

L'isterectomia laparoscopica e il pretrattamento con analoghi del GnRH

A. MIRENNA¹, A. FIORITO², F.E. CARUSO², L. GIUFFRIDA², A. CAVALLARO²

RIASSUNTO: L'isterectomia laparoscopica e il pretrattamento con analoghi del GnRH.

A. MIRENNA, A. FIORITO, F.E. CARUSO, L. GIUFFRIDA, A. CAVALLARO

Introduzione: *La fibromatosi uterina costituisce l'indicazione più comune all'intervento di isterectomia. Accanto alle due tradizionali modalità di intervento (per via vaginale o addominale), l'isterectomia per via laparoscopica ha favorito il diffondersi di una mentalità chirurgica mininvasiva, in associazione con il trattamento preoperatorio con analoghi del GnRH (GnRH-a).*

Materiali e metodi: *Nel nostro studio, sono state arruolate 40 donne, da sottoporre ad isterectomia per via laparoscopica, previo trattamento con GnRH-a. Di tutte le pazienti, sono state valutate le condizioni generali e quelle locali, per escludere eventuali patologie associate (diabete, ipertensione). Abbiamo valutato il volume uterino (range 510±95 cm³) e somministrato Triptorelina (11.25 mg) in regime di short-term. Al termine del trattamento, è stato rivalutato ecograficamente il volume uterino prima di eseguire l'intervento chirurgico.*

Risultati e conclusioni: *Dal nostro studio è emerso che il pretrattamento con GnRH-a, nei casi responsivi (77.5%), si è rivelato efficace nel ridurre il volume dei miomi ed il sanguinamento intraoperatorio, stabilizzare i valori dell'emoglobina e ridurre i tempi operatori e di degenza.*

SUMMARY: Laparoscopic hysterectomy and preoperative treatment with GnRH's analogous.

A. MIRENNA, A. FIORITO, F.E. CARUSO, L. GIUFFRIDA, A. CAVALLARO

Object: *Uterine myomas is the most common indication to perform an hysterectomy. Laparoscopic hysterectomy, together with the two traditional ways to perform it (vaginal or abdominal ways), allowed the spreading of a less invasive surgical mentality. This is associated with a preoperative treatment with GnRH's analogous (GnRH-a).*

Materials and methods: *In our study we enrolled 40 women. At first, we treated them with GnRH-a and subsequently we performed a laparoscopic hysterectomy. In order to exclude possible associated diseases, like diabetes or hypertension, we evaluated both general and local health conditions of all our patients. At the beginning of the study, we estimated the volume of the uterus (range 510±95 cm³) and then we treated the patients with Triptorelina (11.25 mg) in a short-term way. At the end of this medical therapy, we performed an ultrasound scan to estimate the uterine's volume, and the following step was the surgical therapy.*

Results and conclusions: *Our data seem to confirm that treating the patients with GnRH-a, before performing an hysterectomy, in responsive cases (77.5%), is an effective way to reduce the volume of myomas and bleeding during the surgical operation; to stabilize hemoglobin values; and to reduce operation and hospitalization time.*

KEY WORDS: Isterectomia laparoscopica - Analoghi GnRH - Fibromi uterini - Chirurgia mini-invasiva.
Laparoscopic hysterectomy - GnRH analogous - Uterine myomas - Less invasive surgery.

Introduzione

L'isterectomia è un intervento molto frequente nella pratica chirurgica e le stime effettuate nell'ultimo decennio ne indicano un sensibile aumento (1). Negli USA si eseguono circa 600.000 isterectomie all'anno,

di cui, approssimativamente 400.000 vengono eseguite per via addominale (2). Accanto alle due tradizionali modalità di intervento (per via vaginale o per via addominale) si è affiancata l'isterectomia per via laparoscopica (3), eseguita per la prima volta da Harry Reich in Pennsylvania nel 1988 (4). La tecnica si è poi diffusa, agli inizi degli anni '90, grazie all'affinamento delle tecniche endoscopiche ed al notevole miglioramento della strumentazione. Stovall e Summitt esaltano, tra i vantaggi dell'isterectomia laparoscopica, il miglioramento del decorso post-operatorio, la riduzione delle complicanze e della sintomatologia dolorosa, la mi-

¹Presidio Ospedaliero SS. Salvatore, Paternò (CT), USL 3

²Università degli Studi di Catania, Italia

Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche (Direttore: A. Cianci)

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

nore degenza ospedaliera, e, in ultima analisi, la riduzione dei costi (5).

I fibromi uterini, o leiomiomi, costituiscono l'indicazione più comune all'isterectomia. Essi rappresentano le neoformazioni mesenchimali benigne più frequenti dell'apparato genitale femminile e la loro incidenza è circa tre volte maggiore nella razza negra se comparata a quella bianca od orientale (6). Rari prima dei 20 anni, si rendono in genere evidenti verso la quarta decade di vita, con un'incidenza del 20-30% circa nelle donne di età compresa tra i 25 e i 45 anni (7). L'etiopatogenesi della miomatosi uterina rimane ancora oggi poco conosciuta, anche se studi di citogenetica hanno dimostrato che i miomi uterini sono tumori monoclonali estrogeno-dipendenti (8-10). La sintomatologia varia secondo la localizzazione, il volume ed il numero dei miomi ed è più presente negli ultimi anni del periodo riproduttivo della donna. Nella maggior parte dei casi i miomi, specie di piccole e medie dimensioni, sono asintomatici. Il 20-50% degli stessi, invece, si manifesta clinicamente con sanguinamenti uterini anomali, dismenorrea, dolore pelvico cronico, peso pelvico, abortività ricorrente e sterilità (7).

La scelta del trattamento dei fibromi è determinata dall'età, dal grado di compromissione del viscere uterino e dal desiderio della donna di mantenere la fertilità. La terapia medica, essenzialmente di tipo ormonale, può essere sufficiente per controllare la sintomatologia solo temporaneamente (11-13). Gli analoghi del GnRH (GnRH-a), per quanto si siano rivelati inadeguati come trattamento risolutivo, sono sicuramente efficaci nel ridurre le dimensioni dei miomi, la vascularizzazione uterina, il sanguinamento intraoperatorio e la sintomatologia algica, configurandosi così come un'ottimale opzione pre-operatoria, finalizzata ad una minore invasività dell'atto chirurgico (14-16). Il primo impiego degli analoghi del GnRH per il trattamento conservativo dei miomi uterini risale al 1982, quando Filicori et al. dimostrarono l'efficacia della somministrazione degli GnRH-a in una paziente metrorragica, affetta da miomatosi uterina (17). L'azione degli GnRH-a si esplica attraverso una marcata inibizione della funzionalità ipofisaria con blocco dello sviluppo follicolare, anovulazione, amenorrea e uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo reversibile (18).

Materiali e metodi

Nello studio da noi condotto, abbiamo valutato un gruppo di pazienti sottoposte ad isterectomia laparoscopica intrafasciale per fibromatosi e metrorragia, nell'arco di tempo compreso tra Febbraio 2005 e Ottobre 2006. Il campione preso in esame risultava costituito da 40 donne con le seguenti caratteristiche:

- Età media: 47 ± 3.6 ;
- Indice di Massa Corporea (BMI): 24,3 (range 18-45,2);
- Parità media: 1.7;
- Antecedenti ginecologici: 9%;
- Valore medio dell'emoglobina: 10 ± 1.5 .

Delle suddette pazienti sono state anzitutto valutate le condizioni generali e quelle locali per escludere eventuali patologie associate. Abbiamo eseguito, pertanto, un accurato esame ecografico della pelvi, con sonda transaddominale e/o transvaginale, per ottenere una dettagliata valutazione del volume uterino e la mappatura completa dei miomi. Il volume uterino è stato calcolato mediante la seguente formula: Volume (cm^3) = $0.5233 \times A \times B \times C$ (A, B e C = diametri longitudinale, antero-posteriore e trasverso del corpo dell'utero). Per le pazienti in peri-menopausa con *abnormal uterine bleeding*, è stata eseguita anche un'indagine isteroscopica ai fini di una valutazione diretta della cavità uterina. Sono state escluse dallo studio le pazienti con prolasso uterino di II e III grado, malattie croniche di base (diabete, ipertensione arteriosa, severa anemia) o patologie endometriali (polipi, iperplasia endometriale, neoplasie).

Il campione di studio è stato selezionato in base ad un volume uterino medio di $510 \pm 95 \text{ cm}^3$; abbiamo somministrato, in fase follicolare precoce, un'unica fiala intramuscolo di Triptorelina 11.25 mg in regime di *short-term*. Al termine del trattamento, dopo tre mesi circa, è stato rivalutato ecograficamente il volume uterino prima di eseguire l'intervento chirurgico. L'intervento di isterectomia per via laparoscopica è stato eseguito secondo la tecnica di Clermont-Ferrand.

Risultati

Il trattamento pre-operatorio con analoghi del GnRH ha consentito una riduzione significativa del volume uterino del 40% circa in 31 casi (77.5%) con una significatività statistica di $P < 0.05$, come confermato dall'esame ecografico pre-operatorio (Fig. 1). Per i restanti 9 casi (22.5%), risultati poco responsivi al trattamento (*poor responders*), con una riduzione inferiore al 10% delle dimensioni uterine, si è reso necessario un approccio chirurgico per via laparotomica. Nei casi responsivi (*high responders*) il volume medio dell'utero si era ridotto da $510 \pm 95 \text{ cm}^3$ a $310 \pm 58 \text{ cm}^3$ ed i valori dell'emoglobina erano aumentati di 2-3 g. Il tempo operatorio medio dell'intervento è stato di circa 130 minuti (range 110-160 minuti). Una delle complicanze insorta durante l'intervento chirurgico, è stata una lesione vescicale riparata senza conseguenze, mentre non si sono registrate lesioni ureterali, né inte-

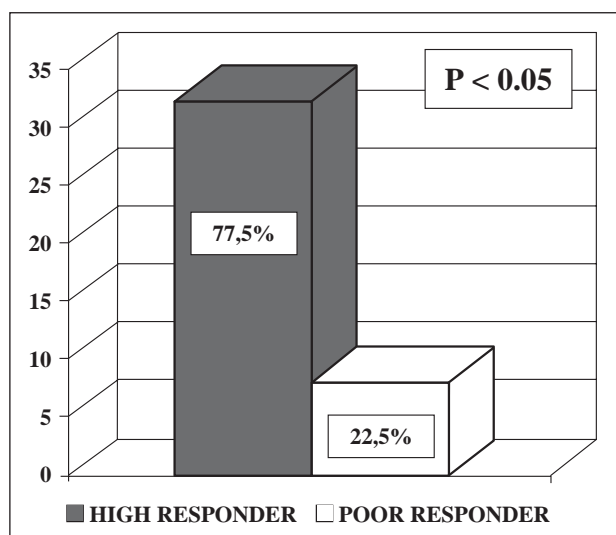


Fig. 1 - Risultati preoperatori dopo trattamento farmacologico con analoghi del GnRH.

stinali. La complicanza più grave è stata, invece, un copioso sanguinamento dal peduncolo vascolare durante la coagulazione mediante bipolare, con conseguente anemizzazione, necessità di emotrasfusione e conversione dell'intervento per via laparotomica. Solo in tre casi, il post-operatorio è stato complicato da febbre (38.5°C) che ha richiesto una terapia antibiotica. La durata media della degenza è stata di tre giorni. Ad oggi, dopo un attento *follow-up*, non si sono registrati casi di prolasso della cupola vaginale.

Conclusioni

Negli Stati Uniti ed in Italia, l'isterectomia è, dopo il taglio cesareo, l'intervento più eseguito nel sesso

Bibliografia

- BENRUBI G.I.: *History of hysterectomy*. J Fla Med Assoc. 1988;75:533-8.
- LEPINE L.A., HILLIS S.D., MARCHBANKS P.A.: *Hysterectomy surveillance - United States, 1980-1993*. MMWR CDC Servell Summ 1997;46:1-15.
- VERKAUF B.F.: *Myomectomy for fertility enhancement and preservation*. Fertil. Steril 1992;58:1-15.
- REICH H.J., DECAPRIO J., MCGLYNN E.: *Laparoscopic hysterectomy*. J Gynecol Surg 1989;5:213-216.
- STOVALL T.G., SUMMITT R.L.: *Laparoscopic Hysterectomy - is there a benefit?* N Engl J Med 1996;225:512-6.
- BUTTRAM V.C. Jr, REITER R.C.: *Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management*. Fertil Steril 1981;36:433-445.
- STEWART E.A.: *Uterine fibroids*. Lancet 2001;357:293-8.
- CHEGINI N., RONG H., DOU Q., KIPERSZTOK S., WILLIAMS R.S.: *Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of GnRH analogs on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro*. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3215-21.
- ENGLUND K., BLANCK A., GUSTAVSSON I., LUNDKVIST U., SJOBLUM P.: *Sex steroids receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment*. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:92-6.
- HIGASHIJIMA T., KATAOKA A., NISHIDA T., YAKUSHIJI M.: *Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy induces apoptosis in uterine leiomyoma*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;68:169-73.

femminile (1). Il sanguinamento uterino anomalo che spesso si accompagna alla fibromiomasi è la più frequente indicazione all'isterectomia. L'utilizzo della laparoscopia nella esecuzione della isterectomia, come di altri interventi ginecologici, ha indubbiamente favorito l'affermarsi ed il diffondersi di una mentalità chirurgica mini-invasiva in generale. La rapida diffusione della isterectomia laparoscopica, che, in alcune regioni degli USA rappresenta attualmente il 30% delle isterectomie (19), ha suscitato un nuovo acceso dibattito su quale sia il migliore approccio e la migliore tecnica per l'esecuzione dell'intervento (20,21). Rispetto alla chirurgia tradizionale, l'approccio laparoscopico, eseguito in casi selezionati, risulta più vantaggioso in termini di:

- Riduzione del rischio d'infezione;
- Riduzione del dolore postoperatorio;
- Riduzione dei tempi di degenza e dei costi;
- Migliori risultati estetici;
- Elevata *compliance*.

Gli analoghi del GnRH (GnRH-a) sono una classe di farmaci che, legandosi ai recettori ipofisari del GnRH, ne determinano una *down-regulation* cui consegue uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo reversibile (18).

Una recente review sistematica di soli studi controllati e randomizzati (15) mostra come l'impiego prechirurgico degli analoghi del GnRH sia realmente efficace nel ridurre il volume dei miomi, nel migliorare il quadro ematologico della paziente e nel limitare il sanguinamento intraoperatorio.

Dalla nostra esperienza si può evincere come il pretrattamento chirurgico con analoghi del GnRH, in accordo con l'orientamento dei più accreditati gruppi di ricerca internazionali (22), sia una valida opzione nel *management* della patologia miomatosa dell'utero, riducendo i rischi connessi ad un approccio più invasivo.

11. FRIEDMAN A.J., THOMAS P.P.: *Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal with leiomyomas?* Obstet Gynecol 1995;85:631-5.
12. BARBIERI R.L.: *Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive.* Gynecol Obstet Invest 1997;43:276-277.
13. MARSHALL L.M., SPIEGELMAN D., GOLDMAN M.B., MANSON J.E., COLDITZ G., BARBIERI R.L., STAMPER M.J., HUNTER D.J.: *A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata.* Fertil Steril 1998;70:432-9.
14. ADAMSON G.D.: *Treatment of uterine fibroids: current findings with gonadotropin releasing hormone agonists.* Am J Obstet Gynecol 1992;166:746-51.
15. LETHABY A., VOLLENHOVEN B., SOWTER M.: *Pre-operative GnRH-analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. (Cochrane Review).* In: The Cochrane Library, issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
16. MIZUTANI T., SUGIHARA A., NAKAMURO K., TERADA N.: *Suppression of cell proliferation and induction of apoptosis in uterine leiomyoma by gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide acetate).* J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1253-5.
17. FILICORI M., HALL D.A., LOUGHLIN J.S., RIVIER J., VALE W., CROWLEY W.F. JR.: *A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensibilization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue.* Am J Obstet Gynecol 1983;147:726-7.
18. MINAKUCHI K., KAWAMURA N., TSUJIMURA A.: *Remarkable and persistent shrinkage of uterine leiomyoma associated with interferon alfa treatment for hepatitis.* Lancet. 1999;353:2127-8.
19. FYLSTRA D.L., CARTER J.F.: *Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy in a university hospital: Decreasing the need for abdominal hysterectomy and increasing resident experience in vaginal surgery.* J Reprod Med 1996;41:497-503.
20. KOVAC S.R.: *Guidelines to determine the role of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy.* Am J Obstet Gynecol 1998;178:1257-1263.
21. KOVAC S.R.: *Guidelines to determine the route of hysterectomy.* Obstet Gynecol 1995;85:18-23.
22. GARRY R., FOUNTAIN J., MASON S., BROWN J.: *The evaluate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy.* BMJ 2004;328:129.