradi, un trocar ancillare 10 mm a punta smussa in posizioni sovrapubica e 2 trocar laterali 5mm a due cm medialmente alle spine iliache, a destra e a sinistra. La pressione intraperitoneale è poi mantenuta per tutta la durata dell'intervento a 12 mm Hg.

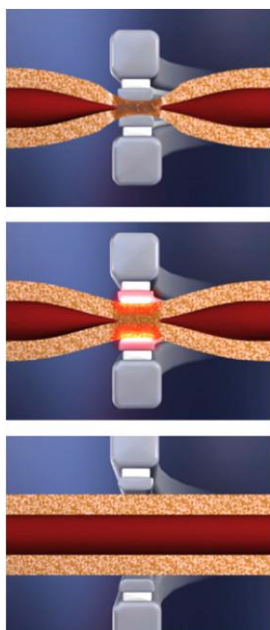
La massa annessiale ed ogni campione prelevato vengono esteriorizzati in isolamento mediante Endobag da 10 mm dall'incisione sovrapubica, allargata in caso di necessità (campioni voluminosi) sino a 20 mm. In caso di masse di grandi dimensioni e comunque superiori al calibro del trocar maggiore, si è proceduto a riduzione volumetrica in isolamento all'interno di un endobag.

Tutte le pazienti sono state operate dal medesimo chirurgo esperto, al fine di annullare la variabilità inter-operatori.

Allo scopo di minimizzare ogni possibile traumatismo tissutale e favorire il migliore possibile outcome postoperatorio è stata utilizzata la più recente tecnologia di taglio e coagulo e di elettrochirurgia.

Coagulazione bipolare

Il sistema di sigillo vasale utilizzato è stato Ligasure™ (Valleylab), un sistema per la sintesi e coagulazione vasale che utilizza una combinazione di pressione, fornita dal manipolo (pinza) e radiofrequenza applicata sui tessuti. L'emostasi non viene affidata alla formazione del trombo nel vaso, ma viene raggiunta attraverso la fusione del collagene e dell'elastina della parte intima del vaso creando una sintesi permanente. Ligasure confina il suo effetto al tessuto target o al vaso, senza carbonizzazione, e con una minima diffusione termica ai tessuti adiacenti, inferiore a 3 mm.



LIGASURE – SCHEMA DI FUNZIONAMENTO



LIGASURE – SIGILLO VASALE ARTERIOSO

Il generatore Ligasure avverte automaticamente la resistenza del tessuto, regolando di conseguenza la tensione di uscita per ridurre i danni al tessuto. La tecnologia utilizzata identifica le caratteristiche di impedenza del tessuto situate all'interno delle morse dello strumento e distribuisce l'appropriato quantitativo di elettricità necessario per effettuare la sintesi completa e permanente dei vasi. E' dotato di sistema di sicurezza che interrompe il sistema quando la sintesi è stata ottenuta e avvisa l'operatore con un segnale acustico.

Le pinze laparoscopiche monouso Ligasure sono progettate per chiudere e tagliare vasi e tessuti sino a 7 mm di diametro, esclusivamente nelle procedure chirurgiche laparoscopiche. Hanno la caratteristica di alloggiare all'interno dell'elettrodo una lama fredda tagliente, allo scopo di tagliare il tessuto solo dopo aver effettuato la sintesi.

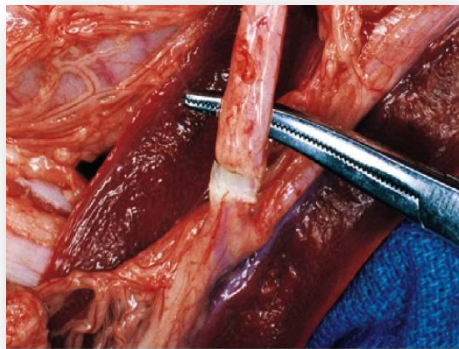
Non utilizza punti di sutura, principali responsabili del dolore post-operatorio, e non lascia alcun corpo estraneo che possa interferire con eventuali esami diagnostici (es. clip metalliche).

I dati disponibili in letteratura dimostrano che, in generale, Ligasure è associato a riduzioni significative della durata dell'intervento, del

sanguinamento intra-operatorio e del dolore post-operatorio.



COAGULAZIONE TRADIZIONALE BIPOLARE - TROMBO ENDOVASALE



LIGASURE - SIGILLO VASALE ARTERIOSO

La strumentazione descritta e la pinza da coagulazione bipolare utilizzata (Aesculap AdTec™, BBraun) sono comandate da una centralina a controllo computerizzato prodotta dalla Valleylab (Valleylab Inc. Tyco International Ltd. Company) -il ForceTriad™, che combina modalità di applicazione monopolari, bipolari alla sintesi tissutale. Il sistema rileva automaticamente i manipoli e si configura di conseguenza. Il nuovo sistema è in grado di eseguire applicazioni più rapide in grado di ridurre potenzialmente i tempi di sala operatoria (Newcomb WL, 2008). Il sistema è inoltre stato ottimizzato per produrre un livello minimo di adesività, escara e dispersione termica ai

tessuti adiacenti migliorando di fatto la visibilità in particolar modo durante gli interventi laparoscopici.

Per la diagnosi istologica si sono rispettati i criteri pubblicati da Scully et Al: assenza di franca invasione stromale, atipia nucleare, attività mitotica, stratificazioni di almeno 3 linee epiteliali e presenza o meno di proiezioni papillari in caso di TBO sieroso.

Il tumore è stato quindi classificato in rispetto alle indicazioni pubblicate nel 1982 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, e quindi stadiato secondo le linee guida della Federazione internazionale di Ginecologia ed Ostetricia – F.I.G.O. -

Stadio I

Il tumore è limitato alle ovaie.

Stadio IA (T1a, N0, M0): Il tumore è sviluppato in un ovaio, ed è confinato al suo interno., Non vi è tumore sulla superficie. Assenza di cellule libere tumorali nel liquido libero peritoneale o nei lavaggi pelivi ed addominali.

Stadio IB (T1b, N0, M0): Il tumore si è sviluppato in entrambe le ovaie, ma senza interessamento delle capsule. Assenza di cellule libere tumorali nel liquido libero peritoneale o nei lavaggi pelivi ed addominali.

Stage IC (T1c, N0, M0): Il tumore si è sviluppato in entrambe le ovaie ed una o piu' delle seguenti caratteristiche sono presenti:

- Il tumore affiora alla superficie di almeno una delle ovaie.
- In caso di tumori cistici, rottura della capsula con spandimento intraperitoneale di liquido intracistico.
- Citologia positiva per cellule maligne all'esame del liquido libero o dei lavaggi peritoneali.

Stadio II

Il tumore si è sviluppato in una od entrambe le ovaie, ed interessa organi (utero, tube, vescica, retto o colon sigmoideo) pelvici. Assenza di disseminazione linfonodale, peritoneale addominale, od extra addminale.

Stadio IIA (T2a, N0, M0): Il tumore ha coinvolto l'utero o le tube di Falloppio, od entrambe. Assenza di cellule maligne all'esame del liquido libero o dei lavaggi peritoneali.

Stadio IIB (T2b, N0, M0): Il tumore ha coinvolto altri organi pelvici, come vescica, colon sigmoideo o retto. Assenza di cellule maligne all'esame del liquido libero o dei lavaggi peritoneali.

Stadio IIC (T2c, N0, M0): Il tumore ha coinvolto altri organi pelvici come in Stadi IIA or IIB, con presenza di cellule maligne all'esame citologico del liquido libero o dei lavaggi peritoneali.

Stadio III

Il tumore si è sviluppato in una od entrambe le ovaie, e sono presenti una o piu' delle seguenti caratteristiche:

- 1) tumore diffuso oltre la pelvi, con interessamento peritoneale addominale;
- 2) positività linfonodale

Stadio IIIA (T3a, N0, M0): Il tumore si è sviluppato in una od entrambe le ovaie. Assenza di interessamento linfonodale ed assenza di disseminazione macroscopica al peritoneo dell'alto addome, con sola positività microscopica delle biopsie peritoneali random in cavità addominale.

Stadio IIIB (T3b, N0, M0): Il tumore si è sviluppato in una od entrambe le ovaie. Assenza di interessamento linfonodale, ma interessamento peritoneale macroscopicamente visibile del tumore con impianti minori di 2 cm in estensione massima. Sono compresi in questo stadio eventuali metastasi della sola sierosa epatica, senza interessamento parenchimale.

Stadio IIIC: Il tumore si è sviluppato in una od entrambe le ovaie, e sono presenti una o piu' delle seguenti caratteristiche:

- Interessamento linfonodale (any T, N1, M0)
- Impianti peritoneali maggiori di 2 cm in alto addome (T3c, N0, M0).

Stadio IV (qualsiasi T, qualsiasi N, M1)

Il tumore è esteso al parenchima epatico, ai polmoni od altri organi extra-addominali.

Una citologia positiva per cellule neoplastiche all'esame di eventuale liquido pleurico rientra in tale stadio.

RISULTATI

Un totale di 32 donne sono state sottoposte a chirurgia di stadiazione per tumore borderline dell'ovaio dal 2003 al 2009.

L'età media delle pazienti è risultata essere di 36 anni (range 17-52). In 13 casi è stato possibile un unico intervento, con diagnosi intraoperatoria (poi confermata dall'istologico definitivo) e stadiazione contestuale. Nelle restanti 19 si è proceduto ad un secondo atto chirurgico di ristadiatione (pazienti operate in altra sede e quindi riferite, esame istologico estemporaneo non effettuato, dubbio o non dirimente).

Dal punto di vista istologico, in 20 casi (62 %) si è trattato di un tumore sieroso, in 9 casi (28%) di istotipo mucinoso, in due casi (6%) di tumore endometrioidale e solo in un caso di tumore di Brenner.

In nessun caso si è proceduto ad un singolo atto di chirurgia ultra-conservativa (semplice enucleazione con conservazione ovarica omolaterale). A tutte le pazienti è stata praticata ovariectomia omolaterale; in 8 di queste la procedura è stata estesa all'ovaio controlaterale, anche se macroscopicamente indenne. La decisione di asportare la gonade residua ha coinvolto solo i casi di ristadiatione, nei quali è stato possibile informare la paziente su pro e contro . La scelta ha preso in considerazione età alla diagnosi, parità, desiderio di prole, familiarità per malignità genitali, e volontà della paziente.

Non è stato diagnosticato nessun caso di tumore allo stadio IV.

	Totale pazienti	1° Debulking e stadiazione	Ristadiazione
IA	15	4	11
IB	2	0	2
IC	3	1	2
IIA	1	0	1
IIC	2	2	0
IIIA	4	3	1
IIIB	1	1	1
IIIC	4	2	1

In sei (46.1%) delle 13 pazienti sottoposte ad unico intervento si è posta diagnosi di III stadio. Delle 11 pazienti in presumibile stadio IA sottoposte a ristadiazione, 4 (36.6%) hanno subito un *upgrade* a III stadio, tutte a causa di positività delle biopsie peritoneali addominali.

Sei pazienti sono state da subito diagnosticate in stadio III. Di queste, 5 a causa di impianti peritoneali (4 non invasivi, 1 invasivo), e solo una per positività linfonodale, diagnosticata istologicamente come non invasivo.

Tra i 20 casi ad istotipo sieroso, 5 sono risultati a varietà micro papillare. Si è proceduto linfadenectomia pelvica omolaterale in caso di varietà tipica, mentre la procedura è stata estesa controlateralmente e ai nodi para aortici nella varietà papillare. Solo in un caso (5% , limitatamente alla casistica “sierosi”) si è diagnosticato un interessamento linfonodale, in istotipo micro papillare. Curiosamente, questa paziente non presentava malattia peritoneale intraddominale.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti interamente in laparoscopia, in nessun caso si è resa necessaria una conversione laparotomica.

Il tempo medio necessario a portare a termine la procedura di stadiazione si è attestato su 120 minuti, con una non trascurabile variabilità (70’ – 230’) tra caso e caso dipendente in massima parte dalla decisione di estendere la linfadenectomia controlateralmente e ai nodi para aortici.

La perdita ematica, ben quantificabile in laparoscopia per l'assenza di garze laparotomiche e per il costante recupero mediante cannula aspiratrice dei fluidi intraddominali, è stata mediamente di 50 cc (range 20-100), di gran lunga inferiore agli standard della chirurgia open.

La degenza media è stata di 2 notti. In nessun caso si è avuta una complicanza intraoperatoria. Due pazienti (6.2 %) hanno presentato un episodio di febbre postoperatoria superiore a 38°, risolta con monoterapia antibiotica (Ciprofloxacina 400 mg) e.v.

In un caso si è assistito allo sviluppo di linfedema monolaterale all'arto inferiore, verosimile secondario alla linfoadenectomia. Il quadro è attualmente in via di risoluzione spontanea. Non si sono registrate altri tipi di complicanze intra- o post-operatorie, o sequele tardive post-intervento.

L'effettuazione sistematica dell'omentectomia infracolica non ha avuto impatto sulla ripresa della funzionalità intestinale. Non vi sono stati di gastroparesi, e l'alvo è tornato alla normalità in tutte le pazienti dopo non più di 48h (criterio di dimissione)

Il primo tempo di introduzione dei trocar, notoriamente associato al rischio maggiore di complicanze in laparoscopia indipendentemente dal tipo di intervento in oggetto, nei 32 casi descritti non ha presentato problemi.

A distanza di più di un anno dall'ultima paziente classificata, nessuna paziente ha sviluppato metastasi nei siti di introduzione dei trocar ("Port Site Metastasis")

DISCUSSIONE

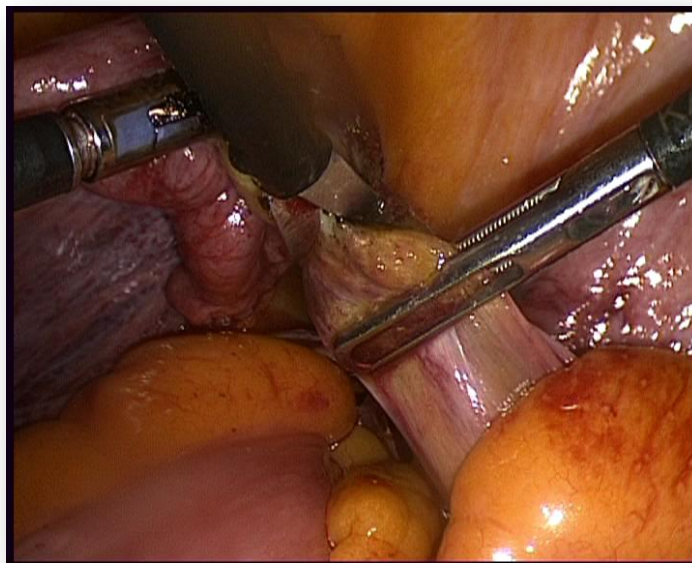
L'indicazione ad una procedura di stadiazione chirurgica rimane ancora oggi materia di discussione, dal momento che il tasso di recidive tra pazienti operate e non è pressochè identico^{12,13}. Tuttavia una diagnosi, anche se non frequente, di malattia extra ovarica con impianti invasivi pone l'indicazione in quella singola paziente ad un trattamento chemioterapico. Ed oltre a ciò, in considerazione della costante ambiguità che ancora oggi accompagna il comportamento dei tumori borderline, è mandatorio per il progredire delle conoscenze scientifiche classificare nella maniera più precisa e rigorosa possibile ogni singolo caso, oltre ad offrire alla singola paziente il trattamento migliore possibile.

Ma stadiare una neoplasia ovarica richiede gesti chirurgici di livello superiore^{14,15}. L'intervento esce dalla abituale competenza del ginecologo-ostetrico per entrare in un campo dove sono richieste conoscenze ed abilità proprie, in Italia, più del chirurgo generale, vascolare o toracico. La rimozione dell'omento, di parti del peritoneo sottodiaframmatico o dei pacchetti linfonodali pelvici o paraaorto-cavali portano con sé di sicuro un rischio aggiuntivo di complicanze rispetto alla semplice annessiectomia. E' quindi obbligatorio cercare di ridurre al minimo ogni possibile danno collaterale, in particolare in presenza di una patologia è vero subdola, ma comunque a bassa malignità e bassissima mortalità.

Il *golden standard* di questi tempi chirurgici è stata per anni la laparotomia. I primi interventi celioscopici risalgono alla fine degli anni '70 per merito della scuola francese. I pionieri del tempo operavano con ottiche, monitor e strumentazioni all'avanguardia per l'epoca, ma inadatte ad una chirurgia appannaggio fino a quel momento solo dei chirurghi generali. E' solo dalla seconda metà degli anni '90 con il progredire della tecnologia che il chirurgo laparoscopista decide di approcciare il retroperitoneo, ed dare così il via ad una nuova fase. Passo dopo passo, la letteratura scientifica si colma di lavori che confermano la validità, se non la superiorità, della laparoscopia rispetto alla tradizionale *open*.

ANNESSECTOMIA

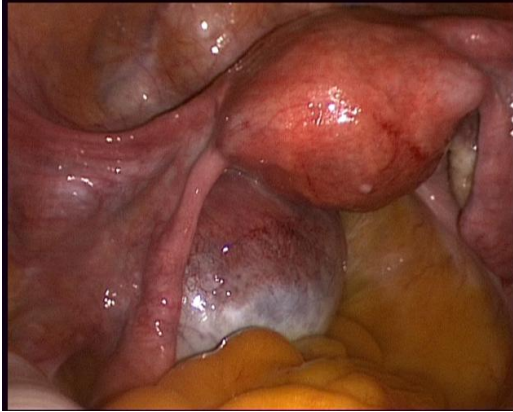
La chirurgia degli annessi ha iniziato l'era laparoscopica. Oggigiorno qualsiasi chirurgo ginecologo deve essere in grado di maneggiare la patologia annessiale benigna; la rimozione di uno od entrambe le ovaie e tube è una procedura rapida, sicura, gravata da un basso tasso di complicanze. In caso di neoplasia borderline è mandatoria la rimozione della tuba comprensiva della porzione uterina intramurale, e di un tratto più ampio possibile di vasi ovarici.



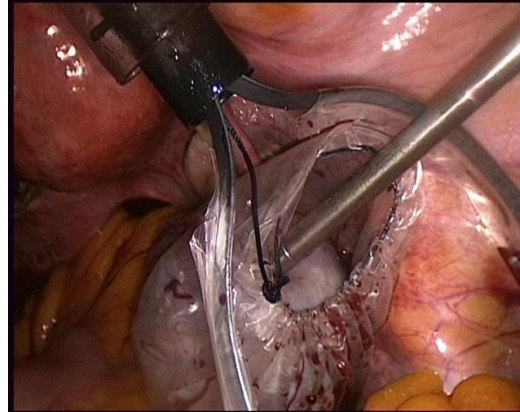
ANNESSECTOMIA

La cura del laparoscopista starà nel cercare di maneggiare cautamente la tumescenza per evitare rotture intraoperatorie della capsula, con spandimento endoaddominale di cellule neoplastiche che elevano lo stadio. Un tempo chiave è quello dell'esteriorizzazione del pezzo chirurgico dalla pelvi, manovra condizionata inevitabilmente dalle dimensioni dei trocar utilizzati (5 - 15 mm) . Posizionare la massa all'interno di un *endobag* in materiale plastico consente di lavorare, per quanto endopelvici, in isolamento dall'ambiente circostante. E' così possibile drenare l'eventuale liquido cistico con conseguente riduzione volumetrica, o procedere a sezioni progressive di grosse parti solide agevolandone l'estrazione. Ciò non inficia

l'esame istopatologico e mantiene l'intervento sui binari della radicalità oncologica.



VOLUMINOSA TUMESCENZA BORDERLINE



SVUOTAMENTO IN ISOLAMENTO

Ovviamente in presenza di voluminose tumescenze superiori ai 10 cm di diametro massimo, solide o non drenabili, e comunque non più compatibili con le tecniche sopradescritte, la prosecuzione in laparoscopia deve prendere in considerazione l'allargamento di uno dei tramiti a più di 10mm. In caso tuttavia di rimozione dell'utero è possibile utilizzare la vagina come via preferenziale di uscita di tutti i pezzi operatori, per l'ampia abitabilità di tale organo. Il pneumoperitoneo sarà mantenuto da un banale zaffo vaginale facilmente rimovibile ogniqualvolta ne sia necessario l'utilizzo.

ISTERECTOMIA

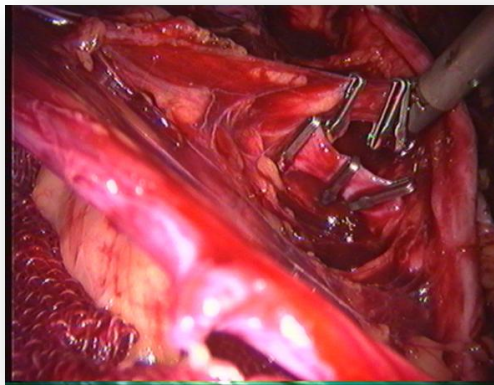
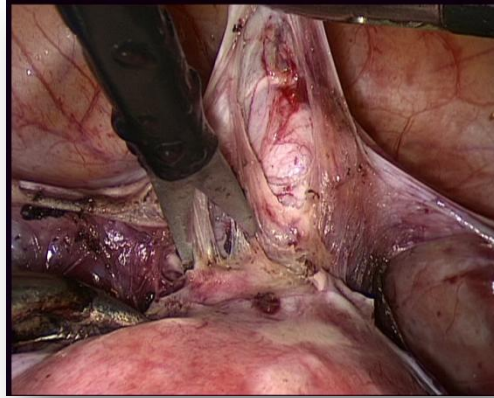
Da quando nel 1989 Harry Reich pubblicò il primo caso di isterectomia laparoscopica¹⁶, ad oggi decine di migliaia di interventi di questo tipo sono stati effettuati in tutto il mondo. Sebbene la via vaginale rimanga da preferirsi quando possibile per indiscussi vantaggi di tempo, complicità ed

economici, l'isterectomia laparoscopica ha scalzato la via addominale ed è oggi un caposaldo del chirurgo ginecologo.

La progressione tecnologica mette oggi a disposizione efficaci e sicuri strumenti di taglio, coagulo e dissezione a costi non più proibitivi. Il mercato offre materiali e mezzi monouso di ogni genere, ma va ricordato che la stragrande maggioranza degli interventi non complicati può essere portata a termine in tutta sicurezza con 2 – 3 ben collaudati strumenti sterilizzabili.

Per almeno l'80-90% della intera durata dell'intervento una delle mani del chirurgo impugna una pinza di coagulo bipolare; L'importanza di questo strumento è strategica, e una buona pinza deve quindi possedere allo stesso tempo almeno 4 proprietà: 1) **Prensione**, per afferrare saldamente anche minimi lembi di tessuto, spesso millimetrici in manovre oncologiche laparoscopiche 2) **Atraumatismo**, per gestire in sicurezza strutture nobili e delicate come vene, nervi o ureteri 3) **Dissezione**, fondamentale per l'esplorazione fine del retroperitoneo, la liberazione di eventuali aderenze od eventuali, 4) **Coagulazione**, la cui efficacia è determinata dal calore trasmesso e dalla compressione del tessuto tra le branche.

Va ricordato che l'isterectomia laparoscopica porta con sé in linea teorica un rischio maggiore di danno ureterale rispetto alla via vaginale o laparotomica¹⁸. Ciò è verosimilmente dovuto alla relativa gioventù di questo approccio ed alla conseguente curva di apprendimento, fattori che con tutta probabilità hanno limitato i risultati nelle pubblicazioni scientifiche degli ultimi 20 anni. Al fine di minimizzare questo rischio è d'obbligo una corretta identificazione dell'uretere in tutti i casi di isterectomia e non solo; si ricorda che la rimozione di un ampio tratto di peduncolo vasale ovarico è anche più passibile di tale complicità, così come i tempi di linfadenectomia pelvica.



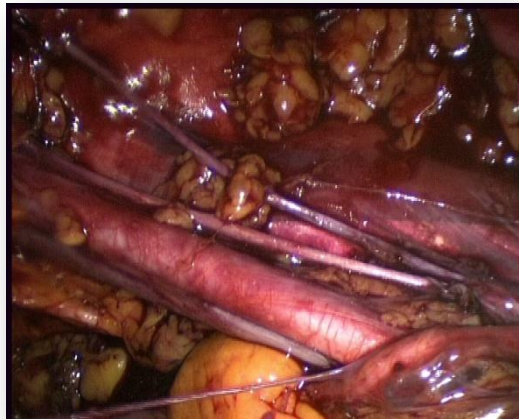
ISTERECTOMIA LAPAROSCOPICA

LINFOADENECTOMIA

E' ormai appurato che il quantitativo di linfonodi pelvici e/o para aortici rimovibili per via addominale o celioscopia è pressoché identico qualunque sia la via scelta^{19,20}. La magnificazione della visione laparoscopica ma soprattutto il potere di dissezione della Co² in pressione sono di grande aiuto negli stretti spazi vascolo-nervosi pelvici, consentendo una chirurgia il piu' *nerve-sparing* possibile. L'ottimale gestione di ogni minimo gemizio ematico permette di agire costantemente in un campo operatorio pulito. La temibile complicanza di un massivo sanguinamento arterioso o peggio venoso da un ramo iliaco maggiore, sebbene non verificatasi nella nostra serie, puo' essere

trattata laparoscopicamente con ausilio di clip metalliche o fini punti di sutura.

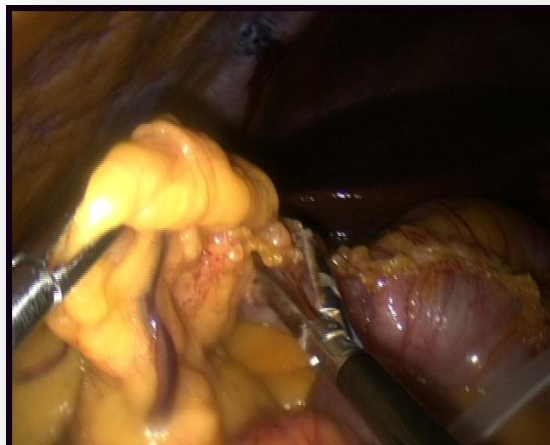
Questo tempo è da considerarsi in ogni caso appannaggio di mani chirurgiche esperte. La conversione laparotomica deve ovviamente avvenire quando i tentativi di emostasi non raggiungono tempestivamente risultati soddisfacenti.



LINFOADENECTOMIA PELVICA LAPAROSCOPICA

OMENTECTOMIA INFRACOLICA

Il tempo, tecnicamente ben fattibile per la lontananza da strutture vitali, riserva almeno due fattori che il chirurgo laparoscopista non deve dimenticare. Se in *open* la completa distensione del grembiule omentale rende facile l'identificazione dei due foglietti, del colon trasverso, dello stomaco e di conseguenza la resezione al piano corretto, in *video* la ristrettezza degli spazi complica le manovre. Sarà cruciale il ruolo dell'assistente, che tendendo il tessuto adeguatamente e calibrando lo zoom aiuterà l'operatore a seguire correttamente la linea di sezione. Secondariamente, non è da sottovalutare il tempo necessario a resecare in sicurezza con presa bipolare e lama fredda omenti di 20 o 30 cm di estensione; i vasi arteriosi e venosi omentali raggiungono spesso cospicue dimensioni, necessitando quindi di più coagulazioni. E operare rivolti cranialmente, posizione non usuale per il chirurgo ginecologo, aggiunge stanchezza ad un tempo già di per sé prolungato. E' quindi consigliato, ove disponibile ed in considerazione del BMI della paziente, l'utilizzo di un sistema di sigillo vasale laparoscopico o ancora meglio di un sistema integrato di coagulo e taglio, rapido, sicuro ed efficace.

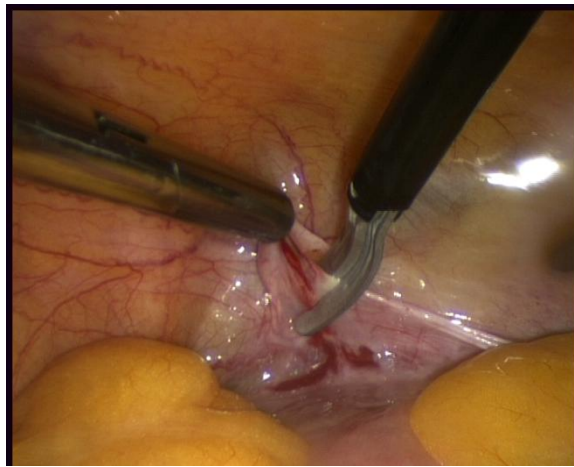


OMENTECTOMIA INFRACOLICA

Le biopsie peritoneali sono di facile e rapida esecuzione, raramente si complicano con un sanguinamento comunque ben controllabile, in caso, con

il coagulatore bipolare. Si deve tenere una accortezza particolare a limitare la manovra al sottile strato peritoneale; a livello sottodiaframmatico per evitare perforazioni della pleura, alle logge paracoliche il rischio è minimo mentre è intuitivo a livello prevescicale e nel Douglas il pericolo per retto e vescica.

Ai fini di stadiazione è sufficiente un gettone di tessuto inferiore ai 10 mm; è raccomandabile l'uso minore possibile di correnti elettriche, al fine di non creare artefatti istologici e consegnare al patologo un tessuto il più integro possibile.



BIOPSIE PERITONEALI

La casistica presentata dimostra che la laparoscopia è una sicura metodica chirurgica nella cura e stadiazione dei tumori ovarici borderline. E' ormai ben descritta in letteratura la validità di questo approccio anche in tempi non strettamente ginecologici, e fino a poco tempo fa appannaggio dei soli colleghi chirurghi generali. In presenza di operatori esperti l'incidenza di complicanze intraoperatorie o postoperatorie è minore rispetto alla tradizionale laparotomia, i cui problemi derivano in almeno la metà dei casi dalla parete addominale attraversata chirurgicamente (infezioni – febbri – ernie – lenta ripresa funzionale). Il completamento dei medesimi tempi chirurgici è oggi rapido, grazie alla progressione delle strumentazioni di taglio- coagulo e sigillo vasale a corrente bipolare od a ultrasuoni.

In ambito strettamente oncologico in presenza di un franco carcinoma ovarico la maggior parte dei centri opta ancora per il tradizionale approccio laparotomico; la grande apertura longitudinale consente una ispezione rapida e completa di ogni potenziale punto di impianto intraaddominale e

l'exeresi chirurgica completa di questi qualunque sia la pertinenza, epatica – peritoneale – linfonodale - intestinale o viscerale. Il debulking è sempre radicale, l'obiettivo è portare la paziente a residuo tumorale zero per ottimizzare i risultati della chemioterapia adiuvante. Nessuno sconto è fatto all'apparato genitale femminile: la vita della paziente è la priorità assoluta. Studi sulla fattibilità laparoscopica di tale intervento sono presenti in letteratura, promettenti ma ancora pochi per stabilire un nuovo standard terapeutico.

In presenza di un tumore borderline è invece oggi d'obbligo adottare misure terapeutiche il più possibile mininvasive. La giovane età della donna, spesso nullipara, pone in primo piano più l'outcome riproduttivo e funzionale^{21,22} che non il trattamento e la stadiazione di una malattia oggi ben controllabile nel tempo, salvo rari casi. I presunti storici limiti della metodica – incomplete exeresi e *port site metastasis* – sono stati fugati da una serie di lavori scientifici che si prolunga ormai da più di 20 anni. I nostri dati concordano con le conclusioni pubblicate, confermando che l'approccio laparoscopico dell'alto addome e del retroperitoneo è sicuro ed efficace nelle mani di un chirurgo ginecologo esperto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Tulpin L, Rouzier R, Morel O, Malartic C, Daraï E, Barranger E
[Borderline ovarian tumors: an update]. [Article in French]
Gynecol Obstet Fertil. 2008 Apr;36(4):422-9. Epub 2008 Mar 19.
- 2) Link CJ Jr, Reed E, Sarosy G, Kohn EC.
Borderline ovarian tumors.
Am J Med. 1996 Aug;101(2):217-25.
- 3) Saunders BA, Podzielinski I, Ware RA, Goodrich S, DeSimone CP, Ueland FR, Seamon L, Ubellacker J, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr.
Risk of malignancy in sonographically confirmed septated cystic ovarian tumors.
Gynecol Oncol. 2010 Sep;118(3):278-82. Epub 2010 Jun 15.
- 4) Shih IeM.
Ovarian serous low malignant potential (borderline) tumor--does "micropapillary" matter?
Gynecol Oncol. 2010 Apr;117(1):1-3.
- 5) Silva EG, Gershenson DM, Malpica A, Deavers M.
The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent.
Am J Surg Pathol. 2006 Nov;30(11):1367-71.
- 6) Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N.
The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses.
Gynecol Oncol. 2005 May;97(2):395-9.
- 7) Jones MB.
Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management.
Clin Obstet Gynecol. 2006 Sep;49(3):517-25.
- 8) Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Webb PM; Australian Ovarian Cancer Study Group.
Risk factors for benign, borderline and invasive mucinous ovarian tumors: epidemiological evidence of a neoplastic continuum?
Gynecol Oncol. 2007 Nov;107(2):223-30. Epub 2007 Jul 27.
- 9) Fotopoulou C, Schumacher G, Schefold JC, Denkert C, Lichtenegger W, Sehouli J.
Systematic evaluation of the intraoperative tumor pattern in patients with borderline tumor of the ovary.
Int J Gynecol Cancer. 2009 Dec;19(9):1550-5.
- 10) Cheng JC, Auersperg N, Leung PC.
Inhibition of p53 induces invasion of serous borderline ovarian tumor cells by accentuating PI3K/Akt-mediated suppression of E-cadherin.
Oncogene. 2010 Oct 25.
- 11) Shih IeM, Chen L, Wang CC, Gu J, Davidson B, Cope L, Kurman RJ, Xuan J, Wang TL.

Distinct DNA methylation profiles in ovarian serous neoplasms and their implications in ovarian carcinogenesis.

Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):584.e1-22. Epub 2010 Oct 20.

- 12) Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G, Landoni F, Bocciolone L, Colombo N, Maggioni A.
The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature.
Gynecol Oncol. 2010 Nov;119(2):274-7. Epub 2010 Aug 24.
- 13) Daraï E, Tulpin L, Prugnotte H, Cortez A, Dubernard
Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumors.
Surg Endosc. 2007 Nov;21(11):2039-43. Epub 2007 May 19.
- 14) Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, Sonoda Y, Narducci F, LeBlanc E.
Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours.
BJOG. 2003 Feb;110(2):201-4.
- 15) Anfinan N, Sait K, Ghatage P, Nation J, Chu P.
Ten years experience in the management of borderline ovarian tumors at Tom Baker Cancer Centre.
Arch Gynecol Obstet. 2010 Oct 21.
- 16) Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, Perone C, Tinelli A, Malvasi A, Cicinelli E.
Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors
Fertil Steril. 2009 Aug;92(2):736-41. Epub 2008 Sep 14.
- 17) Reich H.
Laparoscopic hysterectomy.
Surg Laparosc Endosc. 1992 Mar;2(1):85-8
- 18) Makai G, Isaacson K.
Complications of gynecologic laparoscopy.
Clin Obstet Gynecol. 2009 Sep;52(3):401-11. Review.
- 19) Lanvin D, Elhage A, Henry B, Leblanc E, Querleu D, Delobelle-Deroide A.
Accuracy and safety of laparoscopic lymphadenectomy: an experimental prospective randomized study.
Gynecol Oncol. 1997 Oct;67(1):83-7.
- 20) Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T, Sahin I, Yalcin H, Ozdal B.
Complete lymph node dissection: is it essential for the treatment of borderline epithelial ovarian tumors?
Arch Gynecol Obstet. 2010 Jun 13.
- 21) Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T, Dikici T, Yilmaz B, Mollamahmutoglu L.
Fertility outcome after conservative surgery for borderline ovarian tumors: a single center experience.
Arch Gynecol Obstet. 2010 Dec 18.
- 22) Kane A, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, Morice P.
Fertility results and outcomes after pure laparoscopic management of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary.
Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2891-4. Epub 2010 May 26.