

Trattamento laparoscopico delle masse cistiche annessiali

R. MARANA ¹, S. FERRARI ¹, A. SCARPA ¹, L. MUZZI ²

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF ADNEXAL CYSTIC MASSES

Operative laparoscopy has become the gold standard for the surgical treatment of numerous gynecological benign conditions. In the case of ovarian cysts, however, the use of the laparoscopic approach has been debated due to the possibility of encountering an unexpected ovarian malignancy at the time of surgery. This would upstage a IA or IB ovarian malignancy to IC. In this review, the authors evaluate the preoperative parameters that could help in the selection of the patients who are candidate to a laparoscopic approach. In particular, the authors consider the age related risk of the patients, the use of sonography and color-Doppler velocimetry, the use of CA 125, and as a last diagnostic step, the findings at laparoscopy. In a personal series of 1 584 cysts in patients under 40 years of age, the first author encountered 7 unexpected borderline tumors and 1 mucinous G1 adenocarcinoma, while no malignancy was found in a group of strictly selected postmenopausal patients. These data have been compared with those found in scientific literature. There is no sound evidence that the stripping procedure determines a reduction of the ovarian reserve when performed with strict microsurgical principles. Recent evidence in the literature suggests that the decreased ovarian responsiveness reported by some authors following ovarian cystectomy may not be a consequence of surgery. The concern of a

¹Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente
Facoltà di Medicina A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
²Clinica Ginecologica e Ostetrica
Università Campus Bio-Medico, Roma

possible reduction of the ovarian reserve needs to be balanced with the benefits obtained with surgery. Finally, it should always be kept in mind the risk of an unexpected malignancy, even in cysts apparently benign, malignancy that can only be diagnosed through surgery obtaining a specimen for pathology.

Key words: **Laparoscopy - Adnexal diseases - Ovarian neoplasms.**

La laparoscopia operativa è diventata negli ultimi anni il gold standard per il trattamento chirurgico di numerose patologie benigne ginecologiche.

La chirurgia laparoscopica è, infatti, associata a un minor dolore postoperatorio, una degenza postoperatoria più breve e un più rapido ritorno alle normali attività rispetto alla chirurgia laparotomica, senza considerare l'aspetto estetico ¹. Per quanto riguarda le cisti ovariche, tuttavia, l'utilizzo dell'approccio laparoscopico è stato a lungo dibattuto per la possibilità di riscontrare all'intervento un tumore ovarico maligno insospettato ². Il problema si pone in particolare per gli stadi IA e IB: se la malignità della cisti viene ricono-

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. R. Marana, Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, Facoltà di Medicina A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo A. Gemelli 8, 00168, Roma, Italy. E-mail: r.marana@tiscali.it

sciuta durante l'intervento chirurgico laparoscopico, dopo la rottura della cisti con conseguente spargimento del suo contenuto nella cavità addominale vi è il timore di un possibile effetto negativo per la prognosi della paziente, anche se viene effettuata immediatamente una laparotomia. È per questo che nella revisione del 1987³ della classificazione dell'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) del carcinoma dell'ovaio la rottura intraoperatoria di una cisti maligna cambia lo stadio da IA o IB a IC, contrariamente alla classificazione del 1973 in cui la rottura veniva considerata un sottogruppo IA o IB.

Evidenze in letteratura

Vi sono numerosi studi in letteratura, tutti di carattere retrospettivo, a questo riguardo. Negli studi che hanno utilizzato un'analisi univariata (rottura intraoperatoria *versus* non rottura intraoperatoria della cisti maligna), è stato riportato un impatto negativo per la prognosi della paziente⁴⁻⁷ statisticamente significativo.

In altri studi, sempre retrospettivi, in cui veniva valutata con analisi multivariata non solo la rottura o non rottura intraoperatoria della cisti, ma anche il tipo istologico del tumore, il grado, la presenza o assenza di aderenze intorno alla cisti, la presenza o assenza di ascite, la rottura intraoperatoria del tumore non si rivelava una variabile indipendente capace di influenzare la prognosi in maniera statisticamente significativa⁸⁻¹⁰. È interessante notare che nello studio di Finn⁷, nello stesso gruppo di pazienti valutate, la rottura intraoperatoria del tumore maligno aveva una prognosi negativa, se analizzata con l'analisi univariata, mentre non modificava la prognosi, se analizzata con analisi multivariata.

Tuttavia, nella serie più recente¹¹ viene riportato che, dopo l'analisi multivariata, il grado di differenziazione, l'età alla diagnosi e la rottura del tumore prima o durante l'intervento chirurgico sono tutte associate con una prognosi peggiore nel carcinoma ovarico invasivo stadio I. Gli hazard ratios erano di 2,65 per la rottura prima dell'intervento e di 1,65 per la rottura durante l'intervento. Lo

scenario peggiore si verifica quando la malignità della cisti non viene riconosciuta in nessun passaggio della laparoscopia operativa, e la diagnosi di malignità viene fatta al momento dell'esame istologico del pezzo rimosso, con un inevitabile ritardo tra la rottura intraoperatoria e la successiva laparotomia di stadiazione. Uno studio ha, infatti, dimostrato che una laparotomia di stadiazione eseguita con un ritardo di più di 17 giorni determina il riscontro di più alte percentuali di stadi avanzati di malattia rispetto a una laparotomia eseguita più precocemente¹². Fatte queste premesse, è evidente che un'accurata selezione preoperatoria delle pazienti è fondamentale per ridurre al minimo la possibilità di incontrare un tumore ovarico maligno in corso di approccio laparoscopico a una cisti ovarica.

Valutazione preoperatoria

È necessario innanzitutto tener presente che l'incidenza di un tumore ovarico maligno è molto bassa nelle donne di età inferiore ai 40 anni, con un range che varia da 3,1/100.000 donne per anno nel gruppo di età 20-24 anni, fino a un massimo di 8,6/100.000 donne per anno nel gruppo di età 35-39 anni.

L'incidenza aumenta al 22,2/100.000 donne per anno nel gruppo di età 45-49 anni e al 29/100.000 donne per anno nel gruppo di età 50-54 anni, con un picco del 60,3/100.000 donne per anno nel gruppo di età 75-79 anni¹³.

Il miglioramento delle tecniche ecografiche, in particolare l'introduzione della sonda endovaginale, ha permesso di codificare nuovi criteri di valutazione per la diagnosi preoperatoria delle masse cistiche annessiali.

In uno studio di comparazione macro-microscopica in un gruppo di 1.017 pazienti operate per masse annessiali Granberg *et al.*¹⁴ avevano dimostrato nel 1989 che esisteva una correlazione tra aspetto macroscopico della cisti e sua possibile malignità. In questa serie il rischio di malignità era dello 0,3% per le cisti uniloculari (1/296), del 2% per le cisti uniloculari con gettone solido (4/203), dell'8% per le cisti multiloculari (20/229), del 39% per le masse solide (31/80) e del 70% per le masse multiloculari-solide (147/209). Sassone *et al.*¹⁵ nel 1991 hanno proposto un sistema

di punteggio per la valutazione ecografica delle masse annessiali, perfezionato poi da Lerner *et al.* ¹⁶ nel 1994.

Bisogna tenere presente che nella valutazione della validità dell'ecografia diagnostica preoperatoria il parametro più importante per il chirurgo laparoscopista è il valore predittivo negativo, che è dato da cisti veramente negative (benigne)/cisti veramente negative + cisti falsamente negative (maligne), perché è questo che indica la capacità dell'ecografia di evidenziare quelle cisti veramente benigne che possono essere affrontate per via laparoscopica. Si è visto nel corso degli anni che, nonostante gli ottimismo iniziali, il valore predittivo negativo dell'ecografia preoperatoria non è mai del 100%.

È stata successivamente proposta la valutazione color Doppler dei flussi delle masse annessiali. Il presupposto è che nella neoangiogenesi che accompagna lo sviluppo delle cisti maligne i vasi neoformati presentino una tunica muscolare media con diminuito numero di cellule muscolari, e che si determinino shunts artero-venosi, con conseguente alta velocità di flusso e diminuite resistenze al flusso. Di qui la valutazione dell'indice di pulsatilità e dell'indice di resistenza ¹⁷⁻¹⁹. Anche per questi indici, tuttavia, il valore predittivo negativo nei grandi numeri non raggiunge il 100%.

Lo studio Internal Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group ²⁰ del 2005 riporta una percentuale di malignità <1% per le cisti uniloculari, del 10% per le cisti multiloculari, del 37% per le cisti uniloculari-solidi, del 43% per le cisti multiloculari-solidi e del 65% per le cisti solide.

Nella selezione preoperatoria delle pazienti con masse annessiali da sottoporre a laparoscopia operativa è stato proposto il dosaggio del CA 125. Tuttavia la valutazione del CA 125 non è indicata in donne in età riproduttiva, in quanto, in tale fascia di età, è alta la percentuale di falsi positivi. Infatti, il valore di tale antigene è stato riscontrato elevato durante il flusso mestruale, in pazienti con endometriosi o adenomiosi, in caso di malattia infiammatoria pelvica, in presenza di miomi o cisti dermoidi.

In uno studio di Vasilev ²¹ si è riscontrata una percentuale di falsi positivi in pazienti di

età inferiore ai 50 anni del 24% (35 pazienti su 146), mentre, per converso, questo test è risultato falsamente negativo in 4 su 18 pazienti con tumore ovarico maligno (22%).

Va, inoltre, sottolineato che solo il 50% delle pazienti con carcinoma ovarico al I stadio presenta livelli elevati di CA 125 (>35 U/ml); è per questo che, come già sottolineato da Parker ²², questo test non dovrebbe essere utilizzato per selezionare le pazienti che possono trarre beneficio da un approccio laparoscopico.

Valutazione intraoperatoria

Da ultimo va considerato che la laparoscopia stessa rappresenta l'ultima valutazione diagnostica prima della fase operativa.

In effetti, introdotta l'ottica in caso di intervento per cisti ovarica, vanno valutati la pelvi e l'intero addome per evidenza di malignità (vedi vegetazioni peritoneali), va valutata la superficie esterna della cisti verificando l'assenza di vegetazioni esterne e va prelevato il liquido libero eventualmente presente o va eseguito un washing peritoneale per citologico.

Se uniloculare e con caratteristiche di benignità all'ecografia preoperatoria, si procederà, in assenza di vegetazioni esterne, al drenaggio della cisti e all'ispezione della parete interna della cisti per verificare l'assenza di vegetazioni. Solo a questo punto si procederà alla localizzazione del piano di clivaggio e allo stripping della cisti.

Esperienza personale

Il primo Autore ha personalmente selezionato per trattamento laparoscopico 1 081 pazienti con diagnosi ecografica di cisti annessiale in 3 periodi: dal luglio 1990 al luglio 1998 presso il Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia del Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, successivamente dall'agosto 1998 al luglio 2002 presso l'Azienda Ospedaliera S. Carlo di Potenza e dal novembre 2002 alla fine di giugno 2006 presso il Complesso Integrato Columbus della Facoltà di Medicina e Chirurgia A. Gemelli in Roma.

La casistica fino al dicembre 2001 è stata precedentemente pubblicata ²³.

Il criterio di inclusione per queste pazienti è stato: età inferiore ai 40 anni, con evidenza ecografica di formazione cistica uniloculare, a parete interna liscia, senza componenti solide (eccetto i quadri ecografici che suggeriscono una cisti dermoide), assenza di setti spessi (≥ 3 mm), in assenza di ascite.

Il CA 125 non è stato considerato tra i criteri di inclusione, per l'alta percentuale di falsi positivi in pazienti in età riproduttiva. In tutte queste pazienti, eccetto in quelle con cisti superiori ai 7 cm di diametro, è stato richiesto un nuovo controllo ecografico a distanza di 8-12 settimane dal primo, per evitare inutili interventi su cisti funzionali. Abbiamo utilizzato solo una condotta di attesa e non estro-progestinici perché è stato dimostrato che non vi è una differenza statisticamente significativa tra la condotta di attesa e la soppressione ormonale nel tempo di scomparsa delle cisti funzionali ^{24, 25}.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti in anestesia generale. Una volta creato il pneumoperitoneo, è stato introdotto un tre quarti da 11 mm attraverso un'incisione verticale infraombelicale e, attraverso questo, un laparoscopia da 10 mm. Sono stati utilizzati 3 tre quarti ancillari sovrapubici per l'introduzione degli strumenti, 1 nella linea mediana e 2 laterali ai vasi epigastrici inferiori profondi, in entrambi i lati, dopo averli visualizzati sotto visione laparoscopica.

Sono stati, a questo punto, valutati la pelvi, l'addome e la superficie esterna della cisti per eventuali segni di malignità. È stato aspirato il liquido peritoneale, o si è eseguito washing peritoneale per esame citologico; se necessario, si è eseguita lisi delle aderenze periannessiali. Se possibile (come nel caso di una cisti dermoide) la cisti è stata enucleata intatta, altrimenti la cisti è stata drenata, aperta, e si è valutata la sua superficie interna per escludere la presenza di vegetazioni interne non rilevate all'esame ecografico. In assenza di vegetazioni endocistiche si è proceduto a localizzare il piano di clivaggio e la capsula della cisti è stata separata dal tessuto ovarico mediante ripetute trazioni di-

vergenti utilizzando due pinze atraumatiche. L'emostasi è stata ottenuta mediante coagulazione puntiforme con bipolare alla potenza di 40 W previa visualizzazione dei punti sanguinanti mediante irrigazione. La cisti è stata, a questo punto asportata in endobag; la corticale ovarica è stata lasciata aperta senza punti di sutura.

Nel caso in cui si sia evidenziata una lesione endocistica inaspettata, la cisti è stata asportata *in toto* mediante stripping e inviata per esame estemporaneo eseguito dall'anatomo patologo nell'area di tessuto più sospetta all'esame macroscopico. Secondo il nostro protocollo, se l'estemporanea si fosse rivelata positiva per malignità, una laparotomia esplorativa sarebbe stata eseguita dal chirurgo oncologo.

Abbiamo precedentemente riportato la nostra esperienza ²⁶ di 35 pazienti su 667, in cui abbiamo riscontrato delle vegetazioni intracistiche inaspettate al momento della valutazione della parete interna della cisti. In tutte è stato inviato l'esame estemporaneo che si è rivelato benigno in 32 pazienti e borderline in 3. L'esame istologico definitivo ha documentato 5 borderline (2 sierosi e 3 mucinosi) e 30 cisti benigne. Non si è riscontrato nessun caso di lesione maligna invasiva né all'estemporanea né all'esame istologico definitivo.

Nella Tabella I riportiamo la diagnosi istologica delle 1 584 cisti asportate per via laparoscopica. Da questa tabella è stato eliminato il caso di cisti endometriosa con microfocolaio di carcinoma endometriode G1 riportato in precedenza ²³, in quanto a una successiva revisione da parte di anatomo patologo esperto in patologia ginecologica, il caso è stato riclassificato come microfocolaio di endometriosi atipica.

Per quanto riguarda l'unico caso di carcinoma riportato in tabella, si tratta di una paziente di 38 anni operata nel luglio 2002 con diagnosi preoperatoria di cisti di 93 x 88 mm dell'ovaio sinistro a contenuto fluido corpuscolato, priva di setti e vegetazioni, di verosimile natura endometriosa. All'intervento laparoscopico, il drenaggio della cisti, a superficie esterna liscia, ha evidenziato liquido brunastro, non denso, come tipico dell'en-

TABELLA I. — *Diagnosi istologica delle 1 584 cisti asportate per via laparoscopica.*

Diagnosi istologica	N. casi	%
Cisti endometriose	789	50
Compatibili con endometriosi	154	9,7
Cisti sierose	200	13
Cisti dermoidi	190	12
Cisti del mesosalpinge	110	6,9
Cisti mucinose	85	5,4
Fibroma ovarico	14	0,9
Cisti maligne*	8	0,5
Fibrotecoma	4	0,3
Mixoma ovario	1	0,06
Cisti follicolari	23	1,5
Cisti luteiniche	6	0,4
Totale	1584	100

*Sette tumori borderline e un adenocarcinoma mucinoso G1.

TABELLA II. — *Tumori ovarici maligni inaspettati durante o dopo laparoscopia operativa per masse cistiche annessiali.*

Autori	N. pazienti	Carcinomi		N. carcinomi/ N. borderline
		N.	%	
Nezhat <i>et al.</i> ²⁸	1011	4	0,4	3/1
Mecke <i>et al.</i> ²⁹	678	2	0,3	2/0
Canis <i>et al.</i> ³⁰	757	19	2,5	7/12
Neis <i>et al.</i> ³¹	807	4	0,5	4/0
Marana <i>et al.</i> ³²	949	2	0,2	1/1
Mettler <i>et al.</i> ³³	493	8	1,6	4/4
Van Herendael <i>et al.</i> ³⁴	121	0	0	0/0
Malik <i>et al.</i> ³⁵	291	10	3,4	5/5
Buquet <i>et al.</i> ³⁶	214	1	0,5	0/1
Sadik <i>et al.</i> ³⁷	220	2	0,9	1/1
Rasmussen <i>et al.</i> ³⁸	275	5	1,8	3/2
Park <i>et al.</i> ³⁹	468	1	0,2	0/1
Lok <i>et al.</i> ⁴⁰	513	4	0,8	2/2
Muzii <i>et al.</i> ⁴¹	135	1	0,8	1/0
Marana <i>et al.</i> *	1081	8	0,7	1/7
Totale	8013	71	0,9	34 0,4%/ 37 0,5%

*Dati non pubblicati.

dometriosi. La cisti, priva di vegetazioni interne, è stata enucleata mediante stripping e asportata in endobag. A seguito del risultato dell'esame istologico, la paziente è stata sottoposta a restaging laparotomico negativo. La paziente è attualmente in follow up, senza evidenza di malattia a 4 anni dall'intervento.

TABELLA III. — *Carcinomi ovarici trovati durante laparoscopia operativa per masse annessiali sospette.*

Autori	N. pazienti	Carcinomi	
		N.	%
Childers <i>et al.</i> ⁴²	138	19	13,8
Canis <i>et al.</i> ⁴³	230	25	10,9
Dottino <i>et al.</i> ⁴⁴	160	21	13,1
Biran <i>et al.</i> ⁴⁵	95	15	18,9
Totale	623	83	13,3

TABELLA IV. — *Carcinomi inaspettati trovati durante laparoscopia operativa per masse annessiali in pazienti in postmenopausa.*

Autori	N. pazienti	Carcinomi	
		N.	%
Canis <i>et al.</i> ³⁰	92	7	7,6
Parker <i>et al.</i> ⁴⁶	25	0	
Mann <i>et al.</i> ⁴⁷	44	0	
Parker <i>et al.</i> ⁴⁸	61	0	
Shalev <i>et al.</i> ⁴⁹	55	0	
Hesseling <i>et al.</i> ⁵⁰	184	7	3,8
Marana <i>et al.</i> *	78	0	
Totale	539	14	2,6

*Dati non pubblicati

Confronto con la letteratura

Analizzando le casistiche pubblicate sul trattamento laparoscopico delle masse annessiali, Muzii *et al.*²⁷ hanno recentemente riportato che la percentuale di malignità insospettite varia, nelle serie più rappresentative, dallo 0,2% al 3,4% con una media su un totale di 7 599 pazienti analizzate del 0,4% di carcinomi invasivi e del 0,5% di tumori borderline. Tale percentuale è naturalmente più alta nelle casistiche in cui le indicazioni alla laparoscopia operativa sono state ampliate a pazienti con quadro ecografico di cisti complesse: su un totale di 623 pazienti si riscontra un 13,3% di malignità. Nelle pazienti in postmenopausa, anche quando le indicazioni alla chirurgia laparoscopica erano limitate alle masse annessiali di aspetto benigno, la percentuale di malignità insospettite varia dallo 0 al 7,6% con una media del 3% su 461 pazienti, a dimostrare il maggiore rischio del fattore età anche in cisti semplici.

Nelle Tabelle II, III, IV vengono riportati i dati citati e la nostra esperienza più recente²⁸⁻⁵⁰.

Dai dati fin qui esposti, si può concludere che le tecniche diagnostiche preoperatorie attualmente a nostra disposizione ci permettono una più accurata valutazione preoperatoria delle masse annessiali. Tuttavia, nonostante l'introduzione dell'ecografia transvaginale, delle tecniche color Doppler e dei marker tumorali per la valutazione di queste lesioni, alcune malignità ovariche sono ancora diagnosticate, anche se raramente, al momento dell'intervento o dell'esame istologico definitivo.

Considerazioni sulla tecnica dello stripping

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica in corso di laparoscopia, la più utilizzata per l'asportazione delle cisti ovariche è quella dello "stripping". Con questa tecnica, come già detto, due pinze da presa atraumatiche trazionano la parete della cisti e il parenchima ovarico normale in due opposte direzioni, così da creare un piano di clivaggio. Dopo l'asportazione della parete cistica, se necessario, si effettua l'emostasi con pinze bipolari. Una tecnica alternativa è la fenestrazione seguita da coagulazione mediante pinze bipolari o ablazione laser della restante parte della parete cistica. In accordo con le evidenze della letteratura, però, la tecnica dello stripping deve essere preferita a quella della fenestrazione/coagulazione, in particolare in caso di cisti endometriosica, poiché sembra essere associata a più basse incidenze di recidiva e a percentuali di gravidanza maggiori⁵¹.

Recentemente alcuni Autori hanno tuttavia messo in discussione la tecnica dello stripping, poiché questa può essere associata a rimozione involontaria di tessuto ovarico con la parete della cisti, con conseguente perdita di follicoli. Queste osservazioni sono state riportate in particolare per le cisti endometriosiche, dove non è presente un vero piano di clivaggio. Alcune evidenze in letteratura dimostrano che le ovaie sottoposte ad asportazione di cisti endometriosica hanno una performance riproduttiva peggiore ri-

spetto alle ovaie non operate, quando le pazienti si sottopongono alla stimolazione ovarica per le tecniche di riproduzione assistita^{52, 53} o nel monitoraggio dei cicli naturali⁵³. Lavori successivi hanno poi sia confermato⁵⁴ sia confutato⁵⁵⁻⁵⁸ questi dati. In particolare, Wong *et al.*⁵⁸, oltre a non rilevare un effetto negativo dell'asportazione di cisti endometriosica sulla riserva ovarica o sulla risposta ovarica alle gonadotropine, hanno evidenziato che, escludendo le pazienti di età superiore ai 39 anni, la percentuale globale di gravidanze era superiore nelle pazienti in cui l'endometrioma era stato asportato rispetto alle pazienti che presentavano ancora l'endometrioma al momento della stimolazione ovarica.

Somigliana *et al.*⁵⁹ hanno recentemente valutato la risposta alla stimolazione in corso di fecondazione *in vitro* ed embryo transfer (FIVET) in pazienti con endometrioma monolaterale non precedentemente sottoposte a chirurgia ovarica, per verificare se il danno alla riserva ovarica sia precedente alla chirurgia, dipendendo in realtà dalla presenza dell'endometrioma stesso. Sono state valutate 36 pazienti sottoposte a 56 cicli di stimolazione. Il diametro medio della cisti endometriosica era di 21 ± 7 mm, l'88% delle pazienti presentava un endometrioma, e il 12% due endometriomi sullo stesso ovaio. Gli Autori hanno riscontrato che la presenza di endometrioma è associata a una diminuita risposta dell'ovaio alla stimolazione con gonadotropine ($P=0,01$), e che l'effetto deleterio della cisti endometriosica è più evidente nelle pazienti con cisti più grandi, in quelle con più di una cisti, e in quelle che rispondevano meglio alla stimolazione ovarica. Questo recentissimo studio, pertanto, fa presupporre che sia la presenza dell'endometrioma a determinare una diminuita riserva ovarica, e che tale diminuzione sia antecedente all'asportazione chirurgica dell'endometrioma.

In un follow-up ecografico in pazienti sottoposte a laparoscopia operativa per asportazione di cisti endometriosica, Exacoustos *et al.*⁶⁰ hanno riportato che il volume ovarico dopo l'asportazione di un endometrioma è inferiore ($4,3 \pm 2,3$ ml) rispetto all'ovaio contro-

laterale non operato ($9,7 \pm 3,9$ ml). Anche questi dati, però, trovano in letteratura sia conferme ⁶¹ sia smentite ⁶². Alcune di queste osservazioni potrebbero, comunque, far supporre un ruolo negativo della chirurgia sulla funzionalità ovarica e, dunque, sulla fertilità futura della paziente.

Alcuni studi eseguiti in collaborazione dal nostro gruppo ⁶³⁻⁶⁵ hanno valutato le caratteristiche istologiche di campioni ottenuti con la tecnica dello stripping in laparoscopia, rivelando che, in caso di endometriosi, il tessuto adiacente alla parete della cisti asportata con la tecnica dello stripping appariva costituito da tessuto ovarico riconoscibile nel 55% dei casi. Tuttavia il tessuto ovarico, nella maggior parte dei casi, era costituito da tessuto morfo-funzionale alterato e, in particolare, da stroma ovarico senza evidenza di follicoli (73% dei casi con tessuto ovarico presente) o da stroma con rari follicoli primordiali (20%). In un solo campione erano presenti follicoli a un più alto grado di maturazione (7% dei campioni con tessuto ovarico presente, 4% di tutti i campioni di cisti endometriose esaminate). In caso di cisti non endometriose l'asportazione non intenzionale di tessuto ovarico con la parete della cisti era un evento significativamente più raro, verificandosi in un solo caso su 16 cisti esaminate (6%).

Sono anche state valutate diverse tecniche che possono essere utilizzate durante la procedura dello stripping di cisti endometriose ^{64, 65}, senza identificarne una che fosse maggiormente rispettosa del tessuto ovarico sano rispetto a un'altra.

Un dato molto importante per una procedura chirurgica rispettosa del tessuto sano è quello relativo allo spessore del tessuto ovarico inavvertitamente asportato con la parete dell'endometrioma nei diversi punti della cisti ^{64, 65}. Lo spessore del tessuto ovarico asportato con la capsula dell'endometrioma era di 0,1 mm nel punto di adesione della cisti endometriosa alla fossetta ovarica (e cioè nella parte iniziale dello stripping), 0,3 mm nella zona intermedia, e 0,8 mm in vicinanza dell'ilo ovarico (nella parte finale dello stripping). Tale tessuto aveva caratteristiche istopatologiche simili all'ovaio sano (fol-

licoli a uno stadio maggiore di quello primordiale) soltanto in vicinanza dell'ilo. La tecnica dello stripping sembra, dunque, essere una procedura che risparmia il tessuto ovarico sano. Il tessuto sano asportato inavvertitamente è di spessore maggiore e a uno stadio funzionale avanzato soltanto in prossimità dell'ilo. Questi dati possono tranquillizzarci sul rispetto della tecnica nei confronti del tessuto ovarico e non sono necessariamente in disaccordo con quanto riportato sui follow-up delle pazienti operate per cisti ovariche, in particolare di natura endometriosa. Le performance riproduttive inferiori non sono necessariamente dovute alla chirurgia in generale, o a una tecnica chirurgica poco accurata, bensì è ipotizzabile che l'ovaio sia comunque compromesso dalla patologia endometriosa, e che quindi sia destinato a performance riproduttive inferiori sia con che senza trattamento chirurgico ⁵⁹. Il pericolo di un danno chirurgico comunque esiste, ed è talora inevitabile, in particolare quando la cisti di grandi dimensioni arriva all'ilo dell'ovaio e/o al legamento utero-ovarico, con conseguenti sanguinamenti e la necessaria coagulazione. Il pericolo di danno ovarico è particolarmente preoccupante in caso di endometriomi bilaterali: una menopausa precoce insorta subito dopo il trattamento chirurgico è stata riportata nel 2,4% dei casi ⁶⁶. Tuttavia, a conferma che la metodica dello stripping può essere considerata una tecnica rispettosa del tessuto ovarico e della funzione riproduttiva successiva, vogliamo ricordare i risultati in termini di gravidanza riportati in uno studio collaborativo del nostro gruppo, dove la percentuale cumulativa di gravidanza a termine nel sottogruppo di 91 pazienti sterili operate per cisti endometriose era del 55,4% dopo un follow-up di 48 mesi ⁶⁷.

Alcuni passaggi della procedura di asportazione laparoscopica di endometrioma appaiono, a nostro avviso, fondamentali al fine di preservare il più possibile il tessuto ovarico sano e, quindi, il potenziale ormonale e riproduttivo della paziente. Il primo punto è la corretta individuazione del piano di clivaggio. Il secondo punto è la massima attenzione alla procedura chirurgica in prossimità dell'ilo ovarico e dell'utero-ovarico, sedi in cui, co-

me già detto, il rischio di danneggiare tessuto ovarico sano è massimo. Il terzo punto è la coagulazione finale dopo aver asportato la parete cistica. Usando una tecnica chirurgica appropriata, mutuata dalla microchirurgia, i piccoli vasi sanguinanti all'interno dell'ovaio possono essere identificati con precisione mediante irrigazione e coagulati in maniera mirata e puntiforme con pinze bipolari che, in questo contesto, dovrebbero provocare un danno termico laterale inferiore a 0,2 mm⁶⁸.

Sono, invece, da evitare assolutamente le estese coagulazioni alla cieca con conseguente danno al tessuto ovarico sano.

Endometriosi e carcinoma ovarico

Da ultimo, per quanto riguarda le cisti endometrioidiche, vogliamo ricordare che va sempre tenuta presente, nel porre l'indicazione all'intervento chirurgico, la possibilità di una loro natura maligna. Il ruolo dell'endometriosi come precursore del carcinoma ovarico è stato recentemente sottolineato in letteratura. Brinton *et al.*⁶⁹, dopo un follow-up medio di 11,4 anni di 20 686 pazienti con documentata endometriosi, hanno evidenziato che le pazienti con endometriosi presentavano uno standardized incidence ratio per carcinoma ovarico di 1,9 (intervalli di confidenza 95%, 1,3-2,8), che saliva al 3,1 (95% IC 1,8-4,9) nelle pazienti con endometriosi ovarica. In una recentissima review della letteratura, Van Gorp *et al.*⁷⁰ sottolineano come l'evidenza epidemiologica derivata da studi di coorte con grandi numeri conferma l'endometriosi come un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di carcinoma ovarico. Il rischio di trasformazione maligna dell'endometriosi ovarica è stato calcolato da questi Autori al 2,5%, sottolineando che questo dato potrebbe essere una sottostima.

Conclusioni

In conclusione, l'approccio laparoscopico alle cisti ovariche deve tener conto innanzitutto della corretta indicazione all'intervento. Per le cisti uniloculari va rispettato un periodo di attesa per ridurre al minimo la possi-

bilità di intervenire inutilmente su una cisti funzionale. Le cisti che non presentano caratteristiche ecografiche di assoluta benignità vanno affrontate solo in Centri specializzati dove siano presenti le opportune competenze oncologiche. La tecnica dello stripping, se attuata mediante protocolli microchirurgici, sembra preferibile rispetto alla fenestrazione/coagulazione. Il timore di una possibile riduzione della funzionalità ovarica va bilanciato con i benefici dell'atto chirurgico (alte percentuali di gravidanze postoperatorie, abolizione del rischio di torsione o rottura della cisti, miglioramento dei sintomi algici associati all'endometriosi), e, da ultimo, va sempre tenuto presente, come sottolineato in questa review, il rischio di una malignità inaspettata anche in cisti all'apparenza benigne, malignità che può essere diagnosticata solo in caso di intervento chirurgico con esame istologico, e che andrebbe invece misconosciuta in caso di mancato intervento.

Riassunto

La laparoscopia operativa è diventata negli ultimi anni il gold standard per il trattamento chirurgico di numerose patologie benigne ginecologiche. Per quanto riguarda le cisti ovariche, tuttavia, l'utilizzo dell'approccio laparoscopico è stato a lungo dibattuto per la possibilità di riscontrare all'intervento un tumore ovarico maligno insospettato, con conseguente cambiamento di stadio da IA o IB a IC. In questa review si prendono in esame i parametri preoperatori che possono essere di aiuto nel selezionare le pazienti candidate all'intervento per via laparoscopica. In particolare si prendono in considerazione l'età della paziente, l'ecografia e la color Doppler flussimetria, il CA 125, e, da ultimi, i reperti alla laparoscopia. In una serie personale di 1 584 cisti in pazienti di età inferiore ai 40 anni, l'Autore ha riscontrato 7 casi di tumori borderline e 1 caso di adenocarcinoma mucinoso G1, mentre nessuna malignità è stata riscontrata in un gruppo selezionato di pazienti in postmenopausa. Questi dati sono stati confrontati con quelli presenti in letteratura. Per le cisti uniloculari va rispettato un periodo di attesa per ridurre al minimo la possibilità di intervenire inutilmente su una cisti funzionale. Non vi sono sicure evidenze che la tecnica dello stripping determini una riduzione della riserva ovarica quando attuata secondo criteri microchirurgici. Il timore di una possibile riduzione della funzionalità ovarica va bilanciato con i benefici dell'atto chirurgico, e, da ultimo, va sempre tenuto presente il rischio di una malignità inaspettata anche in cisti all'apparenza benigne,

che può essere diagnosticata solo in caso di intervento chirurgico con esame istologico.

Parole chiave: Laparoscopia operativa - Masse annessiali - Carcinoma ovarico.

Bibliografia

- Luciano AA, Lowney J, Jacobs SL. Endoscopic treatment of endometriosis-associated infertility. Therapeutic, economic and social benefits. *J Reprod Med* 1992;37:573-6.
- Maiman M, Seltzer V, Boyce J. Laparoscopic excision of ovarian neoplasms subsequently found to be malignant. *Obstet Gynecol* 1991;77:563-5.
- Changes in definitions of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary: International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:263-4.
- Purola E, Nieminen U. Does rupture of cystic carcinoma during operation influence the prognosis? *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1968;57:615-7.
- Webb MJ, Decker DG, Mussey E, Williams TJ. Factor influencing survival in Stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:222-8.
- Einhorn N, Nilsson B, Sjovall K. Factors influencing survival in carcinoma of the ovary. Study from a well-defined Swedish population. *Cancer* 1985;55:2019-25.
- Finn CB, Luesley DM, Buxton EJ, Blackledge GR, Kelly K, Dunn JA *et al.* Is stage I epithelial ovarian cancer overtreated both surgically and systemically? Results of a five-year cancer registry review. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:54-8.
- Sigurdsson K, Alm P, Gullberg B. Prognostic factors in malignant epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1983;15:370-80.
- Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990;75:263-73.
- Sevelde P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1990;65:2349-52.
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P *et al.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-82.
- Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, Sevelde P. Influence of delayed staging laparotomy after laparoscopic removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 1998;92:967-71.
- Goodman MT, Howe HL. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2003;97:2615-30.
- Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol* 1989;35:139-44.
- Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
- Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:81-5.
- Timor-Tritsch LE, Lerner JP, Monteagudo A, Santos R. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:909-13.
- Caruso A, Caforio L, Testa AC, Ciampelli M, Panici PB, Mancuso S. Transvaginal color Doppler ultrasonography in the presurgical characterization of adnexal masses. *Gynecol Oncol* 1996;63:184-91.
- Caruso A, Caforio L, Testa AC, Ciampelli M, Benedetti Panici P, Caruana P *et al.* Usefulness of color Doppler in the differential diagnosis of adnexal masses. *Minerva Ginecol* 1998;50:285-90.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Amez L, Konstantinovic ML *et al.*; International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8794-801.
- Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;71:751-6.
- Parker WH. Management of adnexal masses by operative laparoscopy. Selection criteria. *J Reprod Med* 1992;37:603-6.
- Marana R, Muzii L, Catalano GF, Caruana P, Oliva C, Marana E. Laparoscopic excision of adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:162-6.
- Nezhat FR, Nezhat CH, Borhan S, Nezhat CR. Is hormonal suppression efficacious in treating functional ovarian cysts? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:S26.
- MacKenna A, Fabres C, Alam V, Morales V. Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study. *Hum Reprod* 2000;15:2567-9.
- Marana R, Muzii L, Ferrari S, Catalano GF, Zannoni G, Marana E. Management of adnexal cysts masses with unexpected intracystic vegetations detected during laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:502-7.
- Muzii L, Angioli R, Zullo M, Benedetti Panici P. The unexpected ovarian malignancy found during operative laparoscopy: incidence, management, and implications for prognosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:81-9; quiz 90-1.
- Nezhat F, Nezhat C, Welander CE, Benigno B. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:790-6.
- Mecke H, Lehmann-Willenbrock E, Ibrahim M, Semm K. Pelviscopic treatment of ovarian cysts in premenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:36-42.
- Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Manhes H, Bruhat MA. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masses: a 12-year experience with long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1994;83:707-12.
- Neis KJ, Brandner P, Gallinat A, Lueken RP. Histological outcome in laparoscopic treatment of ovarian tumours. *Gynaecol Endosc* 1995;4:13-6.
- Marana R, Vittori G, Porpora MG, Campo S, Casa S, Fanfani R *et al.* Laparoscopic treatment of ovarian cysts in women under 40 years of age. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:S29.
- Mettler L, Jacobs V, Brandenburg K, Jonat W, Semm K. Laparoscopic management of 641 adnexal tumors in Kiel, Germany. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:74-82.
- van Herendaal B, Beretta P, Slangen T, Franchi M, Swaegers M, Zanaboni F. Management of adnexal masses by operative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:273-7.
- Malik E, Bohm W, Stoz F, Nitsch CD, Rossmannith WG. Laparoscopic management of ovarian tumors. *Surg Endosc* 1998;12:1326-33.

36. Buquet RA, Amato AR, Huang GB, Singla J, Ortiz J, Ortiz OC. Is preoperative selection of patients with cystic adnexal masses essential for laparoscopic treatment? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:477-81.
37. Sadik S, Onoglu AS, Gokdeniz R, Turan E, Taskin O, Wheeler JM. Laparoscopic management of selected adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:313-6.
38. Rasmussen C, Englund K, Undblom B. Management of cystic ovarian masses by laparoscopic surgery: results of 275 cases. *Gynaecol Endosc* 1999;8:35-8.
39. Park KH, Chung JE, Kim JY, Lee BS. Operative laparoscopy in treating benign ovarian cysts. *Yonsei Med J* 1999;40:608-12.
40. Lok H, Sahota DS, Rogers MS, Yuen PM. Complications of laparoscopic surgery for benign ovarian cysts. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:529-34.
41. Muzii L, Benedetti Panici P. Surgery for functional cysts: is it unnecessary? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:616-8.
42. Childers JM, Nasser A, Surwit EA. Laparoscopic management of suspicious adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1451-7.
43. Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Mage G, Manhes H, Bruhat MA. Laparoscopic management of adnexal masses suspicious at ultrasound. *Obstet Gynecol* 1997;89:679-83.
44. Dottino PR, Levine DA, Ripley DL, Cohen CJ. Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999;93:223-8.
45. Biran G, Golan A, Sagiv R, Glezerman M, Menczer J. Conversion of laparoscopy to laparotomy due to adnexal malignancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:157-60.
46. Parker WH, Berek JS. Management of selected cystic adnexal masses in postmenopausal women by operative laparoscopy: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1574-7.
47. Mann WJ, Reich H. Laparoscopic adnexectomy in postmenopausal women. *J Reprod Med* 1992;37:254-6.
48. Parker WH, Levine RL, Howard FM, Sansone B, Berek JS. A multicenter study of laparoscopic management of selected cystic adnexal masses in postmenopausal women. *J Am Coll Surg* 1994;179:733-7.
49. Shalev E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabari A. Laparoscopic management of adnexal cystic masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83:594-6.
50. Hesselting M, Leon De Wilde R. Diagnosis and therapy of adnexal masses in postmenopausal women: a prospective study. *Gynaecol Endosc* 1996;5:335-8.
51. Hart R, Hockey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery *versus* ablative surgery for ovarian endometriomas: a Cochrane Review. *Hum Reprod* 2005;20:3000-7.
52. Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during *in-vitro* fertilization cycles. *Hum Reprod* 1995;11:81-3.
53. Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999;72:316-21.
54. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18:2450-3.
55. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo-transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001;16:2583-6.
56. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001;76:662-5.
57. Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002;78:876-8.
58. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA. Results of *in vitro* fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:597-606; discussion 606-7.
59. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 2006;86:192-6.
60. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E *et al.* Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:68-72.
61. Candiani M, Barbieri M, Bottani B, Bertulesi C, Vignali M, Agnoli B *et al.* Ovarian recovery after laparoscopic enucleation of ovarian cysts: insights from echographic short-term postsurgical follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:409-14.
62. Muzii L, Bellati F, Plotti F, Mancini N, Palaia I, Zullo MA *et al.* Ultrasonographic evaluation of postoperative ovarian cyst formation after laparoscopic excision of endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:457-61.
63. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Benedetti Panici P. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002;77:609-14.
64. Muzii L, Bellati F, Palaia I, Plotti F, Mancini N, Zullo M *et al.* Laparoscopic stripping of endometriomas: can the procedure be improved? Part I. Clinical results of a randomized trial on different surgical techniques. *Hum Reprod* 2005;20:1981-6.
65. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo M *et al.* Laparoscopic stripping of endometriomas: can the procedure be improved? Part II. Pathological results of a randomized trial on different surgical techniques. *Hum Reprod* 2005;20:1987-92.
66. Busacca M, Riparino J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M *et al.* Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:421-5.
67. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C *et al.* Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:519-23.
68. Baggish MS, Tucker RD. Tissue actions of bipolar scissors compared with monopolar devices. *Fertil Steril* 1995;63:422-6.
69. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:572-9.
70. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:349-71.