

## Recidiva di adenocarcinoma endometriale a livello sottocutaneo in prossimità della cicatrice laparotomica come unico sito di ripresa della malattia

A. BERTOLDI<sup>1</sup>, A. SALIMBENI

**RIASSUNTO:** Recidiva di adenocarcinoma endometriale a livello sottocutaneo in prossimità della cicatrice laparotomica come unico sito di ripresa della malattia.

A. BERTOLDI, A. SALIMBENI

*Il carcinoma dell'endometrio è la neoplasia ginecologica più frequente nei paesi sviluppati e rappresenta l'ottava causa di morte tra le donne.*

*Il caso clinico che abbiamo osservato durante la nostra attività professionale riguarda il caso di una donna di 73 anni, caucasica, affetta da Adenocarcinoma Endometrio (G2). La paziente è stata sottoposta, prima dell'intervento, agli esami diagnostici necessari alla stadiazione della malattia, dai quali è emerso che il tumore era limitato all'utero, non vi erano ripetizioni di malattia ne a livello linfonodale ne in altri organi. La paziente è stata sottoposta ad isterectomia totale extrafasciale, annessiectomia bilaterale, washing peritoneale, biopsia omento e biopsie sottodiaframmatiche bilaterali. L'esame istologico definitivo ha confermato che la neoplasia corrispondeva ad adenocarcinoma endometrio che si estende alla metà esterna del miometrio (Stadio IC sec. Figo). Successivamente, affidata alle cure degli Oncologi, la paziente è stata sottoposta cicli di radioterapia esterna pelvica per 5 settimane.*

*A circa un anno e mezzo di distanza dall'intervento, durante un controllo, all'esame obiettivo si palpava una massa nella parete addominale anteriore, in sede paramediana sinistra, in prossimità della cicatrice laparotomica, nel tessuto sottocutaneo. Tale neoplasia è stata asportata, dall'esame istologico è emerso che il reperto è compatibile con ripetizione neoplastica metastatica in sede sottocutanea a primitività endometriale.*

*La chirurgia è il trattamento di prima scelta per il carcinoma endometriale. In letteratura è ancora dibattuto se l'exeresi linfonodale, sia dei linfonodi pelvici che lombo-aortici, sia di per sé di beneficio clinico. Sicuramente la dissezione linfonodale è necessaria nei pazienti con linfonodi sospetti alla TC o alla RMN.*

*Certamente per quanto concerne il nostro caso e gli altri riportati in letteratura, non riteniamo che le metastasi della parete addominale possano avere correlazione con la mancata linfoadenectomia. L'eventuale correlazione a diffusione emato-linfatica o ripetizione per "inseminazione" di cellule nel corso dell'intervento non possono essere surrogate dalla limitatezza della casistica.*

**SUMMARY:** Recurrent endometrial adenocarcinoma subcutaneous level near scar laparotomy sole recovery site of disease.

A. BERTOLDI, A. SALIMBENI

*Endometrial cancer is the most common gynecologic cancer worldwide and is the eighth leading cause of death among women. The clinical case we observed during our professional activities cover the case of a woman of 73 years, Caucasian, with endometrial adenocarcinoma (G2). The patient underwent the diagnostic tests necessary for the staging of the disease, that showed that the tumor was confined to the uterus, there was no metastatic repetition. The patient underwent total extrafascial hysterectomy, bilateral annessiectomia, peritoneal washing, omental biopsy, and subdiaphragmatic bilateral biopsies. The final histological examination confirmed that the tumor corresponded to endometrial adenocarcinoma that extends to the outer half of myometrium (stage IC sec. Figo). Subsequently, recommended to the oncologists, the patient underwent external pelvic radiotherapy for 5 weeks.*

*About a year and a half after surgery, during an inspection, physical examination one feels a mass in the anterior abdominal wall, in the left paramedian, close to the laparotomy scar in the subcutaneous tissue. The lesion was excised, the histological examination showed that it was a metastatic repetition in the subcutaneous of the primitive cancer.*

*Surgery is the first choice treatment for endometrial cancer. In literature is still debated whether the lymph node excision, lymph nodes and pelvic-aortic lumbar, is in itself a clinical benefit. Surely the lymph node dissection is necessary in patients with lymph suspicious on CT or MRI.*

*Certainly with regard to our case and others reported in the literature, we believe that the metastasis of the abdominal wall may have no correlation with lymph node dissection. Any correlation to lymphatic spread of blood-repeating or "seeding" of cells during the operation can not be superseded by the narrowness of the series.*

KEY WORDS: Adenocarcinoma endometrio - Chirurgia - Linfoadenectomia - Radioterapia.  
Endometrial adenocarcinoma - Surgery - Lymphadenectomy - Radiotherapy.

Ospedale Civile "P. Colombo", di Velletri (Roma)  
<sup>1</sup> Direttore U.O.C Ostetricia e Ginecologia

## Case report

Donna di 73 anni caucasica, pluripara, obesa, ipertesa, che giunge nel novembre 2006 alla nostra osservazione riferendo metrorraggia da circa due mesi.

La paziente è in menopausa da circa 20 anni. L'anamnesi non rileva dati interessanti, nega l'utilizzo di terapie ormonali sostitutive, effettua solo terapia antiipertensiva. L'esame obiettivo ginecologico evidenzia un utero normale per morfologia e dimensioni, mobile, non dolente. Normali gli annessi, Douglas libero. L'esame obiettivo dell'addome non evidenzia segni di ascite o masse palpabili. Pap-test normale. Viene eseguita un'ecografia pelvica con sonda trans-vaginale che conferma la presenza di utero di morfologia e dimensioni normali con un ispessimento della rima endometriale di circa 10 mm. Nulla da segnalare a livello annessiale.

In relazione all'ispessimento endometriale visualizzato all'ecografia, accompagnato da episodi metrorragici, si decide di sottoporre la paziente ad isteroscopia diagnostica. Introdotta l'ottica dell'isteroscopia si evidenzia canale cervicale normale con cavità uterina rivestita da endometrio atrofico. A livello della parete postero-fundica si evidenzia area di endometrio ispessito, biancastro, sospetto per eteroplasia, sulla quale viene effettuata una biopsia che conferma la presenza di *adenocarcinoma endometriale* (G2).

In relazione a tale dato la paziente viene adeguatamente informata e sottoposta agli esami necessari alla stadiazione della malattia, prima dell'intervento chirurgico. Si effettuano, quindi, una colonscopia ed una uretrocistoscopia pre-operatorie che sono risultate normali.

Una TC addome superiore ed inferiore, con e senza mezzo di contrasto (mdc), non evidenzia alterazioni degli organi addominali con assenza di linfadenopatie lombo-aortiche, iliache e otturatorie. A carico dell'utero si evidenzia area ipodensa endometriale di 50x40 mm del fondo e corpo con spessore miometriale ridotto verosimilmente per infiltrazione. Presenza di piccola tumefazione di mm 28x26 a carico dell'ovaio sinistro. Nella norma le pareti vescicali e rettili. Liberi gli ureteri. Non apprezzabile versamento addominale libero o saccato.

Nel dicembre 2006 è stato effettuato intervento di laparoisterectomia totale extrafasciale con annessiectomia bilaterale, *washing* peritoneale, biopsia omento, biopsie sottodiaframmatiche bilaterali. Si soprassiede alla linfadenectomia pelvica a causa dell'obesità della paziente, tenendo conto dell'età, della TC addome-pelvi eseguita pre-operatoriamente e della negatività della palpazione delle stazioni linfonodali.

Esame istologico: macroscopicamente il fondo dell'utero appare interamente occupato da una neoformazione grigiastra di 4.5 cm, che si estende alla metà del miometrio; istologicamente tale neoformazione corrisponde ad adenocarcinoma dell'endometrio con aree

solide scarsamente differenziate in aree necrotiche, che si estende alla metà esterna del miometrio (pT1c, Stadio IC FIGO). Il *washing* e le biopsie eseguite non hanno evidenziato la presenza di atipie cellulari.

Affidata alle cure degli oncologi la paziente è stata sottoposta a cicli di radioterapia esterna pelvica per 5 settimane con cicli giornalieri di 180 cGy per un totale di 5000 cGy.

La paziente è stata sottoposta a follow-up con controlli semestrali comprendenti esame obiettivo generale, visita ginecologica ed ecografia addomino-pelvica. Nel giugno 2007, l'ecografia dell'addome superiore ed inferiore è risultata negativa. Non si evidenziarono significative linfadenopatie.

In un successivo controllo, effettuato nel marzo 2008, all'esame obiettivo si palpava una massa nella parete addominale anteriore, in sede paramediana sinistra, in prossimità della cicatrice laparotomica, nel tessuto sottocutaneo sopra la fascia dei muscoli retti. È stata eseguita una ecografia addominale che ha evidenziato in tale sede, nel contesto dell'adipe sottocutaneo, una formazione solida disomogeneamente ipoecogena, a margini irregolari di circa 27x31x26 mm e di non univoca interpretazione. Successivamente è stata eseguita una TC addome dalla quale è emerso, nel contesto del pannicolo adiposo, in sede paramediana sinistra, un nodulo di circa 15 mm, a contorni regolari, a densità omogenea e simile ai muscoli sia in condizioni basali che dopo somministrazione di mdc, di verosimile natura benigna. Non viene segnalato nulla di rilevante né a livello degli organi addominali né a livello dello scavo pelvico.

All'esplorazione vaginale non si rilevano recidive loco-regionali; anche la citologia della cupola vaginale è normale.

Nel novembre 2008 gli oncologi ci rinviano la paziente per eseguire l'asportazione della neoformazione che appare sopra-fasciale, di circa 5cm di diametro, di consistenza dura, totalmente inglobata nel tessuto sottocutaneo. All'esame istopatologico è emerso che tale neoformazione sottocutanea ha gli stessi caratteri istologici dell'adenocarcinoma scarsamente differenziato ed estesamente necrotico. I margini di resezione sono liberi da malattia. La cute è indenne. In considerazione dei dati clinici-anamnestici, il reperto è compatibile con ripetizione neoplastica metastatica in sede sottocutanea a primitività endometriale.

La paziente dopo l'intervento non ha eseguito nessun ciclo di chemio-radioterapia, ha effettuato nel marzo 2010 una TC total body negativa e ad oggi risulta libera da malattia.

## Discussione

La chirurgia è il trattamento di prima scelta per il

carcinoma endometriale. L'intervento standard consiste nella laparotomia, *washing* peritoneale, isterectomia totale extra-fasciale, annessiectomia bilaterale ed eventuale exeresi di linfonodi pelvici e lombo-aortici (1-4). La frequenza di metastasi linfonodali pelviche e lombo-aortiche è funzione del grado istologico (2-4% rispettivamente, per grado G1 e 17-30%, rispettivamente, per grado G2-G3), e dell'invasione miometrale (1% per l'Mo, e 16%-32%, rispettivamente per M1- M2).

In letteratura è ancora dibattuto se l'exeresi linfonodale, sia dei linfonodi pelvici che lombo-aortici, sia di per sé di beneficio clinico (5-9). Sicuramente la dissezione linfonodale è necessaria in pazienti con linfonodi sospetti alla tomografia computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica nucleare (RMN) o alla valutazione intra-operatoria, ed è raccomandata in pazienti ad alto rischio di metastasi linfonodali, quali quelle con malattia macroscopica extrauterina o con malattia apparentemente confinata al corpo dell'utero ma di grado G3 (valutato sulla biopsia pre-operatoria) o con invasione miometrale profonda (esaminata pre-operatoriamente con ecografia trans-vaginale o RMN o intra-operatoriamente con esame istologico al congelatore).

Secondo le linee guida della Società Italiana di Oncologia Ginecologica (SIOG) i fattori prognostici sui quali decidere il trattamento adiuvante in pazienti con malattia apparentemente confinata al corpo uterino comprendono, l'età, il BMI, le patologie concomitanti, il grado istologico, l'invasione miometrale e lo stadio linfonodale. La citologia peritoneale di per sé non viene considerata come un elemento per decidere un trattamento adiuvante, anche se a rigore fa stadio (FIGO IIIa). Lo stadio linfonodale se non noto viene assimilato al negativo.

La radioterapia esterna pelvica è il trattamento adiuvante più utilizzato nel carcinoma endometriale e riduce le recidive loco-regionali, senza modificare significativamente la sopravvivenza (25-28). Infatti nello studio randomizzato condotto da Aalders e coll. (25), nel quale sono state arruolate 540 pazienti affette da carcinoma endometriale al I stadio, è emerso che la percentuale di recidive vagino-pelviche era 1.9% nelle pazienti che avevano ricevuto post-operatoriamente brachiterapia vaginale e radioterapia esterna pelvica e 6.9% ( $p<0.01$ ) in quelle che avevano ricevuto brachiterapia vaginale da sola, mentre le metastasi a distanza si sono sviluppate nel 9.9% delle prime e nel 5.4% delle seconde e la sopravvivenza a 5 anni era simile nei due bracci. L'analisi dei sottogruppi ha dimostrato che soltanto le pazienti con tumori di grado G3 che infiltravano più di metà del miometrio potevano beneficiare dall'aggiunta della radioterapia esterna pelvica. In uno studio randomizzato del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) comprendente 392 pazienti a rischio intermedio, non vi era alcuna differenza nel rischio di morte tra le pazienti sottoposte a radioterapia esterna pelvica

adiuvante e quelle che non avevano ricevuto alcun ulteriore trattamento (hazard ratio [HR], 0.86; intervallo di confidenza [IC] del 90%, 0.57-1.29) (28).

Mariani e coll. nel 2006 hanno pubblicato un lavoro interessante, rivalutando il ruolo della radioterapia dopo linfadenectomia pelvica e lombo-aortica (12). Hanno revisionato retrospettivamente 122 pazienti con carcinoma endometriale avanzato con coinvolgimento linfonodale. In queste pazienti è stata eseguita una linfadenectomia pelvica e lombo-aortica rispettivamente nel 77% e nel 39% dei casi, ed è stata somministrata una radioterapia pelvica e lombo-aortica nel 78% e nel 29% delle pazienti, rispettivamente. La percentuale di recidive pelviche a 5 anni è stata del 57% nelle pazienti che non avevano ricevuto o una adeguata linfadenectomia pelvica o la radioterapia pelvica, e soltanto del 10% in quelle sottoposte sia ad una adeguata linfadenectomia pelvica sia a radioterapia pelvica. Analizzando le 41 pazienti con metastasi lombo-aortiche, gli autori hanno riscontrato che l'incidenza di recidive in questa regione a 5 anni è stata del 34% nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia lombo-aortica adeguata non seguita da radioterapia in questa area, del 69% in quelle sottoposte a radioterapia senza adeguata linfadenectomia, e dello 0% in quelle che avevano ricevuto sia una linfadenectomia adeguata sia la radioterapia.

In una *medline* effettuata sono stati identificati diversi lavori, nei quali vengono descritti casi clinici di pazienti affette da carcinoma endometriale, a diversi stadi, trattate sia chirurgicamente che con radioterapia e chemioterapia nelle quali a distanza di tempo si sono formate delle recidive sia locali, linfonodali, che in altri distretti del corpo.

Espinos et al. (11) hanno riportato un caso clinico interessante di una donna di 77 anni affetta da carcinoma endometriale IC G3 secondo FIGO, trattata con isterectomia extra-fasciale con annessiectomia bilaterale, con ricerca negativa di cellule nel liquido peritoneale ed interessamento miometrale >50%. A distanza di circa 7 mesi è comparsa recidiva metastatica sulla cicatrice addominale e concomitante linfonodo para-aortico positivo. Rispetto al nostro caso la paziente è stata trattata solo chirurgicamente senza radioterapia adiuvante.

Khalil et al. (12) hanno riportato il caso di una paziente affetta da adenocarcinoma endometriale IC G2 secondo FIGO, come il caso da noi trattato, con liquido peritoneale negativo, interessamento miometrale >50%, trattata con isterectomia extrafasciale, annessiectomia bilaterale + radioterapia. A circa 5 anni di distanza dall'intervento si è formata una recidiva sulla cicatrice laparotomica a livello ombelicale.

Un caso clinico è stato riportato da Gucer (13): si tratta di una paziente affetta da adenocarcinoma endometriale stadio IB secondo FIGO alla quale era stata

effettuata un'isterectomia extrafasciale, annessiectomia bilaterale, sampling linfonodale. Non erano state effettuate né radioterapia né chemioterapia adiuvanti e, a distanza di circa 2 anni, era stata rilevata una metastasi sia nel sottocute, in vicinanza della cicatrice laparotomia, sia sul piccolo intestino. Sottoposta a resezione delle suddette metastasi, all'esame istologico è emerso che le masse resecate avevano le stesse caratteristiche istologiche dell'adenocarcinoma dell'endometrio precedentemente trattato. Dopo l'intervento, la paziente è stata sottoposta ad un ciclo di chemioterapia con paclitaxel e carboplatino e a distanza di 2 anni la paziente risulta libera da malattia.

Sia nel nostro, sia nei casi clinici riportati in letteratura non era stata effettuata la linfadenectomia pelvica e para-aortica nel corso dell'intervento chirurgico. Ci si interroga sul ruolo della linfadenectomia nel trattamento del carcinoma endometriale, soprattutto sul suo potenziale ruolo terapeutico. Le linee guida ufficiali della *International Federation of Obstetricians and Gynecologists* non forniscono dettagli specifici sul trattamento chirurgico dei linfonodi loco regionali; la linfadenectomia pelvica, lombo-aortica, non viene indicata come procedura standard nella stadiazione e soprattutto nel trattamento del carcinoma endometriale.

Sta di fatto però che uno dei principi fondamentali della chirurgia oncologica riguarda la malattia residua, che è strettamente correlata alla prognosi. L'obiettivo fondamentale del chirurgo ginecologo-oncologo deve essere quello di un debulking radicale in modo

tale da non lasciare residui di malattia o di lasciare una malattia residua minima e di indicare la necessità di terapia adiuvante.

Non esiste comunque un trattamento standard dei linfonodi nella maggior parte dei centri di oncologia ginecologica. Nel 54% dei centri nordamericani la linfadenectomia viene eseguita di routine, mentre nel 34% viene eseguita selettivamente, nei casi con fattori di rischio come il grado, l'invasione miometriale e l'istotipo. C'è da chiedersi se la linfadenectomia vada comunque perseguita anche in pazienti obese, in età avanzata, con negatività delle indagini preoperatorie e alla palpazione intraoperatoria, sovente con fattori di rischio che sconsigliano un eccessivo prolungarsi dei tempi operatori.

## Conclusioni

Per quanto concerne il nostro caso e gli altri riportati in letteratura, non pensiamo proprio che le metastasi della parete addominale (*no port site metastasis*) possano avere una correlazione con la mancata linfadenectomia. L'eventuale correlazione a diffusione emato-linfatica o ripetizione per "inseminazione" di cellule nel corso dell'intervento non possono essere surrogate dalla limitatezza della casistica. Altra cosa da considerare è la sopravvivenza delle pazienti, libere da malattia, anche a 2-3 anni dall'asportazione della ripetizione a livello della parete addominale.

## Bibliografia

1. Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: evolution, evaluation, and responsible challenge--a personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997;66:179-89.
2. Bremond A, Bataillard A, Thomas L, et al. Standards, Options and Recommendations for the surgical management of carcinoma of the endometrium. *Bull Cancer* 2001;88:181-98.
3. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Treatment planning in endometrial cancer. *Cancer Therapy* 2003;1:373-91.
4. Santin AD, Bellone S, O'Brien TJ, Pecorelli S, Cannon MJ, Roman JJ. Current treatment options for endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:679-89.
5. Candiani GB, Belloni C, Maggi R, Colombo G, Frigoli A, Carinelli SG. Evaluation of different surgical approaches in the treatment of endometrial cancer at FIGO stage I. *Gynecol Oncol* 1990;37:6-8.
6. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. *Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling*. *Gynecol Oncol* 1995;56: 29-33.
7. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997;75: 1836-41.
8. Benedetti Panici P, Maneschi F, Cuttito G, D'Andrea G, Mancini N, Rabitti C. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:322-7.
9. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 2001;83:72-80.
10. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;101: 200-8.
11. Espinós JJ, Garcia-Patos V, Guiu XM, Delgado E. Early skin metastasis of endometrial adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Cutis* 1993;52:109-11.
12. Khalil AM, Chammas MF, Kaspar HJ, Shamseddine AI, Seoud MA. Case report: endometrial cancer implanting in the laparotomy scar. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:408-9.
13. Gucer F, Oz-Puyan F, Yilmaz O, Mulayim N, Balkanli-Kaplan P, Yuce MA. Endometrial carcinoma with laparotomy would recurrence: complete remission following surgery and chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1195-1198.