

# LA CHIRURGIA IN ONCOLOGIA GINECOLOGICA OGGI

Giuseppe Pelusi

Clinica Ostetrica e Ginecologica "P. Sfamini", Università di Bologna

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Giuseppe Pelusi

Via Massarenti 13, 40138 Bologna (BO) Italia

tel: +39 051 342823; fax: +39 051 301994; e-mail: giuseppe.pelusi@aosp.bo.it

La chirurgia oncologica ha conosciuto diverse fortune nel corso degli anni. Infatti l'evoluzione delle conoscenze scientifiche, unitamente all'introduzione di tecnologie sempre più avanzate, ha condizionato nel tempo l'approccio terapeutico dall'inizio del secolo scorso fino ad oggi.

Agli albori della cancerologia moderna, la chirurgia rappresentava l'unica modalità terapeutica, anche se la mortalità era elevata e la qualità della vita dopo l'intervento assai modesta.

E' per questo che la Radioterapia fu accolta in tempi passati con grande favore, pur dovendo ben presto constatare come la nuova arma terapeutica non fosse scevra da complicazioni, anche assai temibili.

Grazie ai notevoli progressi compiuti in ambito morfologico e biomolecolare, unitamente alle conoscenze della storia naturale delle neoplasie, si è potuto comprendere come, nell'ambito di entità cliniche apparentemente sovrapponibili, possano esistere contesti completamente diversi che richiedono trattamenti differenziati e sempre più personalizzati (1).

E' così che nel corso degli anni i principi della chirurgia oncologica suggeriti da Halsted alla fine dell'800, (mutuati da concezioni di totale radicalità e che prevedevano sempre e comunque l'ablazione in toto sia dell'organo colpito che delle strutture anatomiche adiacenti), sono completamente cambiati.

Migliori conoscenze dell'anatomia chirurgica, la definizione sempre più precisa della oncogenesi molecolare e dei fattori di rischio legati al tipo ed al gradiente istologico, l'introduzione di raffinate e sensibili metodiche diagnostiche quali la TC, la RMN, la PET, l'Ecografia Tridimensionale e in prospettiva il linfonodo sentinella, permettono, pur in maniera diversificata per i vari tumori e le differenti sedi, di adeguare i principi e le tecniche chirurgiche alle esigenze sempre più diffuse di conservazione della funzionalità di organo e di una migliore qualità della vita (2).

I grandi cambiamenti avvenuti nel panorama della prevenzione, della diagnosi e la possibilità sempre più precisa di una corretta stadiazione prechirurgica, consentono oggi un controllo della malattia che, mantenendo fermo il concetto di asportazione totale della lesione possono rispettare, quando possibile, l'integrità degli organi colpiti.

Questa moderna "filosofia" terapeutica è stata possibile grazie al-

l'attuazione di nuovi approcci chirurgici volti ad unire la tradizione e la professionalità acquisite alle tecniche innovative, grazie all'introduzione delle più moderne e sofisticate strumentazioni chirurgiche.

Mi riferisco soprattutto alla *video laparoscopia*, alla *chirurgia robotica* che hanno dischiuso nuovi orizzonti dirigendo la chirurgia oncologica verso innovativi concetti di "*radicalità conservativa e miniminvasiva*" che, abbinando il minimo disagio possibile per le pazienti a fasi di recupero post chirurgiche sempre più brevi, hanno, fra l'altro, consentito un abbattimento dei costi gestionali con notevoli risparmi sia sanitari che sociali.

D'altra parte, l'efficacia di nuovi presidi farmacologici e le moderne tecnologie radioterapiche hanno permesso di ampliare l'orizzonte terapeutico estendendo il campo di applicazione della chirurgia oncologica ginecologica a pazienti prima affidate unicamente a cure palliative. Ci si riferisce ad esempio alla chemioterapia neoadiuvante, combinata o meno alla radioterapia, i cui effetti citoreducitivi hanno permesso un management alternativo migliorando sensibilmente la qualità e l'aspettativa di vita in molti casi prima giudicati inoperabili (2).

Così è successo ad esempio per molti tumori dell'ovaio, che come è noto costituiscono le neoplasie a più alta mortalità, in quanto diagnosticati in circa il 75% dei casi in stadi avanzati. Seguendo questo approccio, mediante una chemioterapia selettiva che tenga conto della sensibilità della neoplasia a specifici chemioterapici, si sono potute limitare devastanti demolizioni chirurgiche con un miglioramento della qualità della vita ed in certi casi, della sopravvivenza.

Studi randomizzati dell'European Organization for Research and Treatment of Cancer - Gynecological Cancer Group- (EORTC-GCG) ed americani del Gynecologic Oncology Group (GOG) sembrano indicare come un approccio laparoscopico volto a valutare in prima istanza la possibilità del *debulking* primario o di una chirurgia d'intervallo dopo la chemioterapia neoadiuvante offra i benefici maggiori in termini di possibilità terapeutica, di morbilità e qualità della vita delle pazienti.

Anche per le neoplasie ovariche diagnosticate negli stadi iniziali, (che rappresentano il 25% circa di tutti i tumori ovarici, di cui il 90% curabile) sono oggi possibili interventi combinati, minima-

mente invasivi e di *fertility sparing* in giovani donne desiderose di mantenere la propria capacità riproduttiva (3-11).

Per quanto riguarda i tumori dell'endometrio, in costante aumento sia relativo che assoluto, la conoscenza e la definizione sempre più precisa di importanti fattori di rischio morfologici, (tipo istologico, grading), biologici (recettori ormonali, indici di cinetica cellulare, oncogeni) e la possibilità di una sempre più accurata stadiazione prechirurgica, hanno consentito di calibrare le scelte terapeutiche, adattando ai singoli casi modalità e tecniche d'intervento (12). In questi casi, negli stadi iniziali, la chirurgia endoscopica si sta rivelando particolarmente valida, in quanto diminuisce i rischi chirurgici, che per età, obesità o altre patologie concomitanti sono di solito molto elevati. La video-laparoscopia, soprattutto dopo l'introduzione delle telecamere ad alta definizione, permette una dissezione più accurata, una meno traumatica rimozione delle stazioni linfatiche, consentendo quindi un recupero più veloce, una migliore gestione del dolore post chirurgico, minore degenza con conseguente notevolmente miglioramento della qualità di vita delle pazienti.

Si discute molto oggi con quale radicalità affrontare l'adenocarcinoma dell'endometrio ed il ruolo prognostico/terapeutico della linfadenectomia pelvica e/o lomboaortica. I recenti studi ASTEC e PORTEC non hanno dimostrato significativi benefici di tale procedura negli stadi iniziali, sottolineando ulteriormente come la definizione dei noti fattori di rischio e la necessità di una adeguata definizione pre-chirurgica possa indirizzare correttamente verso interventi meno demolitivi ed evitare inutili complicanze. Infatti, poiché la probabilità di un coinvolgimento linfonodale appare correlata allo stadio della malattia ed alla presenza dei fattori di rischio sopracitati, la valutazione di tali parametri dovrebbe indirizzare verso un'adeguata scelta chirurgica seguita da appropriati adiuvanti, evitando ove possibile, inutili aggressività (13-19). Studi in corso sul linfonodo sentinella potranno, un domani, fornirci dati più precisi sullo stato linfonodale (20-21).

Anche per quanto riguarda i carcinomi della vulva, in costante aumento nelle fasce di età al di sotto dei 60 anni, la terapia chirurgica è considerata il trattamento di scelta nella maggior parte dei casi. La tecnica di Taussig delle tre incisioni separate, descritta nel 1940 (22), (superamento della dissezione "en bloc" in un'unica incisione di vulva e linfatici regionali proposto da Way nel 1930) e riproposta da Hacker nei primi anni '80 del secolo scorso (23) è ora considerato il trattamento di scelta.

Tuttavia, la morbidità e le complicanze post operatorie (deiscenza delle ferite vulvari e inguinali, linforragia e linfedema, infezioni, cistoceli, rettoceli, incontinenza urinaria oltre a notevoli limitazioni della sessualità) hanno fatto sì che negli ultimi anni siano state proposte da più parti, grazie ad una più approfondita conoscenza della regione anatomica e dei meccanismi di diffusione per via linfatica, modifiche alla chirurgia radicale tradizionale.

Infatti, poiché la radicalità dell'intervento del carcinoma vulvare è legato alla profondità dell'incisione più che all'ampiezza, è stato recentemente proposto di modificare i demolitivi e mutilanti interventi di vulvectomia radicale, adottando tecniche più conservative di "escissione radicale" della lesione, soprattutto in donne giovani con lesioni T1-T2 laterali (24).

Tali interventi, che consentono una adeguata rimozione del tumore con sufficiente margine di tessuto sano circostante, permettono una guarigione della ferita di prima intenzione mantenendo una adeguata funzionalità d'organo.

Oltre alla possibilità di eseguire resezioni vulvari maggiormente

conservative, sorge il problema della linfadenectomia inguinale se deve essere mono o bilaterale. Come è noto, in circa il 20% dei tumori allo stadio I e 30-40% allo stadio II si osserva un interessamento dei linfonodi regionali, perciò la dissezione delle stazioni linfatiche inguinali rappresenta un momento fondamentale della terapia chirurgica del carcinoma vulvare. Essendo tale intervento gravato da un'importante morbidità, (nell'immediato post operatorio il 20-30% delle pazienti presenta infezioni, deiscenza delle suture e formazione di linfoceli, mentre a lungo termine il linfoedema degli arti inferiori è stato riportato nel 20-70% dei casi), ed essendo il cancro della vulva un tumore solido di facile accessibilità anatomica con un sistema di drenaggio linfatico ben definito si va affermando lo studio del LNS come primo linfonodo di drenaggio della regione interessata dal tumore, rappresentativo quindi dei rimanenti linfonodi regionali, e con potenziale impatto sulla gestione clinica delle pazienti, discriminando chi può trarre giovamento dalla linfadenectomia da chi invece non ne trarrà alcun beneficio e solo svantaggi (25-33).

Per quanto riguarda i tumori della cervice uterina, non si può sottovalutare che i grandi cambiamenti avvenuti nel panorama della prevenzione e della diagnosi precoce hanno fatto sì che nei Paesi ove è stato organizzato un programma di screening citologico, l'incidenza della neoplasia e della mortalità per il cervico-carcinoma si è ridotta in modo drastico e proporzionale all'ampiezza del programma stesso. Ciò ha inoltre comportato una netta diminuzione delle lesioni cervicali diagnosticate in fase avanzata, ed un conseguente aumento dei carcinomi diagnosticati in fase intraepiteliale od inizialmente invasiva, soprattutto in fasce della popolazione femminile in età giovanile o che comunque non hanno ancora completato i programmi riproduttivi. Più precoce è la diagnosi, più efficace sarà il controllo della malattia e migliori gli indici di sopravvivenza. Ciò ha necessariamente portato ad una rivalutazione dell'approccio chirurgico e ad una progressiva modulazione della radicalità degli interventi in modo da correlare la resezione chirurgica all'estensione della malattia.

Negli ultimi anni sono state studiate numerose procedure fertilità-sparing e, seguendo l'insegnamento di pionieri quali Daniel Dargent, interventi conservativi che vanno, a seconda dello stadio e del volume tumorale, dall'ampia conizzazione alla trachelotomia radicale per via vaginale, associata a linfadenectomia per via laparoscopica (12, 34-40). In circa 10 anni, su circa 500 interventi, sono state riportate più di 100 gravidanze, dati questi assolutamente impensabili fino a qualche tempo fa.

Migliori conoscenze anatomiche hanno inoltre permesso di definire le basi dell'innervazione autonoma della pelvi e degli interventi "nerve sparing" per conservare al meglio la funzionalità degli organi pelvici e quella sessuale, senza nulla togliere alla radicalità dell'intervento (12, 35, 36, 41).

I tumori maligni ginecologici rappresentano circa il 15% di tutte le neoplasie, e colpiscono fasce d'età sempre più giovani. La necessità di sviluppare l'oncologia ginecologica e di preparare al meglio le competenze chirurgiche dei ginecologi è quindi sempre più evidente. Lo sviluppo di unità specialistiche di riferimento, dove l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e le nuove concezioni terapeutiche volte a migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita della donna, sono una necessità sempre più evidente.

In questo contesto vanno inserite le tecniche endoscopiche, che ci permettono di eseguire interventi radicali (asportazione dei parametri e dei linfonodi iliaci e lomboaortici) nel cancro della cer-

vice e dell'endometrio e anche, dove possibile, nella chirurgia di intervallo dopo chemioterapia coadiuvante nel cancro dell'ovaio per minore morbidità e minore dolore postoperatorio, la minore degenza e la più veloce ripresa delle attività.

Inoltre, non vanno trascurate anche le ricerche in corso sul linfonodo sentinella nel cancro della cervice e dell'endometrio che, se positive, potranno portare alla riduzione delle linfadenectomie sistemiche, come avviene nel cancro della mammella e della vul-

va, non alterando così l'integrità del sistema immunitario della paziente.

Infine, non si può ignorare che nell'ambito di queste patologie diventa necessaria l'introduzione di gruppi multidisciplinari oncologici (radioterapisti, oncologi, anatomo-patologi, eccetera) che, dalla loro integrazione potranno definire e migliorare il trattamento della patologia oncologica ginecologica e che, credo, rappresenti l'obiettivo primario del prossimo futuro (42-44).

## BIBLIOGRAFIA

1. Proietto A. Gynecological cancer surgery. *Best Practice. Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 2:157-72.
2. Costa S, Terzano P, Santini D, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma: regulators of cell cycle, apoptosis, and proliferation as determinants of response to therapy and disease outcome. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:729-37.
3. Vergote I, De Brabander J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357:176-82.
4. Vergote I, van Gorp T, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology* 2005; 19:1615-22.
5. Rosa DD, Ton NC, Clamp A, et al. The neoadjuvant approach in the treatment of patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Clin Oncol* 2007; 19:125-8.
6. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, et al. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104:480-90.
7. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:113-25.
8. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:125-9.
9. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:105-7.
10. Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, et al. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002; 99:11-7.
11. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, et al. Specialist gynaecologist and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish National Study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1130-6.
12. FIGO Committee on Gynecologic Oncology: staging classification and clinical practice for gynecologic cancers. 2006
13. Kong A, Johnson N, Cornes P, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (2):CD003916.
14. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 355:1404-9.
15. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol* 2006; 102(1):92-7.
16. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3668-75.
17. Watari H, Todo Y, Takeda M, et al. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):651-7.
18. Alvarez Secord A, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, et al. The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; [Epub ahead of print].
19. Kong A, Johnson N, Cornes P, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 18; 2.
20. van de Lande J, Torrens B, Raijmakers PG, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 106 (3):604-13.
21. Delpech Y, Coutant C, Morel O, et al. Value of sentinel lymph node procedure in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35 (7-8):618-24.
22. Taussig FJ. Cancer of the vulva. An analysis of 155 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 40:764-79.
23. Hacker N.F. Vulvar cancer. In: J.S. Berek and N.F. Hacker, Editors, *Practical Gynecologic Oncology (Third ed.)*, Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000), pp. 553-96.
24. DiSaia PJ. The case against the surgical concept of en bloc dissection for certain malignancies of the reproductive tract. *Cancer*. 1987;15; 2025-34.
25. Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1:29-39.
26. Burger MPM. The side of groin node metastases in unilateral vulvar carcinoma. *Int J Gynaec Cancer* 1996; 6:318-22.
27. DiSaia PJ. What is the proper extent of an inguinal lymphadenectomy for early vulvar cancer? *Gynecol Oncol* 2003; 90:687-78

28. Ansink AC, Sie-Go DMDS, van der Velden J, et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection. *Cancer* 1999; 86: 652-6.
29. DeCicco C, Sideri M, Grana C, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 295-9.
30. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2811-6.
31. de Hullu JA and van der Zee AGJ. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2006; 60: 38-58.
32. Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, et al. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:151-4.
33. Hauspy J, Beiner M, Harley I, et al. A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer* 2007; 110 (5):1015-23.
34. Schlaert AC, Abu Rustum NA. Role o minimally invasive surgery in gynecologic cancers. *The Oncologist* 2006; 11:895-901.
35. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.1.2007. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 35:79-91.
37. Chi DS. Laparoscopy in gynecologic malignancies. *Oncology* 1999; 13:773-82.
38. Benedet JL, Bender H, Jones H 3<sup>rd</sup>. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209-62.
39. Dargent D. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 168:728.
40. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:353-61.
41. Maas CP, Kenter GC, Trimbo JB, et al. Anatomical basis for nerve sparing radical hysterectomy:immunohistochemical study of the pelvic nerves Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340:1198-200.
42. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:8289-95.
43. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB. Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-53.
44. Eifel PJ, Winter K, Morris M. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22:872-80.