

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI  
"FEDERICO II"  
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE TRASLAZIONALI

Dottorato di Ricerca in  
"Riproduzione, Sviluppo ed Accrescimento dell'Uomo"

Coordinatore: Prof. Claudio Pignata

Tesi di Dottorato

*"Nuove Strategie Nell'Approccio Chirurgico Al Trattamento  
Dell'Endometriosi Pelvica Ed Extrapelvica "*

Tutore  
Prof. Carmine Nappi

Candidato  
Dott. Pierluigi Giampaolino

Anno Accademico 2013-2014

## INDICE

### *Introduzione:*

Endometriosi.....	Pag 4
Epidemiologia, Eziopatogenesi e Fattori di Rischio.....	Pag 7
Sintomatologia.....	Pag 15
Aspetti Terapeutici.....	Pag 17
Bibliografia.....	Pag 20

### *Capitolo 1: Le Dimensioni dell' Endometrioma Come Fattore Rilevante Nella Scelta Della Tecnica Chirurgica*

Endometriosi Ovarica.....	Pag 26
Materiali e Metodi.....	Pag 29
Risultati.....	Pag 33
Discussione e Conclusioni.....	Pag 37
Bibliografia.....	Pag 41

### *Capitolo 2: Sospensione Ovarica Al Legamento Rotondo Omolaterale Per La Prevenzione Delle Aderenze Post Operatorie, Nel Trattamento Dell' Endometrioma Ovarico*

Aderenze Ovariche Post-Operatorie.....	Pag 45
Materiali e Metodi.....	Pag 47
Risultati.....	Pag 54
Discussione e Conclusioni.....	Pag 58
Bibliografia.....	Pag 62

*Capitolo 3: La Valutazione Del Dolore Pelvico In Office Transvaginal Hydrolaparoscopy*

Transvaginal Hydrolaparoscopy ed Endometriosi.....	Pag 71
Materiali e Metodi.....	Pag 74
Risultati.....	Pag 77
Discussione e Conclusioni.....	Pag 81
Bibliografia.....	Pag 84

*Capitolo 4: Endometriosi Extrapelvica: Trattamento Laparoscopico Dell'Endometriosi Diaframmatica*

Endometriosi Extrapelvica.....	Pag 86
Endometriosi Diaframmatica.....	Pag 91
Materiali e Metodi.....	Pag 92
Risultati.....	Pag 96
Discussione e Conclusioni.....	Pag 100
Bibliografia.....	Pag 106

*Capitolo 5: Effetto Di Una Colla Sintetica Ciano Acrilica Modificata Nella Prevenzione Dell'Insorgenza Del Linfocele Pelvico Post -Chirurgico*

Endometriosi e Neoplasie Ginecologiche.....	Pag 120
Linfoadenectomia e Linfocele Pelvico.....	Pag 122
Materiali e Metodi.....	Pag 133
Risultati .....	Pag 137
Discussione e Conclusioni.....	Pag 143
Bibliografia.....	Pag 147

## Endometriosi

L'endometriosi è una patologia caratterizzata dalla presenza di tessuto simile all'endometrio al di fuori dell'utero. Recentemente tale patologia sta acquisendo sempre maggiore interesse nel campo ginecologico.

Negli ultimi anni sono state ottenute interessanti informazioni sia sull'eziologia che sulla patogenesi di questa malattia.

Recenti acquisizioni tecnologiche, specie nel campo della diagnostica per immagini, hanno permesso di osservare un aumento dell'incidenza dell'endometriosi.

Allo stesso modo, l'utilizzo della laparoscopia a fini diagnostici, specie nelle pazienti infertili e nei casi di algie pelviche, ha permesso di osservare un'incidenza della malattia endometriosica sicuramente più alta rispetto alle previsioni.

L'endometriosi consiste nella presenza di tessuto simil-endometriale al di fuori dell'utero in sedi anomale. È una patologia infiammatoria estrogeno-dipendente, che affligge principalmente le donne in età riproduttiva. L'endometrio ectopico risente, come la normale mucosa uterina, degli stimoli da parte degli ormoni ovarici, soprattutto estrogeni, ed assume quindi atteggiamenti proliferativi e funzionali (compreso lo sfaldamento ed il sanguinamento in epoca mestruale) simili a quelli che si verificano nell'endometrio normale.

È quindi una malattia quasi sempre dell'età feconda, nella quale è presente un'attività ovarica, si verifica eccezionalmente in età puberale e raramente nell'adolescenza. Tende a regredire nella post-menopausa o dopo castrazione. È più frequente nelle nullipare (1, 2, 3). Attualmente l'eziopatogenesi di tale patologia è ancora al vaglio e non esiste un riscontro

univoco riguardo a tale quesito; infatti la classificazione di tale patologia ha nel tempo subito un'evoluzione e, abbandonata l'idea semplicistica e obsoleta che si tratti di una patologia locale benigna, si va ora affermando la teoria che l'endometriosi consiste in un complesso disordine cronico sistemico (4) in grado di dare origine a ripercussioni invalidanti sulle capacità riproduttive della donna.

Alla luce di tali affermazioni, emerge come l'endometriosi abbia nel tempo acquisito una valenza nuova: recenti evidenze suggeriscono che tale patologia sia in realtà un vero e proprio disordine monoclonale di tipo neoplastico, infatti una sua recente definizione correla le modificazioni istologiche salienti di tale disordine, con una serie di aberrazioni notoriamente riscontrabili nel cancro ovarico (endometriosis-associated ovarian cancer; EAOC), specialmente nei suoi sottotipi endometrioidi ed a cellule chiare (5).

Per quanto concerne le principali forme cliniche, l'endometriosi può essere classificata in tre forme principali (6):

- Una delle più frequenti colpisce le ovaie impiantandosi in maniera più o meno superficiale e portando alla formazione di cisti ovariche definite endometriomi.
- L'endometrio ectopico si può reperire sul peritoneo pelvico andando così a costituire un quadro noto come endometriosi peritoneale.
- Se il tessuto endometrioso si localizza a livello del setto retto-vaginale o si organizza in strutture infiltranti che includono organi vitali quali vescica, ureteri e intestino, si parla di endometriosi profonda o infiltrante o Deep Infiltrating Endometriosis (DIE) (7), che altri autori definiscono invece come un'infiltrazione di ghiandole e stroma endometriali fino ad una profondità di almeno 5 mm (8). Chapron et al. in una recente pubblicazione,

denotano come la presenza di endometriomi ovarici costituisca già di per sé un criterio sufficiente per porre diagnosi di DIE (9).

L'endometriosi può inoltre insorgere in organi e tessuti al di fuori o lontani dalla pelvi (ombelico, vulva, cicatrici di interventi laparotomici, appendice, diaframma, pleura, ecc.) (10).

Epidemiologia, Eziopatogenesi e Fattori di Rischio

*Epidemiologia:*

I dati raccolti in Italia (4) mostrano che all'incirca tre milioni di donne sono affette da endometriosi, con costi annuali per il SSN di circa 54 milioni di euro.

In Europa si stima che la spesa annua per congedi lavorativi legati all'endometriosi si aggiri intorno ai 30 miliardi di euro.

La prevalenza riportata è variabile tra il 2 e il 50% in donne in età riproduttiva (11).

La prevalenza di endometriosi nelle donne asintomatiche va dal 2% al 22%.

Nelle donne con dismenorrea e dolore pelvico l'incidenza di endometriosi varia dal 40% al 60% , in donne con subfertilità dal 20% al 50% (11).

La reale prevalenza di questa patologia resta difficile da documentare per l'estrema variabilità di definizione e l'incompleta accuratezza delle metodologie diagnostiche (12) , per questo probabilmente risulta tuttora sottostimata.

Colpisce quasi esclusivamente donne in età fertile, eccezionalmente in età puberale, raramente nell'adolescenza (anche se la sua prevalenza denota un trend in aumento all'interno di questo gruppo (13) e tende a regredire nella post-menopausa.

Il picco di frequenza in rapporto all'età si colloca tra i 30 e i 40 anni.

È inoltre più frequente nelle nullipare e nelle donne che non hanno avuto gravidanze o parti prima dei 30 anni (14), come nelle parenti di primo grado di donne affette da endometriosi rispetto alla popolazione generale (15).

È una patologia benigna che provoca però importanti ripercussioni sulla qualità di vita e sullo stato psicologico della donna che ne è affetta, soprattutto per i risvolti clinici che essa comporta

(convivenza con il dolore pelvico, riduzione della capacità riproduttiva, necessità di sottoporsi a ripetuti interventi chirurgici).

Presenta inoltre un comportamento estremamente imprevedibile nella sua evoluzione e nella sua manifestazione obiettiva e soggettiva.

In alcune donne la malattia si circoscrive a pochi impianti asintomatici e non evolve, in altre progredisce in breve tempo e con manifestazioni drammatiche fino al suo spandimento totale in tutti gli organi e tessuti della pelvi ed extraplevici.

Nonostante ciò le tempistiche medie per una diagnosi di certezza sono ancora oggi di circa nove anni (16) e il risultato viene conseguito solo a seguito di una ricerca diagnostica lunga, invasiva ed economicamente dispendiosa .

### *Eziopatogenesi*

Varie sono le teorie che tentano di spiegare la patogenesi dell'endometriosi. Le più accreditate sono:

- Teoria dell'impianto per mestruazione retrograda

Due sono i presupposti fondamentali che spiegano questa teoria, proposta da Sampson (17).

Il primo postula che il sangue mestruale contenga cellule endometriali in grado, una volta giunte in cavità peritoneale, di impiantarsi e proliferare.

Il secondo consta in un'alterata contrattilità uterina che porta il flusso retrogrado dall'utero verso le tube e quindi nella pelvi.

Questa teoria potrebbe spiegare la più frequente localizzazione della malattia a livello ovarico, dei legamenti utero sacrali e del peritoneo pelvico.

- Teoria metastatica vascolare o linfatica



Alcune localizzazioni a distanza come quelle a livello polmonare o pleurico verrebbero spiegate dal trasporto metastatico di cellule endometriali attraverso il sangue arterioso, venoso o il circolo linfatico.

- Teoria della metaplasia

I tessuti normali della cavità addominale derivanti dall'epitelio celomatico embrionario, in seguito a stimoli ormonali, irritativi, tossici, infettivi, andrebbero incontro, secondo questa teoria, a differenziazione in senso endometriale. Ciò spiegherebbe le localizzazioni a livello del setto retto-vaginale.

- Teoria embrionaria

L'endometrio ectopico deriverebbe da residui cellulari dei tessuti che danno origine agli organi genitali durante lo sviluppo embrionario.

- Teoria della disseminazione chirurgica

Utilizzata per spiegare la localizzazione dell'endometriosi a livello di cicatrici laparotomiche.

- Teoria della disseminazione diretta

Il tessuto endometriale dalla cavità uterina migrerebbe attraverso la parete muscolare uterina. Questa teoria sarebbe in grado di spiegare la patogenesi dell'adenomiosi.

- Teoria della predisposizione genetica

Sono ormai numerose le segnalazioni che nelle parenti di primo grado di donne affette da endometriosi la malattia si sviluppi con maggior frequenza e talora anche in forma estesa (18).

La causa sarebbe da addebitare ad un deficit della immunità cellulare che non sarebbe in grado di rigettare le cellule endometriali impiantatesi in sedi ectopiche.

- Teoria delle alterazioni del sistema immunitario

I risultati di molte ricerche, tra le quali spiccano quelle di Massobrio et al., hanno fatto ipotizzare che l'endometriosi sia dovuta ad una alterazione del sistema immunitario.

Tale ipotesi sembra essere suffragata dal riscontro di sterilità o di aborti precoci ricorrenti in pazienti con endometriosi allo stadio I (endometriosi minima), nelle quali si formerebbero anticorpi antiendometrio, grazie al forte potere antigenico degli impianti di endometrio ectopico, in grado di interferire con le fasi di fecondazione ovocitaria e di impianto dell'embrione.

Alla luce di questi postulati l'endometriosi potrebbe essere considerata una malattia autoimmune con presenza di immunocomplessi nelle ghiandole endometriali e di auto-anticorpi circolanti.

- Teorie recenti

In un articolo di Serdar et al. si è supposto che l'endometriosi possa essere un disordine epigenetico (14). L'analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nella malattia evidenzia sostanziali distinzioni tra endometrio normale e tessuto endometrioso.

Quest'ultimo presenta infatti caratteristiche anomale, principalmente date dalla presenza di un infiltrato cellulare infiammatorio, e dalla conseguente presenza di prostaglandine, di metalloproteinasi, citochine e chemochine.

Tale riscontro anatomico-patologico è in grado di rendere ragione di alcuni processi patogenetici.

Livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie quali IL-1, IL-6 e TNF, sarebbero imputati come fattori favorenti l'adesione tra i frammenti di tessuto endometrioso e la superficie peritoneale, mentre le metalloproteinasi favorirebbero in un secondo tempo l'impianto e la formazione dei focolai .

Le cellule infiammatorie tipiche dell'endometriosi, ovvero granulociti, cellule natural killer e macrofagi, sarebbero attratte da IL-8 e altre molecole chemiotattiche.

Un feedback positivo auto-regolantesi assicurerebbe quindi l'accumulo di tali cellule dell'immunità, citochine e chemochine in punti stabiliti.

Nei tessuti endometriali normali, l'attività dell'enzima ciclossigenasi-2 (COX-2) e la conseguente produzione di Prostaglandina E2 (PGE2) è bassa.

Nell'endometrio di donne affette da endometriosi, al contrario, si è rilevata una sovra-espressione dell'attività della COX-2 e la presenza di attività locale dell'enzima aromatasi, assente invece nel precedente caso.

Nei tessuti endometriosisi ectopici i livelli di COX-2 e di aromatasi risulterebbero ancora maggiori.

Livelli aumentati di PGE2 potrebbero essere la causa del dolore pelvico cronico e di forti crampi mestruali.

La PGE2 infatti, in unione con il cAMP, porterebbe alla stimolazione del recettore nucleare SF1, presente nei tessuti endometriosisi ma non nell'endometrio normale. Questo fungerebbe da fattore di trascrizione per diversi geni steroidogenici (CYP19A1, STAR) e ne indurrebbe l'espressione, da cui risulterebbe la sintesi di livelli patologici di estradiolo nelle cellule stromali endometriosisiche.

L'estradiolo a sua volta agirebbe stimolando il recettore  $\beta$  degli estrogeni, che perpetrerebbe il circolo vizioso stimolando nuovamente la COX-2.

La sovra espressione di SF1 è primariamente controllata da un meccanismo epigenetico che permette il legame dei complessi di attivazione, a discapito di quelli inibitori, alle regioni promoters del DNA (14).

### *Fattori di Rischio*

- Età:

L'età è la sola caratteristica socio-demografica per la quale è stata osservata un'associazione positiva con la malattia. L'endometriosi pelvica è rara prima del menarca e tende a diminuire dopo la menopausa (19). La patologia, comunque, risulta essere poco frequente nelle adolescenti (20).

- Classe sociale, razza e stile di vita:

È stato osservato che l'incidenza dell'endometriosi risulta essere aumentata nelle donne di classe sociale più elevata, nelle donne asiatiche rispetto alle caucasiche, e ancora nelle donne bianche rispetto alle nere (21, 22). Questi risultati sono tuttavia influenzati da diversi bias quali la differente possibilità di usufruire di cure mediche adeguate o di ricorrere alla contraccezione, o ancora la parità e la diversa storia ginecologica (fattori mestruali).

In studi più recenti altri autori non hanno riscontrato alcuna associazione tra endometriosi e classe sociale (23).

La prevalenza dell'endometriosi, inoltre, diminuisce in rapporto ad alcuni stili di vita che includono il fumo di sigaretta e l'esercizio fisico, che sembrerebbero implicati in una diminuzione dei livelli sierici di estrogeni; un aumentato rischio sembra invece essere associato al consumo di alcool e caffeina (23,24). Sembra, infatti, che l'endometriosi sia una patologia

estrogeno-dipendente e che gli estrogeni abbiano un ruolo di primaria importanza nella crescita e nel mantenimento delle lesioni endometriosiche.

Inoltre, l'aumentata incidenza della malattia endometriosica nei paesi industrializzati ha condotto alcuni autori ad indagare sulla possibile associazione tra uno dei più dannosi componenti ambientali inquinanti, la diossina e l'endometriosi (25,26) con risultati discordanti: un solo studio, infatti, riporta che il 18% delle donne con endometriosi risultava essere positiva alla diossina rispetto al 3% di donne senza endometriosi (27).

- Fattori riproduttivi e mestruali

È stato osservato che il menarca precoce ( $< 12$  anni), i cicli mestruali brevi, la durata maggiore del ciclo ( $> 7$  giorni), l'uso di tamponi sono associati con un rischio più elevato di sviluppare endometriosi; cicli mestruali  $> 35$  giorni sembrano invece avere un effetto protettivo (28-30).

Lo sviluppo di endometriosi nei primi anni dopo il menarca è stato associato con un alto tasso di patologie ostruttive del tratto genitale che includono la stenosi cervicale, l'atresia cervicale e l'imene imperforato. Sembra inoltre che, nel gruppo di donne affette da anomalie Mulleriane, quelle con ostacolato deflusso al sangue mestruale presentino un rischio maggiore di sviluppare endometriosi rispetto alle donne non affette da tali anomalie dello sviluppo embriogenetico (23).

Riguardo alla storia ostetrica, dati clinici ed epidemiologici suggeriscono che la parità è inversamente associata al rischio di sviluppare la malattia endometriosica, indicando un effetto protettivo diretto dello stato gravidico. Tra le pluripare, si è osservato un

lineare decremento del rischio con l'aumentare del numero di figli nati vivi e del periodo di lattazione (31): ciò può essere dovuto ad una ridotta esposizione ai flussi mestruali.

- Fattori genetici

I dati clinici che sostengono l'ipotesi di una possibile base genetica dell'endometriosi sono la ricorrenza familiare dell'endometriosi, la concordanza in gemelli monozigoti, l'età di insorgenza simile in sorelle non gemelle entrambe affette, la prevalenza aumentata di 6-9 volte rispetto alla popolazione generale nelle parenti di primo grado di donne affette, una prevalenza di malattia, determinata mediante risonanza magnetica, del 15% nelle sorelle di donne con endometriosi grave (32-35). È dunque ipotizzabile che la trasmissione dell'endometriosi sia riconducibile ad un pattern poligenico/multifattoriale.

## Sintomatologia

La sintomatologia dell'endometriosi presenta quadri diversi in relazione al quadro di diffusione, agli organi interessati ed alle caratteristiche morfo-funzionali della lesione.

I principali sintomi dell'endometriosi sono: il dolore, la dismenorrea, la dispareunia e la sterilità.

Il dolore inizialmente compare solo in fase peri-mestruale, e spesso in pazienti che non avevano mai avuto mestruazioni dolorose (dismenorrea secondaria): la sintomatologia inizia qualche giorno prima del flusso e tende ad accentuarsi durante e soprattutto alla fine della mestruazione.

Con l'evolversi della malattia il dolore diviene più forte e prolungato: dura di più e, con l'ulteriore evolversi della patologia, la paziente avverte costantemente un dolore pelvico di tipo gravativo, un senso di tensione continuato e un senso di malessere permanente nel quale si inseriscono le crisi dolorose mestruali, sempre più intense.

Ciò è determinato dall'aumento dei focolai endometriosici durante il flusso mestruale che diventano più voluminosi per il sangue che si raccoglie in essi e dal formarsi di una reazione fibroadesiva che provoca aderenze fra organi pelvici ed addominali. In genere i disturbi iniziano parecchi anni dopo la pubertà e raggiungono l'acme intorno ai 30-35 anni.

La dispareunia profonda, che si riscontra nel 40% dei casi, è presente soprattutto quando concomita una retroversione uterina fissa ed un coinvolgimento del setto retto-vaginale del Douglas. La dispareunia è particolarmente accentuata nel periodo peri-mestruale.

La sterilità è presente nel 35% dei casi e potrebbe essere compromessa da:

- fattori meccanici, per una distorsione degli organi pelvici e per importanti alterazioni del rapporto anatomico tra tube ed ovaio
- uno stato di infiammazione cronica

□ alterazioni biochimiche a carico delle cellule endometriali.

Per ciò che riguarda la localizzazione, la sede più frequente è rappresentata dall'ovaio, sul quale si formano le cisti endometrioidiche vere e proprie. In questo caso il dolore diventa gravativo cronico e debilitante, con crisi dolorose mestruali sempre più intense.

Diversi studi si sono incentrati sul meccanismo patogenetico del dolore associato all'endometriosi : benché siano stati proposti vari meccanismi, disponiamo di scarse conoscenze relative al perché le donne con endometriosi abbiano esperienze dolorose.

L'eterogeneità del processo patologico suggerisce che siano coinvolti un ampio spettro di eventi patofisiologici.

Hanno osservato che la frequenza e la severità della dispareunia e la frequenza di "dismenorrea" erano inferiori in pazienti con la sola endometriosi ovarica, rispetto ad altri siti.

Inoltre la presenza di endometriosi vaginale si associa a dispareunia severa e frequente. Lo stadio della malattia indipendentemente dal sito delle lesioni, non si correla in modo consistente con la frequenza e la severità dei sintomi.

Va inoltre ricordato che esistono fattori psicologici e sociali che possono interagire con i fenomeni fisici.

Le donne con dolore pelvico cronico hanno frequentemente profili psicologici anormali, che possono comprendere una storia di depressione e/o di problematica condizione familiare.

Chiaramente il successo o il fallimento del trattamento del dolore associato all'endometriosi dipende da un approccio multidisciplinare ( 36-48).



## Aspetti Terapeutici

La scelta della terapia da praticare deve basarsi su diversi fattori:

- dimensioni, localizzazione ed estensione delle lesioni endometriosiche
- entità della sintomatologia
- età della paziente
- eventuale desiderio di gravidanza
- eventuale infertilità associata

In alcuni casi di endometriosi lieve, con scarsa sintomatologia, si può tenere una condotta di attesa, senza instaurare alcuna terapia, limitandosi ad eseguire dei regolari controlli periodici.

Il dolore, se presente, può essere attenuato con antidolorifici.

Un concetto importante da tenere presente è che, non essendo nota con certezza la causa dell'endometriosi, qualunque terapia venga praticata, non può dare la certezza di risolvere in maniera definitiva la malattia, ma può essere utile a ridurre la sintomatologia o a favorire la fertilità:

- **Terapia medica.** Lo scopo della terapia medica è di ridurre il livello di estrogeni in modo da porre un freno allo sviluppo dell'endometriosi. Negli ultimi decenni sono stati diversi studi condotti per introdurre nuovi farmaci nella pratica clinica per il trattamento del dolore pelvico associato all'endometriosi. Vi sono diversi farmaci per il trattamento del dolore pelvico associato ad endometriosi:

*Trattamenti di prima linea:* La scelta dovrebbe essere basata sulle preferenze del paziente, sugli effetti collaterali, sull'efficacia, sui costi e sulla disponibilità. Per i contraccettivi orali, dovrebbero essere considerati altri benefici come , la sicurezza a lungo termine, ed il controllo

del ciclo mestruale. I progestinici utilizzati sono medrossiprogesterone acetato, noretisterone acetato, dienogest, e lo IUD al levonorgestrel (endometriosi del setto retto-vaginale)

*Trattamenti di seconda linea:* A causa dei loro effetti collaterali, questi farmaci dovrebbero essere prescritti solo alle donne per le quali altri trattamenti si sono dimostrati inefficaci. Per gli antinfiammatori non steroidei, dovrebbero essere considerati effetti collaterali significativi, tra cui l'inibizione dell'ovulazione ed il rischio di ulcera peptica e malattie cardiovascolari. Per gli analoghi del GnRH dovrebbe essere considerata una parte significativa di effetti collaterali, come la perdita ossea e sintomi da ipoestrogenismo. Per il danazolo, gravi effetti collaterali, come trombosi ed iperandrogenismo, dovrebbero essere considerati.

Per gestrinone, dovrebbero essere considerati gravi effetti collaterali, come trombosi e iperandrogenismo.

*Trattamenti emergenti:* Per questi farmaci sono necessari ulteriori studi clinici, in particolare per valutare la loro efficacia e gli effetti collaterali a lungo termine. Per quanto riguarda gli inibitori dell'aromatasi (AIS), a causa dei gravi effetti collaterali, essi dovrebbero essere prescritti solo per le donne per le quali altri trattamenti si sono dimostrati inefficaci. Gli antagonisti del GnRH ed i modulatori selettivi del recettore del progesterone (SPRMs), sono necessari ulteriori studi clinici.

*Trattamenti sperimentali:* Attualmente non esistono studi clinici disponibili. Per i recettori per la proliferazione dei perossisomi attivati dai ligandi gamma (PPARs-), sono disponibili solo studi in vitro.

- Terapia chirurgica. Con la chirurgia si cerca di asportare le lesioni tipiche di questa malattia, come ad esempio le cisti ovariche; in seguito all'intervento si ha una regressione della patologia

con sensibile attenuazione dei sintomi.

Due sono le modalità di accesso chirurgico:

- Laparoscopia: meno invasiva, che offre molti vantaggi per la paziente come minori cicatrici sull'addome, più breve degenza ospedaliera, migliore decorso post-operatorio e più rapida ripresa lavorativa
- Laparotomia: con apertura della cavità addominale.

L'efficacia dei trattamenti elencati è differentemente valutata in letteratura.

Sulla base delle nuove conoscenze, la personalizzazione del trattamento e l'eventuale integrazione tra i diversi tipi di terapia, risulta essere oggi l'approccio migliore e con maggiori probabilità di successo nell'affrontare le problematiche dell'endometriosi (49-72).

## Bibliografia

1. Shaw RW. (1995) Endometriosis. Current understanding and Management. Blackwell, Oxford.
2. Candiani GB, Candiani M (1999) Chirurgia ginecologica conservativa. Tecniche tradizionali ed endoscopiche a confronto. Masson, Milano.
3. Venturini P, Evers JLH (1999) Endometriosis: Basic Research and Clinical Practice. The Parthenon Publ Group, London.
4. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004; 82:1501-8.
5. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14:383-91.
6. García Manero M, Olartecoechea B, Royo Manero P, Aubá M, López G. [Endometriosis]. *Rev Med Univ Navarra*. 2009; 53:4-7.
7. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004; 11:153-61.
8. Savelli L, Nanni M, Guerrini M, Villa G, Seracchioli R, Venturoli S. Accuratezza diagnostica della ecografia transvaginale nell'endometriosi profonda infiltrante posteriore. *Riv It Ost Gin*. 2007; 13:639-642.
9. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009; 92:453-7
10. Danesino V, Bolis PF (1987) Endometriosi. In: *Ginecologia e Ostetricia*. Monduzzi Ed., Bologna
11. Pritts EA, Taylor RN. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32:653-67.

12. Khawaja UB, Khawaja AA, Gowani SA, Shoukat S, Ejaz S, Ali FN, Rizvi J, Nawaz FH. Frequency of endometriosis among infertile women and association of clinical signs and symptoms with the laparoscopic staging of endometriosis. *J Pak Med Assoc.* 2009; 59:30-4.
13. Templeman C. Adolescent endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009; 36:177-85.
14. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009; 360:268-79.
15. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 137:327-31.
16. Luisi S, Lazzeri L, Ciani V, Petraglia F. Endometriosis in Italy: from cost estimates to new medical treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25:734-40.
17. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280:529-38.
18. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, Kennedy SH, Zondervan KT. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update.* 2008; 14:447-57.
19. Eskenazi B, Warner ML (1997) Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 24 (2): 235-58.
20. Sanfilippo, JS (1994). Chronic pelvic pain: medical and surgical approach. In Sanfilippo, J.S., Muram, D., Lee P., Dewhurst, J. (eds.) *Pediatric and Adolescent Gynecology* (Philadelphia: W.B. Saunders).
21. Chatman DL (1976) Endometriosis in the black woman. *Am J Obstet Gynecol.* 125 (7): 987-9.
22. Houston DE (1984) Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev.* 6: 167-91.
23. Cramer DW, Missmer SA (2002) The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 955: 11-22.
24. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC (1986) The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 255 (14): 1904-8.

25. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J (2001) The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod*; 16 (10): 2050-5.
26. Birnbaum LS, Cummings AM (2002) Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ Health Perspect*; 110 (1): 15-21.
27. Mayani A, Barel S, Soback S, Almarog M. (1997) Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod*; 12 (2):373-5.
28. Pan LY (1993) Menstrual status as risk factors of endometriosis: a case-control study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*; 28 (3): 147-9.
29. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S (1993) Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology*; 4 (2): 135-42.
30. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P (2004) Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 18 (2): 177-200.
31. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, Hunter DJ (2004) Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*; 104 (5 Pt 1): 965-74
32. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137 (3): 327-31
33. Moen MH, Magnus P. The familiar risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72 (7): 560-4.
34. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73 (1): 59-62.
35. Kennedy S. The genetics of endometriosis. *J Reprod Med* 1998; 43 (3 Suppl): 263-8
36. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389–2398. doi: 10.1056/NEJMcp1000274.
37. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;Article ID 179515:9.
38. Overton C, Park C. Endometriosis: more on the missed disease. *BMJ*. 2010;341:c3727. doi: 10.1136/bmj.c3727.

39. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod.* 1996;11(4):878–880. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019270.
40. Denny E, Mann CH. A clinical overview of endometriosis: a misunderstood disease. *Br Nurs.* 2007;16(18):1112–1116. doi: 10.12968/bjon.2007.16.18.27503.
41. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, D’Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1292–1299. doi: 10.1093/humrep/des073.
42. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Zondervan KT. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96(2):366–373. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
43. Ballweg ML, the Endometriosis Association . *The Endometriosis Sourcebook.* 1995.
44. Denny E. Women’s experience of endometriosis. *J Adv Nurs.* 2004;46(6):641–648. doi: 10.1111/j.1365-2648.2004.03055.x.
45. Turnbull H, Mukhopadhyay S, Morris E. The effect of endometriosis on quality of life in patients with a diagnosis in their younger reproductive years. [Abstract] *Int J Gynecol Obstet.* 2009;107:S631. doi: 10.1016/S0020-7292(09)62259-1.
46. Denny E. “I never know from one day to another how I will feel”: pain and uncertainty in women with endometriosis. *Qual Health Res.* 2009;19(7):985–995. doi: 10.1177/1049732309338725.
47. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2004;25(2):123–133. doi: 10.1080/01674820400002279.
48. Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. *J Clin Nurs.* 2005;14(9):1124–1132. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01231.x.
49. E.Hughes, J. Brown, J. J. Collins, C. Farquhar, D.M. Fedorkow, and P. Vandekerckhove, “Ovulation suppression for endometriosis,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, Article ID CD000155, 2007.
50. T. Strowitzki, J. Marr, C. Gerlinger, T. Faustmann, and C. Seitz, “Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial,” *Human Reproduction*, vol. 25, no. 3, pp. 633–641, 2010.

51. E. Zupi, D. Marconi, M. Sbracia et al., "Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain," *Fertility and Sterility*, vol. 82, no. 5, pp. 1303–1308, 2004.
52. C. L. Wong, C. Farquhar, H. Roberts, and M. Proctor, "Oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhoea," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2, Article ID CD002120, 2009.
53. L. Davis, S. S. Kennedy, J. Moore, and A. Prentice, "Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, Article ID CD001019, 2007.
54. N. A. Mousa, M. A. Bedaiwy, and R. F. Casper, "Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 109, no. 6, pp. 1421–1423, 2007.
55. S. Ferrero, G. Camerini, R. Seracchioli, N. Ragni, P. L. Venturini, and V. Remorgida, "Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 24, no. 12, pp. 3033–3041, 2009.
56. L. Mettler, R. N. Taylor, S. A. Missmer et al., "Challenges of endometriosis 2011 US," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 6, no. 1, pp. 10–17, 2011.
57. D. L. Olive and L. B. Schwartz, "Endometriosis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 328, no. 24, pp. 1759–1769, 1993.
58. S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron et al., "ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis," *Human Reproduction*, vol. 20, no. 10, pp. 2698–2704, 2005.
59. B. J. Stegmann, N. Sinaii, S. Liu et al., "Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women," *Fertility and Sterility*, vol. 89, no. 6, pp. 1632–1636, 2008.
60. C. B. Wykes, T. J. Clark, and K. S. Khan, "Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review," *BJOG*, vol. 111, no. 11, pp. 1204–1212, 2004.
61. B. Christensen, H. M. Freie, and A. E. Schindler, "Endometriosis— diagnosis and therapy. Results of a current survey of 6,700 gynecologists," *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 55, no. 12, pp. 674–679, 1995.
62. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, "Treatment of pelvic pain associated with endometriosis," vol. 90, no. 5, supplement, pp. S260–S269, 2008.



63. O. Buchweitz, T. Poel, K. Diedrich, and E. Malik, "The diagnostic dilemma of minimal and mild endometriosis under routine conditions," *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, vol. 10, no. 1, pp. 85–89, 2003.
64. L. Mettler, T. Schollmeyer, and I. Alkatout, "Adhesions during and after surgical procedures, their prevention and impact on women's health," *Women's Health*, vol. 8, no. 5, pp. 495–498, 2012.
65. I. Alkatout, T. Schollmeyer, M. Doniec, J. Egberts, and W. Jonat, "Endometriose: medikamentöse und operative Therapieoptionen," *Gynäkologie + Geburtshilfe*, vol. 18, no. 1, pp. 38–45, 2013.
66. J. Abbott, J. Hawe, D. Hunter, M. Holmes, P. Finn, and R. Garry, "Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial," *Fertility and Sterility*, vol. 82, no. 4, pp. 878–884, 2004.
67. M. Healey, W. C. Ang, and C. Cheng, "Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation," *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 7, pp. 2536–2540, 2010.
68. T. Z. Jacobson, D. H. Barlow, R. Garry, and P. Koninckx, "Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD001300, 2001.
69. P. G. Crosignani, P. Vercellini, F. Biffignandi, W. Costantini, I. Cortesi, and E. Imperato, "Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis," *Fertility and Sterility*, vol. 66, no. 5, pp. 706–711, 1996.
70. E. Taylor and C. Williams, "Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation," *Fertility and Sterility*, vol. 93, no. 1, pp. 57–61, 2010.
71. P. P. Yeung Jr., J. Shwayder, and R. P. Pasic, "Laparoscopic management of endometriosis: comprehensive review of best evidence," *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, vol. 16, no. 3, pp. 269–281, 2009.
72. S. Engemise, C. Gordon, and J. C. Konje, "Endometriosis," *The British Medical Journal*, vol. 340, no. 7761, Article ID c2168, pp. 1414–1415, 2010.

## Capitolo 1

### Le Dimensioni dell' Endometrioma Come Fattore Rilevante Nella Scelta Della Tecnica Chirurgica

#### Endometriosi ovarica

Una delle localizzazioni endometriotiche più comuni è a livello delle ovaie, nel cui contesto si possono formare cisti endometriotiche o endometriomi. Circa il 35 % delle cisti ovariche benigne sono rappresentate da endometriomi ovarici

(1), e questi interessano circa il 17-44% di tutte le pazienti con endometriosi. La condotta di attesa non è una opzione valida nelle pazienti con endometrioma ovarico associato ad algie pelviche severe (2).

Attualmente la laparoscopia operativa rappresenta il gold standard per il trattamento degli endometriomi ovarici > 4 cm (3).

In ogni caso, il dibattito è ancora aperto sul tipo di chirurgia da effettuare: escissione o coagulazione della capsula cistica (4,5).

La procedura chirurgica attualmente più utilizzata per il trattamento dell' endometriosi ovarica consiste nell' apertura ed aspirazione della cisti, seguita dalla cistectomia (tecnica di stripping), o dalla coagulazione della parete cistica (tecnica ablativa) (6). Diversi autori asseriscono che la cistectomia fornisce un risultato più favorevole rispetto all' ablazione, con tassi più bassi di recidiva e tassi più alti di gravidanze spontanee nelle donne infertili (6,7). Tuttavia, la sicurezza di queste tecniche è stata più volte discussa in termini di potenziale rischio di danno alla riserva

ovarica, definita come la riduzione del numero e la qualità dei follicoli ovarici (8,9). Infatti, se da un lato la cistectomia può danneggiare la riserva ovarica per la rimozione accidentale di parenchima ovarico che circonda la cisti; d'altra parte, l'energia impiegata per l'ablazione può comportare un danno termico alla corteccia ovarica sottostante (6, 10-12); inoltre diversi studi hanno anche evidenziato che la sola coagulazione della capsula cistica può causare un trattamento incompleto con un alto rischio di recidiva di malattia .

L'attenzione alla riserva ovarica è un aspetto importante nel trattamento delle pazienti infertili in cui già la presenza di un endometrioma è di per sé responsabile di una ridotta riserva ovarica (11, 13). Il trattamento chirurgico in questi pazienti, quindi, dovrebbe essere pianificato considerando i benefici sia in termini di risoluzione dei sintomi e di riduzione del rischio di recidiva, sia in termini di potenziali danni alla riserva ovarica. Il ruolo delle dimensioni dell'endometrioma ed il tipo di tecnica chirurgica impiegata circa il potenziale danno ovarico post-chirurgico non è ancora del tutto chiarito.

Anche se in letteratura vi sono numerosi studi contrastanti circa l'impatto della chirurgia “di escissione” sulla riserva ovarica (14); al contrario nessuno studio valuta l'impatto della procedura “di ablazione” sul danno ovarico (15). Vi sono inoltre opinioni discordanti circa il ruolo della dimensione endometrioma sul danno ovarico post-chirurgico . Mentre alcuni studi non hanno documentato alcuna relazione significativa tra le dimensioni dell'endometrioma e la diminuzione della riserva ovarica, altri studi riportano una correlazione tra danno ovarico e dimensione della cisti (16-20).

Diverse tecniche sono state proposte per valutare la riserva ovarica.

Negli ultimi anni l'Ormone Anti Mulleriano (AMH) ha acquisito grande importanza

ed è considerato l'indicatore più affidabile e più facilmente misurabile del pool dei follicoli ovarici primordiali.

L'AMH è una glicoproteina dimerica che nelle donne viene prodotta dalle cellule della granulosa, dai follicoli preantrali e antrali, dalla nascita alla menopausa, e si identifica come un ormone tipico dell'età riproduttiva. I suoi livelli gradualmente diminuiscono con la diminuzione del pool dei follicoli primordiali.

L'AMH è espresso nei follicoli che hanno subito il reclutamento dal pool di quelli primordiali, giocando un ruolo nella differenziazione e selezione del follicolo dominante (21-23). L'uso di AMH come marker di riserva ovarica offre diversi vantaggi rispetto ad altri test endocrinologici come l'FSH o l'inibina -B; infatti è stabile durante le fasi del ciclo mestruale, rendendone possibile eseguire la sua misura in qualsiasi momento del ciclo (25); è molto sensibile alle variazioni della riserva ovarica e si è dimostrato avere una buona correlazione con la Conta dei Follicoli Antrali (AFC).

Sulla base di queste considerazioni è stato progettato uno studio prospettico randomizzato per valutare e confrontare la riserva ovarica dopo l'utilizzo delle due tecniche chirurgiche in due gruppi di pazienti con dimensioni diverse di endometrioma ovarico, avendo come marker di riserva ovarica i livelli sierici di AMH.

Lo scopo dello studio è stato quello di trovare prove sufficienti su quale sia l'approccio chirurgico migliore da adoperare al fine di recare minor danno al tessuto ovarico sano.

## Materiali e Metodi

Lo studio randomizzato è stato eseguito nel Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Università di Napoli, "Federico II". Da gennaio 2010 a marzo 2012, sono state reclutate tra donne in età riproduttiva (22-38 anni), 76 pazienti con un singolo endometrioma ovarico unilaterale, diagnosticato tramite ecografia trans vaginale. I criteri di esclusione erano: menopausa precoce, precedente chirurgia ovarica, malattie autoimmuni, l'uso negli ultimi 6 mesi di farmaci che agiscono sulla funzione ovarica (analoghi del GnRH, danazolo, estroprogestinici etc.), malattie endocrine e gravidanza. Le pazienti che rientravano nei criteri dello studio e hanno accettato di partecipare, hanno firmato un consenso informato e dopo essere messe al corrente delle due diverse tipologie di trattamento chirurgico sono state arruolate nello studio. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'università .

Settantasei pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione, ma sette si di esse hanno rifiutato di sottoporsi al processo di randomizzazione e sono state quindi escluse dallo studio. Le restanti cinquantanove sono state randomizzate in due gruppi in rapporto 1: 1 in funzione del diametro dell'endometrioma: gruppo A  $< 5$  cm (piccolo dell'endometrioma) e gruppo B  $\geq 5$  cm (grande endometrioma). Il diametro dell'endometrioma è stato calcolato come media dei tre assi perpendicolari della cisti ottenuto tramite ecografia trans vaginale. Tutti gli esami ecografici sono stati eseguiti dallo stesso sperimentatore utilizzando un ecografo Voluson 730 (GE Healthcare) dotato di sonda vaginale 7,5 MHz. Ai fini dello studio ciascun gruppo è stato randomizzato al trattamento di coagulazione o di escissione in una proporzione di 1: 1 immediatamente prima della procedura chirurgica. La sequenza di assegnazione è stata nascosta

dai ricercatori che arruolavano ed assegnavano i partecipanti agli interventi in una busta chiusa opaca. Le buste sono state aperte la mattina dell'intervento dal chirurgo che doveva eseguire la procedura. Le pazienti sono state così allocate fino alla fine dello studio. In tutte le pazienti è stato misurato, da un campione di sangue prelevato immediatamente prima dell'intervento chirurgico, il valore dell'AMH. Tale dosaggio è stato ripetuto dopo 3 mesi al follow-up.

Tutti i campioni di siero sono stati conservati a  $-80^{\circ}\text{C}$  fino all'analisi. Le misurazioni sono state effettuate in duplice atto ed è stata ottenuta la media dei risultati.

Tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite in video laparoscopia in anestesia generale, con tre trocar di 5 mm per gli strumenti operativi nel basso addome ed un'ottica da 10 mm nell'accesso intra-ombelicale (Karl Storz, Tuttlingen, Germania). Prima di iniziare la chirurgia ovarica, quando necessario, le ovaie interessate sono state completamente liberate delle aderenze circostanti. Se le cisti ovariche rimanevano integre nonostante la manipolazione, sono state perforate per drenare e aspirare il contenuto della cisti.

Nel gruppo di pazienti sottoposte a tecnica di stripping, dopo l'identificazione di un piano di clivaggio tra la parete cistica e la corteccia ovarica, veniva effettuata la rimozione della parete cistica dal restante parenchima ovarico tramite trazioni esercitate in direzioni opposte con l'uso di 2 o 3 pinze da presa atraumatiche. Quando necessario, dopo la rimozione della cisti, veniva effettuata una coagulazione selettiva per controllare l'emorragia con una pinza bipolare (Karl Storz Gm BH, Tuttlingen, Germania). La diagnosi istologica è stata eseguita su tutti i campioni asportati. Nel gruppo delle pazienti sottoposte a coagulazione è stata eseguita prima una fenestrazione, e veniva prelevato un campione con una biopsia per l'esame istologico, per confermare la diagnosi di endometriosi. Poi, la parete interna della cisti veniva coagulata con

tecnica touch utilizzando una pinza bipolare con corrente a 30 W (Karl Storz Gm BH, Tuttlingen, Germania). I bordi ovarici sono stati chiusi da una sutura intracorporea. Tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite dallo stesso team di chirurghi specializzati con una vasta esperienza nel trattamento dell'endometriosi. Tutti i chirurghi erano consapevoli della necessità di evitare di danneggiare la parte sana delle ovaie.

I livelli di AMH sierico sono stati analizzati in duplicato utilizzando un kit commerciale ELISA (sistemi diagnostici Laboratories, USA) secondo il protocollo del produttore. Il livello più basso rilevabile di AMH del 95% di probabilità era 0,006 ng / mL. Il range di normalità di laboratorio dei livelli di AMH sierico nelle donne in età riproduttiva era 0,75-6,8 ng / mL. I coefficienti di variazione intra- interdosaggio erano rispettivamente meno 4,6% e l'8%. La variazione percentuale tra i valori pre e postoperatorie di AMH nel siero è stato calcolato come segue:  $(\text{pre operatoria valore AMH} - \text{Post operatorio valore AMH}) / \text{preoperatoria AMH valore} \times 100$ .

L'end-point primario era la differenza del livello sierico di AMH prima e dopo la procedura. Considerando che i risultati preliminari indicano un margine di superiorità del 15%, abbiamo calcolato che un totale di 44 pazienti (22 per gruppo) sarebbe stato sufficiente per avere una potenza del 70% dello studio. Questi calcoli sono stati effettuati prendendo in considerazione un errore alfa 0,05. Ipotizzando un tasso di abbandono dopo la procedura del 5%, abbiamo reclutato 59 pazienti. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versione 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Per tutte le analisi, abbiamo utilizzato le prove a due facciate, con valori di  $p < 0,05$  denotano significatività statistica.

La distribuzione dei dati è stata valutata con il test di Shapiro-Wilk. Le variabili continue sono riportate come media  $\pm$  deviazione standard, mentre le variabili categoriali sono riportati come numero di ricorrenze e percentuali. T-test Chi-quadro e spaiato sono stati applicati per valutare l'omogeneità dei due gruppi prima dell'intervento.

Il t-test accoppiato è stato usato per valutare l'impatto delle due procedure chirurgiche sulla variazione assoluta nei livelli AMH. L'analisi della covarianza è stata applicata per verificare se l'intervento, le dimensioni dell' endometrioma e la loro interazione hanno avuto un impatto sulla variazione relativa dei livelli di AMH. In questa analisi, l'età dei soggetti è stato utilizzato come covariante.



## Risultati

Tutti le 59 pazienti hanno ricevuto il trattamento assegnato. Tre pazienti del gruppo A e otto nel gruppo B non si sono sottoposte al follow-up a 3 mesi. 48 pazienti rientravano nei criteri di ammissibilità e hanno accettato di partecipare allo studio: 26 presentavano un endometrioma con un diametro medio <5 cm (gruppo A) e 22 un endometrioma con un diametro medio  $\geq 5$  cm (gruppo B). L'età media nella popolazione generale dello studio è stata di  $31,7 \pm 3,3$  anni e non vi era con alcuna differenza tra il gruppo dell'ablazione ed il gruppo di escissione ( $32,1 \pm 3,2 \pm 3,5$  vs.  $31,3$  p = 0.393) (Tabella 1). Le caratteristiche cliniche e demografiche di ciascun gruppo sono risultate non statisticamente differente (Tabella 1). Il diametro medio dell' endometrioma era rispettivamente 4,10 centimetri per il gruppo A (range 3,50-4,98) e 7,43 centimetri (range 5,66-9,67) nel gruppo B.

La tabella 2 riporta i livelli pre e post-chirurgici di AMH stratificati in base al diametro degli endometriomi (< 5 centimetri e  $\geq 5$ cm) ed il tipo di intervento chirurgico. Come risultato del processo di randomizzazione, i livelli di AMH pre chirurgici erano simili tra i gruppi; quando si confrontano i livelli di AMH prima e dopo le due tecniche chirurgiche, è stata osservata una riduzione significativa dopo ablazione o escissione in entrambe le classi delle dimensioni degli endometriomi. Una significativa interazione è stata osservata tra l'intervento e la dimensione dell' endometrioma (ANCOVA p per l'interazione = 0,039). In particolare, mentre per i piccoli endometriomi non vi era una differenza significativa tra i due interventi ( $17,6 \pm 4,7\%$  vs  $18,2 \pm 10,6\%$ ), in caso di endometriomi con diametro  $\geq 5$ cm, il gruppo sottoposto ad escissione mostrava una riduzione significativamente maggiore nel declino percentuale dei livelli di AMH rispetto al ablazione ( $-24,1\% \pm 9,3\%$  vs  $-14,8\% \pm 6,7\%$ , p = 0,011) (Figura 1).

Tabella 1 Caratteristiche cliniche delle pazienti valutate.

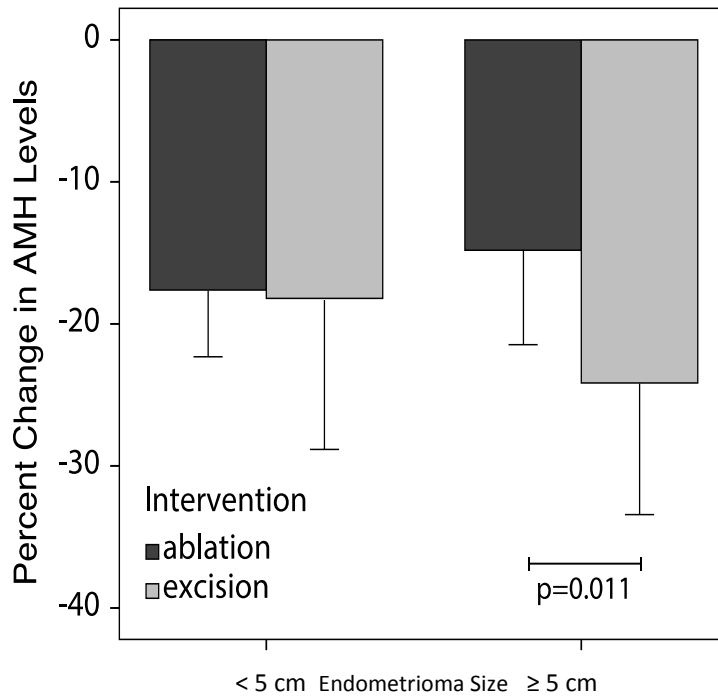
I valori sono espressi come media  $\pm$  SD, se non diversamente indicato

	Gruppo A (n= 26)	Gruppo B (n = 22)	p
Eta' (anni)	32.1 $\pm$ 3.2	31.3 $\pm$ 3.5	0.393
Peso (kg)	77.7 $\pm$ 11.1	72.2 $\pm$ 12.4	0.06
Altezza (cm)	165 $\pm$ 5.5	167 $\pm$ 3.9	0.06
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 $\pm$ 2.5	28.6 $\pm$ 2.1	0.7

Tabella 2 Media  $\pm$  std dev. della variazione percentuale dei livelli di AMH per i gruppi di ablazione ed escissione, stratificati in base al diametro dell' endometrioma.

Livelli Prechirurgici e Postchirurgici di AMH (media $\pm$ std. dev.)				
Diametro Endometrioma	Tecnica Chirurgica	AMH Prechirurgico	AMH Postchirurgico	P value
< 5 cm	Ablazione (n=13)	5.84 $\pm$ 1.16	4.83 $\pm$ 1.10	<0.001
	Escissione (n=13)	6.06 $\pm$ 1.18	5.00 $\pm$ 1.29	<0.001
$\geq$ 5 cm	Ablazione (n=11)	6.10 $\pm$ 1.27	5.18 $\pm$ 1.08	<0.001
	Escissione (n=11)	6.35 $\pm$ 1.06	4.82 $\pm$ 0.98	<0.001

Figura 1. Media  $\pm$  std dev. della variazione percentuale dei livelli di AMH per i gruppi di ablazione ed escissione, stratificati in base al diametro dell' Endometrioma.



## Discussione e Conclusioni

Questo è il primo studio che confronta l'effetto di due diversi approcci laparoscopici sulla riserva ovarica post-chirurgica e l'interazione tra la tecnica chirurgica impiegata e le dimensioni dell'endometrioma. I dati attualmente disponibili in letteratura presentano risultati contrastanti circa i livelli sierici post-chirurgici di AMH e si concentrano solo sulla procedura di escissione (14,15). Ercan e Litta (16, 25), non hanno riscontrato alcuna modifica significativa dei livelli di AMH dopo cistectomia ovarica e suggeriscono che una tecnica chirurgica appropriata è importante nel preservare la normale funzione ovarica. D'altra parte, un diverso numero di pubblicazioni riportano una rilevante diminuzione dei livelli di AMH dopo cistectomia ovarica (26, 27) anche quando effettuata da un esperto laparoscopista (28). Diversi studi specificamente progettati per chiarire se il danno ovarico da escissione laparoscopica dell'endometrioma è correlato alle dimensioni dell'endometrioma, riportano risultati discordanti. In diversi studi il diametro della cisti non era correlato alla diminuzione dell'AMH (13,17,19,29). Tang Yan, (30) al contrario, avendo come marker di riserva ovarica l'AFC, segnala che l'entità del danno ovarico è più grave quando è asportato un endometrioma di dimensioni > 4 cm.

I nostri risultati confermano alcuni aspetti degli studi precedentemente menzionati e aggiungono nuovi ed interessanti risultati che supportano le seguenti osservazioni (Tabella 2):

- ✓ il trattamento laparoscopico dell'endometrioma influisce negativamente sulla funzione ovarica qualunque sia la tecnica chirurgica impiegata anche quando eseguita da laparoscopisti esperti ;

- ✓ l'effetto dell'aumento crescente delle dimensioni dell'endometrioma, sul danno alla riserva ovarica, si evidenzia solo nel caso di trattamento escissionale; mentre in caso di ablazione la diminuzione del livello sierico di AMH è indipendente dalla dimensione della cisti;
- ✓ nel trattamento chirurgico di piccoli endometriomi (<5 cm) la diminuzione dei livelli di AMH è moderato e sostanzialmente simile con le due tecniche;
- ✓ nel trattamento chirurgico di endometriomi di grandi dimensioni, la diminuzione dei livelli di AMH è più consistente e più grave dopo cistectomia che dopo l'ablazione;

Potremmo asserire che, mentre i meccanismi patogenetici sul danno alla riserva ovarica sono ancora da chiarire, i nostri risultati sembrano indicare che essi possono differire a seconda delle dimensioni dell' endometrioma.

Nel caso della cistectomia su endometriomi di piccole dimensioni, la scoperta di un chiaro piano di clivaggio vicino alla parete cistica, permette un minimo danno al tessuto ovarico circostante (11, 31). Viceversa, quando si rimuove un endometrioma di grandi dimensioni, la tecnica chirurgica può provocare inavvertitamente la rimozione di tessuto ovarico sano insieme alla parete cistica. Infatti, è stato riportato che l'escissione di un endometrioma, anche se eseguito con una tecnica chirurgica accurata, porta alla rimozione di una notevole quantità di tessuto ovarico con uno spessore che aumenta proporzionalmente con il diametro della cisti (32). L'entità del danno ovarico, nel trattamento di grandi endometriomi può essere ulteriormente amplificato da una vasta coagulazione in caso di un sanguinamento dei vasi ilari, con conseguente alterazione ovarica vascolare (33).

Durante l'ablazione, nel trattamento di piccoli e grandi endometriomi, la profondità della necrosi, generata dall'ablazione dello strato interno della cisti, difficilmente supera lo spessore della membrana fibrosa che circonda il tessuto endometriale (33) e dai dati ottenuti con il presente studio si è riscontrato che il danno ovarico è indipendente dalla dimensione della cisti.

Questi dati potrebbero avere importanti implicazioni cliniche per la gestione dell'endometrioma. Nel trattamento di piccoli endometriomi il chirurgo può decidere la propria strategia. Infatti, dopo la cistectomia il danno ovarico è legato all'asportazione involontaria di tessuto ovarico, che con tecnica appropriata può essere limitato ed eguagliato, a quello ottenuto con la diffusione termica, che avviene nella tecnica coagulativa. Questo non è il caso per il trattamento di grandi endometriomi dove al fine di salvaguardare la riserva ovarica è indispensabile evitare l'asportazione chirurgica e preferire la tecnica ablativa o la cistectomia eseguita secondariamente dopo la riduzione delle dimensioni dell'endometrioma tramite terapia medica o chirurgica.

Attualmente questo studio, che riabilita considerevolmente la tecnica ablativa, è un forte argomento contro altri studi che, non analizzando la riserva ovarica, precipitosamente concludono che l'escissione è la scelta migliore rispetto ablazione. Inoltre fornisce un supporto sperimentale alla innovativa procedura chirurgica descritta da Donnez che unisce le due tecniche, consapevole dell'efficacia della cistectomia e gli effetti meno dannosi delle tecniche di ablazione sulla riserva ovarica (34).

In conclusione, l'approccio chirurgico più adatto per il trattamento dell'endometrioma è ancora oggetto di discussione (35). Tuttavia, a nostro avviso, è il momento di valutare le opzioni

chirurgiche in termini di riduzione di danno per l'ovaio in particolare nel trattamento di pazienti infertili con una riserva ovarica già ridotta.

Questo studio fornisce una prova preliminare al fine di poter decidere quale sia il miglior trattamento chirurgico da adottare per ridurre al minimo il danno ovarico.



## Bibliografia

1. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi (1994) Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian Hum Reprod 9 (6):1158–62
2. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ (2010) Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Cochrane Database Systematic Review 10 (11):CD008571
3. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 29 (3): 400-412.
4. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R (2008) Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Systematic Review. 16 (2):CD004992
5. Patrelli TS, Berretta R, Gizzo S, Pezzuto A, Franchi L, Lukanovic A, Nardelli Bacchi Modena A (2011) CA 125 serum values in surgically treated endometriosis patients and its relationships with anatomic sites of endometriosis and pregnancy rate. Fertil Steril 95:393-396.
6. Hart R., Hickey M., Maouris P., Buckett W. and Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma: a Cochrane Review. Hum Reprod. 2005 Nov;20(11):3000-7. Review.
7. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD004992.
8. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. Hum Reprod. 2011 Nov;26(11):3000-7.
9. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. Am J Obstet Gynecol. 2006 Aug;195(2):421-5
10. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? Am J Obstet Gynecol 2003; 188:606-610

11. Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue sparing procedure? *Fertil Steril* 2002; 77:609-614
12. Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Human Reprod* 2002; 17:432-435
13. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2140-5
14. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1531-8
15. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3146-54
16. Ercan CM, Sakinci M, Duru NK, Alanbay I, Karasahin KE, Baser I. Antimüllerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Jun;26(6):468-72.
17. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, Bayasula B, Nakamura T, Manabe S, Kikkawa F. The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod*. 2011 Apr; 26(4):904-10.
18. Kitajima M, Khan KN, Hiraki K, Inoue T, Fujishita A, Masuzaki H. Changes in serum anti-Müllerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarian tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2589-91
19. Celik HG, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, Koyuncuoglu M. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1472-8
20. Var T, Batioglu S, Tonguc E, Kahyaoglu I. The effect of laparoscopic ovarian cystectomy versus coagulation in bilateral endometriomas on ovarian reserve as determined by antral follicle count and ovarian volume: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2247-50.

21. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):468-71.
22. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod*. 2007 Mar;22(3):778-85
23. Seifer DB, MacLaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):539-46
24. Streuli I, Fraisse T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):226-30
25. Litta P, D'Agostino G, Conte L, Saccardi C, Cela V, Angioni S, Plebani M. Anti-Müllerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma. *Gynecol Endocrinol*. 2013 May;29(5):452-4
26. Hwu YM, Wu FS, Li SH, Sun FJ, Lin MH, Lee RK. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Jun 9;9:80.
27. Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):427-34
28. Biacchiardi CP, Delle Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL, Gennarelli G, Revelli A. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online*. 2011 Dec;23(6):740-6
29. Ercan CM, Duru NK, Karasahin KE, Coksuer H, Dede M, Baser I. Ultrasonographic evaluation and anti-mullerian hormone levels after laparoscopic stripping of unilateral endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Oct;158(2):280-4.
30. Tang Y, Chen SL, Chen X, He YX, Ye DS, Guo W, Zheng HY, Yang XH. Ovarian damage after laparoscopic endometrioma excision might be related to the size of cyst. *Fertil Steril*. 2013 Aug;100(2):464-9
31. 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 Nov;18(11):2450-3.

32. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, Sabourin JC. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod.* 2010 Jun;25(6):1428-32.
33. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril.* 2001 Oct;76(4):662-5.
34. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril.* 2010 Jun;94(1):28-32
35. Donnez, Jacques; Squifflet, Jean; Donnez, Olivier Minimally invasive gynecologic procedures. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2011 Aug; 23( 4) : 289–295

## Capitolo 2

### Sospensione Ovarica Al Legamento Rotondo Omolaterale Per La Prevenzione Delle Aderenze Post Operatorie, Nel Trattamento Dell' Endometrioma Ovarico

#### Aderenze Ovariche Post-Operatorie

Il tasso di formazione di aderenze dopo chirurgia laparoscopica per endometriosi è stato riportato in più dell'80% dei casi (1-4). Il sito più comune della formazione di aderenze postoperatorie è tra l'ovaio e la parete pelvica, a livello della fossetta ovarica (5). Nonostante i progressi nelle tecniche chirurgiche e l'uso di dispositivi antiaderenziali (6), l'incidenza di complicanze correlate alla formazione di aderenze post-operatorie non sembra essersi ridotta significativamente (7).

Le aderenze possono essere definite come fasce di tessuto fibroso cicatriziale anormale che uniscono superfici di tessuti in sedi anomale. Si formano in seguito ad insulti che ledono il peritoneo e causano flogosi. Fra gli eventi noti che danno inizio al processo di formazione delle aderenze si annoverano: infezioni (appendicite, diverticolite, malattia infiammatoria pelvica, enterite regionale, colite ulcerosa, tubercolosi); irritazione chimica (fuoriuscita del contenuto di cisti dermoidi); endometriosi; interventi chirurgici (infezioni intraperitoneali, esposizione del contenuto intestinale, ischemia peritoneale, irritazione da corpi estranei) (8,9). In rari casi le aderenze possono essere congenite (8).

Il processo di formazione delle aderenze inizia durante l'atto chirurgico; l'eventuale sviluppo dell'aderenza si determina entro i primi 5 giorni dall'evento lesivo. Nella zona lesionata

si forma una matrice di gel di fibrina ed i macrofagi reclutano nuove cellule mesoteliali sulla superficie danneggiata la quale raggiunge la ricostruzione del lining mesoteliale entro 5-7 giorni (10).

La formazione dell'aderenza avrà luogo se le superfici danneggiate rimarranno in contatto (2,9).

Per tale motivo abbiamo modificato la tecnica combinata (cistectomia + coagulazione selettiva) di Donnez che non prevede la sutura del parenchima ovarico dopo rimozione dell'endometrioma. La tecnica, infatti, prevede lo stripping della capsula cistica per circa l'80% della sua superficie, la coagulazione selettiva a livello dell'ilo ovarico del restante 10-20% della capsula e la successiva sutura del parenchima ovarico per ridurre il rischio di aderenze postoperatorie.

La sutura del parenchima ovarico viene effettuata utilizzando una sutura in singolo strato di Vicryl Rapid 2.0. Si tratta di una sutura sintetica riassorbibile intrecciata, con una rapida perdita della sua resistenza tensile: il punto infatti cede tra la 7<sup>a</sup> e la 10<sup>a</sup> giornata dall'impianto.

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia della sospensione ovarica al legamento rotondo omolaterale con una sutura riassorbibile, dopo asportazione laparoscopica di endometrioma ovarico, in termini di aderenze postoperatorie tra l'ovaio e la fossetta ovarica omolaterale. Tale valutazione è stata effettuata mediante fertiloscopia (idrolaparoscopia transvaginale o THL) a 60-90 giorni dopo l'intervento.

## Materiali e Metodi

Sono state valutate 185 pazienti affette da endometriosi. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: età compresa tra i 18 ed i 40 anni; storia di infertilità > 2 anni; presenza all'ecografia preoperatoria di un singolo endometrioma ovarico con un diametro compreso tra i 4 ed i 7 cm (11).

Le pazienti con endometriomi ovarici di dimensioni inferiori sono state escluse dallo studio poiché il trattamento di cisti ovariche endometrioidiche di 1-3 cm è raccomandato solo nel caso in cui la malattia sia associata a dismenorrea, dispareunia ed algie pelviche croniche (12). Quando si identificano focolai endometrioidici in corso di laparoscopia, è raccomandata la loro l'eradicazione al fine di ridurre il dolore pelvico associato alla patologia (13). In questi casi la tecnica da noi descritta prevede il drenaggio e la coagulazione della capsula cistica a causa della possibile difficoltà che si può riscontrare nel rimuovere cisti troppo piccole per l'assenza di un chiaro piano di clivaggio.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: masse occupanti il cavo del Douglas; precedente chirurgia per endometriosi o interventi concomitanti programmati durante la procedura laparoscopica; gravidanza in corso, inclusa la gravidanza ectopica; uso concomitante di corticosteroidi sistemici, agenti antineoplastici e/o radioterapia; infezioni pelviche e/o addominali attive.

Tutte le pazienti hanno acconsentito a partecipare allo studio dopo aver firmato un consenso informato.

Ottantatré pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione; di queste ventuno hanno rifiutato di partecipare allo studio. Pertanto abbiamo suddiviso sessantadue pazienti in due gruppi

(gruppo A, n=31; gruppo B, n=31). Le pazienti del gruppo A sono state sottoposte a sospensione ovarica al legamento rotondo, mentre le pazienti del gruppo B non sono state sottoposte ad ulteriori procedure dopo la rimozione dell'endometrioma. Il follow-up fertiloscopico a 60-90 giorni è stato eseguito in doppio cieco: sia la paziente che il chirurgo che effettuava la procedura non erano a conoscenza dell'eventuale sospensione dell'ovaio al legamento rotondo durante la chirurgia primaria.

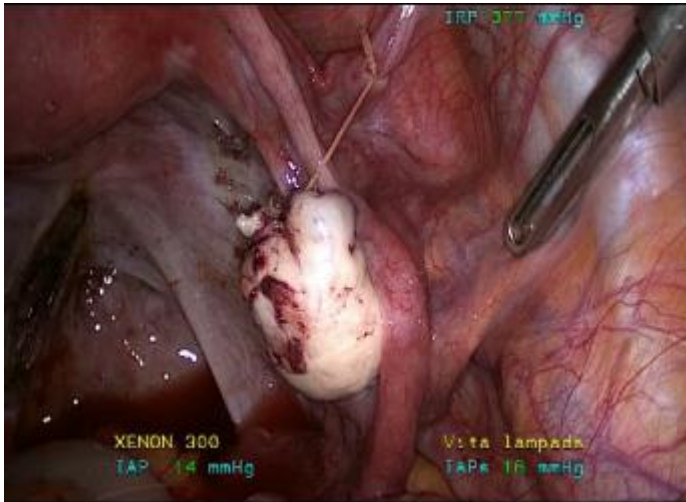
La laparoscopia è stata eseguita nella posizione dorso-litotomica modificata, in anestesia generale endotracheale. Dopo l'induzione del pneumoperitoneo con ago di Veress ed introduzione dell'ottica da 10 mm (Karl Storz – Tuttlingen, Germania) nel trocar ombelicale, tre trocars da 5 mm vengono collocati nelle seguenti posizioni: sovrapubica, fossa iliaca sinistra e fossa iliaca destra. Dopo cauta esplorazione degli organi pelvici e dell'alto addome, le pazienti con un singolo endometrioma aderente alla fossetta ovarica omolaterale sono state incluse nello studio, mentre le pazienti con evidenza clinica di carcinoma, endometriosi del setto retto-vaginale o endometriomi bilaterali sono state escluse. La presenza di lievi sindromi aderenziali a carico dell'annessò contro laterale e/o di piccoli miomi uterini sottosierosi diagnosticati durante l'esecuzione della laparoscopia, non sono stati considerati come criteri di esclusione. La tecnica usata per la rimozione dell'endometrioma ovarico è quella descritta da Donnez (14) e modificata dal nostro gruppo, che prevede le seguenti fasi: apertura dell'endometrioma a livello del polo infero-mediale dell'ovaio nella zona di aderenza con la fossetta ovarica omolaterale, drenaggio del suo contenuto, individuazione del corretto piano di clivaggio e stripping della capsula cistica mediante ripetuti movimenti di trazioni divergenti con pinze atraumatiche. Solo se necessario si effettua una coagulazione selettiva



con pinza bipolare e solo all'interno del parenchima ovarico, prima di suturarlo. La sutura del parenchima ovarico viene effettuata utilizzando di una sutura sintetica riassorbibile intrecciata a singolo strato (Vicryl Rapid 2.0, ago CT-1, Sommerville, NJ, USA, Ethicon) con nodi intraovarici. La sutura viene effettuata in modo tale che non vi sia tessuto ovarico coagulato esposto in cavità peritoneale (15). Nelle pazienti del gruppo A, l'ovaio, dopo essere stato suturato, viene sospeso al legamento rotondo omolaterale usando una sutura sintetica riassorbibile intrecciata (Vicryl Rapid 2.0, ago CT-1, Sommerville, NJ, USA, Ethicon). La sutura viene fissata al legamento rotondo a circa 1 cm dal canale inguinale, per separare l'ovaio dalla fossetta ovarica di circa 1.5-2 cm (Figura 1). Nelle pazienti del gruppo B, la sospensione ovarica non viene effettuata.

Il tempo operatorio è stato calcolato a partire dall'induzione del pneumoperitoneo sino alla desufflazione. La perdita ematica è stata valutata misurando il volume di sangue aspirato. Durante l'intervento, è stato posizionato in vescica un catetere di Foley a permanenza che è stato rimosso 12-24 ore dopo la procedura. A 24 ore dall'intervento, è stato valutato il dolore post-operatorio usando una scala visiva analogica (VAS) da 0 a 10 in cui a 0 corrisponde l'assenza di dolore e a 10 il massimo di dolore. Secondo il protocollo, le pazienti sono state dimesse due giorni dopo l'intervento salvo l'insorgenza di complicanze post-operatorie. Tutte le pazienti sono poi state sottoposte dopo 60-90 giorni dalla chirurgia primaria a fertiltoscopia ambulatoriale. L'idrolaparoscopia transvaginale non è stata effettuata prima di tale epoca poiché le pazienti non avrebbero accettato di sottoporsi ad una seconda procedura invasiva subito dopo

Figura 1 Sospensione dell'ovaio al legamento rotondo omolaterale.



l'intervento iniziale. La fertiloscopia è stata effettuata in ambulatorio, in anestesia locale con la paziente in posizione litotomica. Dopo introduzione in vagina di uno speculum di Collin, si effettua una iniezione di mepivacaina cloridrato, nel fornice vaginale posteriore 1-2 cm al di sotto della cervice ed a livello del labbro cervicale posteriore che si afferra con una pinza di Martin. L'accesso al cavo del Douglas avviene mediante un sistema trocar-ago tripartito con un diametro totale di 4.4 mm (sistema poliuso; Karl Storz Endoscopy – Tullingen, Germania), composto da un ago con sistema di pressione a molla, da un dispositivo di dilatazione e da un trocar esterno. Dopo l'assemblaggio delle tre componenti, l'ago a molla viene reimpostato su una lunghezza di 1,0-1,5 cm (in caso di pazienti sovrappeso 2,0 - 2,5 cm) e il sistema trocar-ago viene posizionato sulla linea mediana a circa 1,5 cm al di sotto della cervice, in corrispondenza del fornice vaginale posteriore. Il trocar viene spinto leggermente in avanti, mentre la pinza di Martin, per mezzo di una leggera contropressione, serve a stabilizzare la posizione del trocar. Il sistema a molla viene rilasciato solo quando il sistema è stato posizionato esattamente sulla linea mediana.

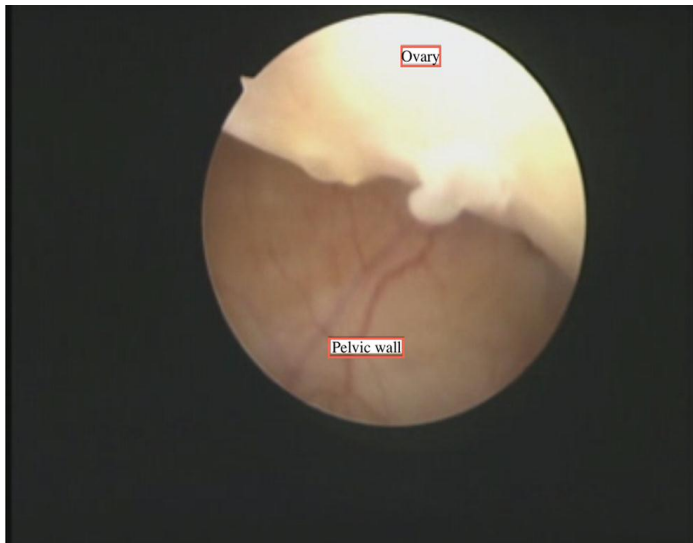
Successivamente il dispositivo di dilatazione viene staccato dall'ago e insieme al trocar esterno viene spinto con precauzione in avanti mediante una leggera rotazione dello strumento. Dopo aver rimosso l'ago e il trocar di dilatazione, si introduce l'endoscopio da 2,9 mm con la guaina esterna collegata alla videocamera e si procede al controllo della corretta posizione intraddominale del sistema; il sistema di irrigazione viene aperto e si instillano in cavità circa 100ml di soluzione fisiologica preriscaldata (si può arrivare ad un massimo di 500 ml) (16,17).

L'esame degli organi pelvici è realizzato con un mezzo liquido (soluzione fisiologica sterile) e ciò consente una visualizzazione dettagliata anche di piccole anomalie. La parte posteriore dell'utero appare nella parte superiore dell'immagine e serve come riferimento per l'identificazione degli annessi di ambo i lati.

Il successo della procedura è raggiunto quando non si visualizzano aderenze tra l'ovaio e la fossetta ovarica omolaterale (Figura 2). Non è necessaria alcuna sutura vaginale; dopo l'esame viene prescritta una terapia antibiotica.

L'end-point primario del nostro studio è stato la percentuale di pazienti in cui non si sono riscontrate aderenze tra ovaio e fossetta ovarica omolaterale alla fertioscopia eseguita 60-90 giorni dopo la chirurgia primaria. Abbiamo ipotizzato infatti che le donne sottoposte alla sospensione ovarica al legamento rotondo dopo chirurgia dell'endometrioma ovarico, sviluppano aderenze tra l'ovaio e la sua fossetta nel 30% dei casi, rispetto alle donne che non vengono sottoposte a tale procedura in cui il rischio di formazione di

Figura 2: Ovaio libero dalla fossetta ovarica omolaterale



aderenze si aggira intorno al 70%. Considerando queste proporzioni, abbiamo calcolato che avremmo avuto bisogno di un campione di 24 pazienti nel gruppo A e 24 nel gruppo B per fornire allo studio una potenza del 90% nel rilevare una differenza statisticamente significativa tra il gruppo sottoposto alla sospensione ovarica e quello non sottoposto a tale procedura con errore di tipo I del 5% ( $\alpha=0.05$ ). Tenendo in considerazione l'eventuale perdita di pazienti al follow-up, abbiamo scelto di arruolare 31 pazienti del gruppo A e 31 nel gruppo B.

End-points secondari dello studio sono stati la valutazione dei tempi operatori tra i due gruppi, la valutazione della perdita ematica intraoperatoria ed il tasso di complicanze intra e post-operatorie.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando lo Statistical Package for Social Science, versione 15.0 (SPSS, Chicago, Ill, USA). La distribuzione dei dati per le variabili continue è stata valutata con il test di Shapiro-Wilk. La differenza nelle proporzioni tra i due gruppi per l'end-point primario è stata analizzata utilizzando il test  $\chi^2$  e sono stati calcolati gli odds ratio.

Il test t di Student per campioni appaiati è stato utilizzato per confrontare le variabili parametriche tra i due gruppi. Il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per analizzare le differenze nei dati non parametrici tra i due gruppi. L'analisi è stata effettuata sia secondo protocollo che su base “intention-to-treat”. Analisi separate sono state effettuate considerando tutti i drop-out come ad esempio la formazione di aderenze (fallimento) o la non formazione delle stesse (successo) tra l'ovaio e la sua fossetta. La significatività è stata fissata per un valore di  $p < .05$ .

## Risultati

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in nessuna delle variabili (Tabella 1). Nel gruppo A tre pazienti sono state escluse dallo studio durante l'intervento chirurgico a causa della presenza di tenaci aderenze a livello dell'ovaio controlaterale e una paziente per la presenza di due endometriomi ovarici; nel gruppo B tre pazienti sono state escluse per il riscontro di endometriosi III-IV stadio (ASRM).

Cinque pazienti (tre del gruppo A e due del gruppo B) hanno lasciato lo studio: una era gravida al follow-up, due pazienti hanno rifiutato di sottoporsi alla THL ed in altre due non è stato possibile eseguire la procedura a causa della scarsa compliance (dolore al solo posizionamento dello speculum in vagina o del trocar nel fornice vaginale posteriore).

In tal modo, sono risultate disponibili per l'analisi un totale di 24 donne nel gruppo A e di 26 nel gruppo B.

In tutte le 50 procedure di THL è stato possibile l'ingresso in cavità peritoneale e la completa visualizzazione del cavo del Douglas. Al follow-up fertiloscopico, una percentuale significativamente maggiore di pazienti del gruppo A risultava libera da aderenze tra l'ovaio e la sua fossetta, rispetto alle pazienti del gruppo B ( Tabella 2,  $p=.001$ ).

Le analisi condotte considerando tutti i drop-outs come fallimenti (formazione di aderenze tra l'ovaio e la sua fossetta) o come successi (non formazione di aderenze tra l'ovaio e la sua fossetta), hanno confermato che la sospensione dell'ovaio al legamento rotondo comporta un aumento significativo della percentuale di pazienti che non svilupperanno aderenze tra l'ovaio e la sua fossetta ( Tabella2).

	<b>Gruppo A ( n= 31)</b>	<b>Gruppo B ( n= 31)</b>
<b>Età (anni)</b>	26.5±16.5	28.2±15.8
<b>Peso (Kg)</b>	63.1±8.9	62.2±10.5
<b>Altezza (cm)</b>	170.3± 35.6	172.2±28.2
<b>BMI (cm)</b>	25.2 ± 3.5	23.2± 2.9
<b>Sterilità primaria</b>	21 (67.7)	23 (74.2)
<b>Diametro endometrioma (cm)</b>	5.2±1.1	6.1±2.1
<b>Hb (g/dl)</b>	12.3±1.5	13.1±2.1
<b>Ospedalizzazione (giorni)</b>	2.2± 2[2-4]	2.1 ± 2 [ 2-3]
<b>Tempo operatorio (min)</b>	65.6 ± 9.8	62.1± 8.5

Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti arruolate nello studio. I valori sono riportati come media ± SD oppure come mediana [range], a seconda dei casi. p=NS per tutti i confronti.

	Group A	Group B	OR (95%CI)	p
<b>Analisi secondo protocollo</b>	n = 24	n = 26	.119 (.03-.55)	.001
Aderenze ovariche post-operatorie	8 (33.3%)	21 (80.8%)		
No aderenze ovariche post-operatorie	16 (66.7%)	5 (19.2%)		
<b>Considerando tutti i drop-outs come fallimenti</b>	n = 27	n = 28	.149 (.04-.60)	.002
Aderenze ovariche post-operatorie	11 (40.7%)	23 (82.1%)		
Aderenze ovariche post-operatorie	16 (59.3%)	5 (17.9%)		
<b>Considerando tutti i drop-outs come successi</b>	n = 27	n = 28	.140 (.04-.53)	.001
Aderenze ovariche post-operatorie	8 (29.6%)	21 (75%)		
Aderenze ovariche post-operatorie	19 (70.4%)	7 (25%)		

Tabella 2: Tasso di formazione di aderenze post-operatorie tra le pazienti sottoposte a sospensione ovarica (gruppo A) e le pazienti non sottoposte a tale procedura (gruppo B)



Non abbiamo osservato tra i due gruppi differenze statisticamente significative in termini di dolore pelvico post-operatorio calcolato con la scala VAS ( $4.78 \pm 1.48$  nel gruppo A vs  $4.05 \pm 1.67$  nel gruppo B;  $P < 0.16$ ).

Il tempo operatorio è risultato essere sovrapponibile tra i due gruppi ( $p=0.11$ ). In nessuno dei due gruppi sono state riportate complicanze maggiori (perforazioni intestinali). Al follow-up fertiloscopico, nessun ovaio risultava essere ancora sospeso al legamento rotondo; in tutte le pazienti del gruppo A, le ovaie sono state trovate nella loro fisiologica sede anatomica.

## Discussione e Conclusioni

L'endometriosi è una condizione complessa ed eterogenea caratterizzata da uno stato di infiammazione cronica che può causare dolore pelvico ed infertilità. In tale patologia, la fibrosi e la formazione di aderenze risultano essere molto comuni. Secondo alcuni autori, la risposta infiammatoria può essere considerata la causa primaria della formazione di aderenze (18). Essa comporta una up-regulation dei fattori tissutali da parte delle cellule peritoneali e dei macrofagi locali. Ciò causa l'attivazione della via estrinseca della cascata coagulativa e la formazione di un essudato ricco di fibrina (18). La formazione delle aderenze può causare infertilità, algie pelviche croniche, dispareunia e complicanze durante i successivi interventi chirurgici (19, 20). Esse inoltre possono portare ad un sovvertimento della fisiologica anatomia pelvica ed alterare la funzionalità tubarica: in questo modo la crescita follicolare, la captazione dell'ovocita dopo l'ovulazione ed il trasporto dello spermatozoo o dell'embrione possono risultare compromessi (19).

Molte pazienti sviluppano aderenze post-operatorie in seguito a chirurgia laparoscopica. Il sito più comune di insorgenza di aderenze post-operatorie è a livello ovarico (21). Sebbene siano state proposte diverse procedure chirurgiche e trattamenti farmacologici sistemici per la prevenzione della formazione di aderenze post-operatorie, il tasso di formazione delle stesse non si è ridotto in modo significativo (15,19,20,21). L'alta incidenza della formazione di aderenze post-operatorie in pazienti con endometriosi e le implicazioni cliniche che ne derivano, sottolineano l'importanza di modificare la tecnica chirurgica al fine di ridurre il potenziale di formazione delle aderenze.

Le aderenze possono svilupparsi in sedi precedentemente non interessate (de novo) oppure in sedi dove si è già praticata adesiolisi (riformazione) (22). Il processo di formazione delle aderenze inizia durante l'atto chirurgico; l'eventuale sviluppo dell'aderenza si determina entro i primi 5-7 giorni dall'evento lesivo. Nella zona lesionata si forma una matrice di gel di fibrina ed i macrofagi reclutano nuove cellule mesoteliali sulla superficie danneggiata la quale raggiunge la ricostruzione del lining mesoteliale entro 5-7 giorni

La formazione dell'aderenza avrà luogo se le superfici danneggiate rimarranno in contatto (1,23). Questi dati supportano l'idea dell'ovariopessi.

Molti autori hanno già proposto differenti tecniche di sospensione ovarica (24-29). La tecnica maggiormente descritta è stata quella della sospensione ovarica temporanea alla parete addominale anteriore (24-27). Questa tecnica ha mostrato risultati limitati, con un tasso di successo che oscillava tra l'80 ed il 40%. Inoltre, con questa tecnica va tenuto presente il potenziale rischio di infezione dovuto alla vicinanza dell'ovaio alla parete addominale esterna. Solo un autore (25) ha descritto la sospensione ovarica al legamento rotondo, confermando l'assenza di sviluppo di tenaci aderenze tra l'ovaio e la parete pelvica laterale dopo sospensione ovarica definitiva al legamento rotondo. Questi dati sono, appunto, in accordo con i nostri risultati. Lo svantaggio principale dei precedenti studi risiedeva soprattutto nella significativa perdita di pazienti al follow-up. Infatti, in tutti gli studi precedenti, il second-look chirurgico veniva effettuato in una percentuale minima di pazienti poiché un secondo intervento laparoscopico veniva spesso rifiutato dalle pazienti. Per tale motivo, nel nostro studio abbiamo utilizzato come procedura di follow-up una tecnica ambulatoriale, eseguibile in anestesia locale, in modo tale da aumentare la compliance

delle pazienti nell'effettuare la procedura di second-look. Infatti, a supporto di tale ipotesi, solo cinque pazienti hanno rifiutato di sottoporsi al follow-up fertiloscopico. Inoltre, il nostro studio risulta essere il primo in cui viene utilizzato come filo di sutura per la sospensione ovarica al legamento rotondo, il Vicryl Rapid. Poiché lo sviluppo di aderenze si determina nei primi 5-7 giorni dopo l'intervento chirurgico, abbiamo preferito utilizzare il Vicryl Rapid 2.0 per le sue caratteristiche intrinseche: infatti esso è caratterizzato da una perdita della sua resistenza tensile in 7-10 giorni e da un veloce processo di riassorbimento. L'ovaio viene sospeso a circa 1.5 cm dalla fossetta ovarica con una sutura tension-free. In questo modo, l'ovaio rimane lontano dal peritoneo della fossetta ovarica per circa 7 giorni, il tempo normalmente necessario per la formazione di aderenze.

In questo studio, inoltre, non abbiamo osservato differenze statisticamente significative in termini di tempi operatori tra i due gruppi, né in termini di dolore post-operatorio.

Il nostro studio presenta numerosi vantaggi. Innanzitutto, il follow-up fertiloscopico è stato eseguito in doppio cieco: sia la paziente che il chirurgo che effettuava la procedura non erano a conoscenza dell'eventuale sospensione dell'ovaio al legamento rotondo durante la chirurgia primaria. In tale modo, è improbabile che ci sia stato un bias riguardante la valutazione delle aderenze. Inoltre, la potenza dello studio era sufficiente per rilevare differenze significative tra i due gruppi. Infine, l'analisi della sensibilità è stata fatta in modo tale da poter valutare l'eventuale impatto delle perdite al follow-up. Un potenziale limite dello studio potrebbe essere il suo disegno non randomizzato, che avrebbe potuto portare ad un bias di allocazione. Tuttavia, la popolazione selezionata per lo studio era omogenea, in modo tale che le differenze tra i due gruppi dovrebbero essere improbabili. Un altro

potenziale limite è la scarsa validità esterna a causa dei rigidi criteri di inclusione utilizzati. Tali criteri sono stati scelti in modo da valutare l'effetto netto della tecnica di sospensione ovarica proposta sul tasso di formazione di aderenze, evitando interferenze di altri fattori.

Studi comparativi prospettici che includano un maggior numero di pazienti dovrebbero essere condotti per confermare i nostri risultati preliminari.

Il nostro studio indica che la sospensione ovarica al legamento rotondo dopo asportazione di endometrioma ovarico con una sutura riassorbibile a breve termine, può essere ritenuta una procedura semplice ma efficace nella prevenzione della formazione di aderenze post-operatorie tra l'ovaio e la sua fossetta e può essere introdotta come tecnica chirurgica routinaria nel trattamento dell'endometrioma ovarico singolo. Inoltre, la fertiloscopia può essere considerata una tecnica semplice e minimamente invasiva per la valutazione post-operatoria.

## Bibliografia

1. diZerega GS (1994) Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 61:219-235.
2. Mais V, Angioli R, Coccia E, Fagotti A, Landi S, Melis GB, Pellicano M, Scambia G, Zupi E, Angioni S, Arena S, Corona R, Fanfani F, Nappi C (2011) Prevention of postoperative abdominal adhesions in gynecological surgery. Consensus paper of an Italian gynecologists' task force on adhesions. *Minerva Ginecol* 63(1):47-70.
3. Redwine DB (1991) Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 56:628-634.
4. Operative Laparoscopy Study Group (1991) Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second look procedure. *Fertil Steril* 55 (4):700-704.
5. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, Wiseman D (2008). Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 16:CD000475
6. Pellicano M., Bramante S., Guida M., Bifulco G., Di Spiezio Sardo A., Cirillo D, and Nappi C. (2008) Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 89(4):796-9.
7. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD, Crowe AM (2004) Surgical and Clinical Research (SCAR) Group. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod* 19:1877–85.
8. Diamond MP, Freeman ML (2001) Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update* 7:567–76.
9. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE (1997) Adhesions: pathogenesis and prevention panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 557:56–62.
10. Anon (2002) The challenge of pelvic adhesions. Strategies for prevention and management. Crofton, MD, USA: Association of Professors of Gynecology and Obstetric
11. Chatman DL (1976) Endometriosis in the black woman. *Am J Obstet Gynecol.* 125 (7): 987-9.

12. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29 (3): 400-412.
13. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R (2009) Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 7 (4): CD001300
14. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J (2010) Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 94(1):28-32
15. Pellicano M., Bramante S., Guida M., Bifulco G., Di Spiezio Sardo A., Cirillo D, and Nappi C. (2008) Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 89(4):796-9.
16. Verhoeven HC, Brosens I (2005) Transvaginal hydrolaparoscopy, its history and present indication. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 14 (3): 175-180.
17. Pellicano M, Catena U, Di Iorio P, Simonelli V, Sorrentino F, Stella N, Bonifacio M, Cirillo D, Nappi C (2007) Diagnostic and operative fertiloscopy. *Minerva Ginecol* 59 (2): 175-181.
18. Imai A, Suzuki N (2010) Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149:131–135.
19. Davey AK, Maher PJ (2007) Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol* 14:15–22.
20. Robertson D, Lefebvre G, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Best C, Contestabile E, Dunn S, Heywood M, Leroux N, Potestio F, Rittenberg D, Senikas V, Soucy R, Singh S(2010) Adhesion prevention in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can* 32:598–60
21. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, Wiseman D (2008) Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 16:CD000475.
22. Anon (2002) The challenge of pelvic adhesions. Strategies for prevention and management. Crofton, MD, USA: Association of Professors of Gynecology and Obstetrics.

23. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE (1997) Adhesions: pathogenesis and prevention panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 557:56–62.
24. Sedbon E, Madelenat P, Asher E, Palmer R (1983) Suspension temporaire des ovaires dans la prévention de la récurrence adhérentielle après salpingostomie terminale. *Gynecologie* 34:421–4.
25. Redwine D (2001) Laparoscopic ovarian suspension. *Fertil Steril* 76:10
26. Abuzeid MI, Ashraf M, Shamma FN (2002) Temporary ovarian suspension at laparoscopy for prevention of adhesions. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 9: 98–102
27. Ouahba J, Madelenat P, Poncelet C (2004) Transient abdominal ovariopexy for adhesion prevention in patients who underwent surgery for severe pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 82:1407–11.
28. Mitwally MF, Palmer KG, Elhammady E, Eddib A, Diamond MP, Abuzeid MI (2006) Ovarian suspension during laparoscopic conservative surgery for endometriosis-associated infertility: a cohort of 59 consecutive cases. *J Minim Invasive Gynecol* 13:S50.
29. Carbonnel M. , Ducarme G., Dessapt AL., Yazbeck C., Hugues J., Madelenat P, Poncelet C (2011) Efficacy of transient abdominal ovariopexy in patients with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 155:183–18



## Efficacy of ovarian suspension to round ligament with a resorbable suture to prevent postoperative adhesions in women with ovarian endometrioma: follow-up by transvaginal hydrolaparoscopy

Massimiliano Pellicano · Pierluigi Giampaolino · Giovanni Antonio Tommaselli · Ursula Catena · Carmine Nappi · Giuseppe Bifulco

Received: 22 January 2014 / Accepted: 7 July 2014 / Published online: 17 July 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

**Abstract** The aim of this study was to assess the effect of ovarian suspension to the round ipsilateral ligament with a resorbable suture, performed during laparoscopic surgery for endometrioma, on postoperative ovarian adhesion formation. The tool used to assess this effect was not conventional laparoscopy but outpatient transvaginal hydrolaparoscopy. Fifty women with single ovarian endometrioma were divided in two groups (group A, 24 and group B, 26). All patients underwent laparoscopic ovarian cystectomy for endometriosis. In group A, the ovary was suspended to the ipsilateral round ligament. In group B, ovarian suspension was not performed. All patients underwent transvaginal outpatient hydrolaparoscopy as follow-up. A significantly lower rate of postsurgical ovarian adhesion in group A in comparison with group B (33.3 vs 80.8 %— $p=0.001$ ) was observed. Operative time and postoperative pain were similar in both groups. Ovarian suspension to the ipsilateral round ligament with a resorbable suture during surgery for endometrioma is associated with a lower rate of postoperative ovarian adhesion formation.

**Keywords** Endometrioma · Laparoscopy · Ovarian suspension · Adhesion prevention · Transvaginal hydrolaparoscopy

M. Pellicano · P. Giampaolino · G. A. Tommaselli · U. Catena (✉) · C. Nappi · G. Bifulco  
Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Naples, “Federico II”, Via Pansini 5, 80131 Naples, Italy  
e-mail: ursula.catena@gmail.com

### Background

Ovarian endometriomas are a form of ovarian endometriosis, classified as cysts within the ovaries [1] accounts for 35 % of benign ovarian cysts [2], and are present in 17–44 % of patients with endometriosis. Expectant management is not an option for women with endometrioma because of severe symptoms [1].

Operative laparoscopy is the first-line treatment option available to the general consensus in the treatment of endometriomas >3 cm. However, debate still continues on the type of laparoscopic procedure. The main point of debate is excision or ablation of the cyst capsule [3, 4]. Since the ovarian endometrioma is a pseudocyst, excisional surgery involves the removal of ovarian cortex with primordial follicles, reducing the fertility potential of the affected ovary, especially when extensive hemostasis irreversibly diminishes or impairs the blood supply towards the affected ovary. Ovarian cystectomy for endometriomas seems to cause significant damage to ovarian reserve with up to 40 % fall in serum AMH concentration [5, 6]. According to Donnez et al., cystectomy may be destructive for the ovary, whereas ablation may be incomplete with a greater risk of recurrence [7]. With the combined technique (excision of a large part of endometrioma wall with vaporization of the remaining 10–20 % of endometrioma wall close to the hilus), we achieve the benefits of stripping on symptoms and recurrence, and a less harmful effect of ablation on ovarian reserve.

Adhesions formation rate after laparoscopic endometriosis surgery has been reported in more than 80 % cases [8–11]. The most common site of postoperative adhesions formation is between the ovary and the pelvic wall [12]. Notwithstanding the advances in surgical techniques [13] and the use of surgical

anti-adhesive agents, the incidence of adhesion-related complications do not seem to have significantly declined [14].

The aim of this study was to assess the effect of ovarian suspension to the round ipsilateral ligament with a resorbable suture, during laparoscopic surgery for endometrioma in terms of postoperative ovarian adhesions after surgical procedure evaluated with office transvaginal hydrolaparoscopy.

## Methods

This study was performed in the Infertility Clinic of our Department. During the period from March 2010 to March 2012, 185 women affected by endometriosis were evaluated for inclusion in the study. Inclusion criteria were: age between 18 and 40 years; history of infertility >2 years; single endometrioma cysts  $\geq 4$  or  $\leq 7$  cm [15] on preoperative ultrasound screen. Patients with smaller endometriomas were excluded because treatment of endometriomas of 1–3 cm was recommended only for the treatment of pain. When endometriosis is identified at laparoscopy, it is recommended to surgically treat endometriosis, as this is effective for reducing endometriosis-associated pain [16]. In these cases, we performed drainage and coagulation of the endometrioma wall because of the possible difficulty in the removal of very small cysts, due to the absence of a clear surgical plane.

Exclusion criteria were: masses occupying the Douglas pouch; previous surgery for endometriosis or additional concomitant surgical procedure planned during the laparoscopic procedure; current pregnancy, including ectopic pregnancy; serum glutamic-oxaloacetic transaminase (sgot), serum glutamate pyruvate transaminase (sgpt), and/or bilirubin >20 % above the upper limit of the normal range; azotemia and creatinine >30 % above the upper limit of the normal range; concurrent use of systemic corticosteroids, antineoplastic agents, and/or radiation; and active pelvic or abdominal infection.

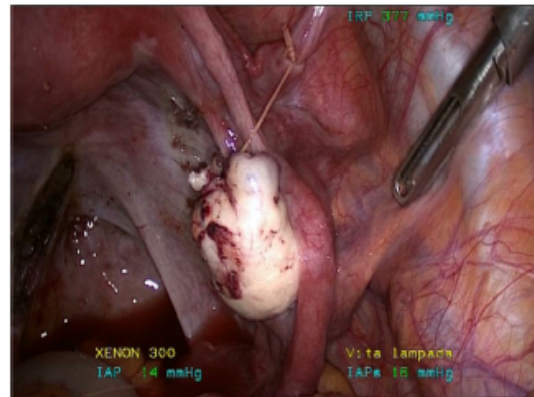
The study was approved by the Institutional Review Boards of our Institution and all patients gave informed consent to participate in the study. Eighty-three patients matched the inclusion criteria and agreed with the study protocol, 21 however refused to participate to the study. Sixty-two patients were divided into two groups (group A,  $n=31$ ; group B,  $n=31$ ). Patients in group A underwent ovarian suspension to round ligament, while patients in group B did not undergo additional procedures other than that indicating laparoscopy. Both patients and surgeons performing THL were blinded with regard to which cases had their ovaries suspended and which cases did not.

The laparoscopic procedure was performed in the modified dorso-lithotomic position under endotracheal general anesthesia. After pneumoperitoneum induction with a Veress needle and introduction of a 10-mm laparoscope (Karl Storz—

Tuttlingen, Germany) in the standard umbilical position, three 5-mm trocars were placed in the following positions: suprapubic, left iliac fossa, and right iliac fossa. After careful exploration of the pelvic organs and upper abdomen, patients with single endometrioma adherent to the ipsilateral fossa were included, while patients with clinical evidence of cancer, rectovaginal endometriosis or bilateral endometriosis were excluded.

Light adhesions on the contralateral adnexa and/or small subserosal uterine myomas observed at first surgery were not considered as exclusion criteria. Ovarian endometriomas were removed following the technique described by Donnez [7]. Briefly, the ovarian cyst was opened and its content drained, the cleavage plane was found and the pseudo-capsule was separated from the ovarian parenchyma by means of repeated diverging traction applied with atraumatic forceps. Light coagulation with bipolar forceps was performed only if necessary, exclusively inside the ovarian parenchyma, before closure of the ovary. The suture was performed using a single running suture with an absorbable monofilament suture (Vicryl Rapid 2.0, CT-1 needle, Sommerville, NJ, USA, Ethicon) with intraovarian knots. Ovarian suture was performed so that no coagulated tissue was detectable outside as previously reported [13]. In group A, the ovary was suspended to the ipsilateral round ligament using an absorbable monofilament suture (Vicryl Rapid 2.0, CT-1 needle, Sommerville, NJ, USA, Ethicon). The suture was performed approximately 1 cm from the inguinal canal, to separate the ovary approximately 1.5–2 cm from the ovarian fossa (Fig. 1). In group B, ovarian suspension was not performed.

The operation time was calculated from the induction of pneumoperitoneum to desufflation. Blood loss during surgery was estimated by measuring the aspirated blood volume. Surgery was performed with an indwelling Foley catheter in situ that was removed as soon as the patient could independently reach the toilet. Twenty-four hours after the procedure,



**Fig. 1** Ovarian suspension to round ligament





**Fig. 2** Transvaginal hydrolaparoscopy follow-up

postoperative pain was evaluated using a pain visual analogue scale (VAS) ranging from 0 (absence of pain) to 10 (maximum pain). Per protocol, patients were discharged from the hospital 2 days after the procedure if no complication arose during the postoperative period. All patients were evaluated 60–90 days after surgery with transvaginal outpatient hydrolaparoscopy (THL). THL was not performed before because patients may not agree to undergo a second invasive procedure immediately after the initial surgery.

Transvaginal hydrolaparoscopy was performed by three surgeons: M.P. who performs approximately 100 procedures per year; U.C. and P.G. who perform about 25 procedures per year. Fertiloscopy was performed under local anesthesia with the patient in the lithotomic position. A Collin's speculum was placed in the vagina and a local anesthetic solution containing mepivacaine hydrochloride 3 % was injected in the posterior fornix, 1–2 cm below the cervix and on the posterior lip of the cervix which was grasped. A specially designed needle dilating trocar system with a total diameter of 3.9 mm (reusable system by Karl Storz Endoscopy—Tuttlingen, Germany) was placed 10–20 mm below the insertion of the posterior vaginal wall to the cervix. A 2.7-mm-diameter semi-rigid endoscope was used with an optical angle of 30°. The correct intra-abdominal trocar position was confirmed visually, and a slow continuous infusion of warmed saline solution was started [17, 18]. To keep the bowel and tubo-ovarian structures afloat the illumination was provided by a high-intensity cold-light source via fiber-optic lead. The images were viewed on high-resolution color monitor. The posterior wall of the uterus was inspected. Subsequently, by rotation and deeper insertion of the scope, the tubo-ovarian structures were visualized. Success was defined as the absence of any adhesion between the ovary and the ovarian fossa (Fig. 2). The vaginal fornix was left to close spontaneously, and antibiotic prophylaxis was prescribed.

The primary end-point was the proportion of women without ovarian adhesions as evaluated by THL 60–90 days after the primary surgical procedure. We hypothesized that women underwent ovarian suspension would develop ovarian adhesion in 30 % of cases as opposed to 70 % of women not undergoing this procedure. Considering these proportions, we calculated that we would need a sample size of 24 in group A and 24 in group B to give 90 % power to detect a significant difference between ovarian suspension and non ovarian suspension procedures with a one-sided type 1 error of 5 %. To account for loss to follow-up, we chose to enroll 31 patients in group A and 31 in group B. Secondary end-points were operative times, intra-operative blood loss, and intra- and postoperative complication rate.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Science, version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Data distribution for continuous variables was assessed with the Shapiro–Wilk's test. Difference in proportions between groups for the primary end-point was analyzed using the  $\chi^2$  test and the odds ratios were calculated. Student's *t* test for unpaired samples was used to compare parametric variables between groups. The Mann-Whitney test was used to analyze differences in non parametric parameters between groups. Analysis was performed both per protocol and on an intention-to-treat basis. Separate analysis was carried out considering all drop-outs as having formed adhesions (failures) or not having formed adhesions (successes) between the ovary and its fossa. Significance was set for a value of  $p < 0.05$ .

## Findings

Characteristics of patients are listed in Table 1. No statistical differences were observed in any variable between the two groups. In group A, three patients were excluded intraoperatively from the study for the presence of contralateral ovarian adhesions at laparoscopy and one patient for the presence of

**Table 1** Characteristics of patients. Value are given as mean±SD or median [range], as appropriate  $p$ =NS for all comparisons

	Group A ( $n=31$ )	Group B ( $n=31$ )
Age (years)	26.5±16.5	28.2±15.8
Weight (kg)	63.1±8.9	62.2±10.5
Height (cm)	170.3±35.6	172.2±28.2
BMI (cm)	25.2±3.5	23.2±2.9
Primary infertility	21 (67.7)	23 (74.2)
Endometrioma diameter (cm)	5.2±1.1	6.1±2.1
Hb (g/dl)	12.3±1.5	13.1±2.1
Hospital stay (days)	2.2±2 [2–4]	2.1±2 [2–3]
Operative time (min)	65.6±9.8	62.1±8.5

two ovarian cysts; in group B three patients were excluded for endometriosis stages III–IV (ASRM).

Five patients (three from group A and two from group B) dropped out of the study: one patient was pregnant to follow-up, two patients refused to undergo THL, and in two patients THL was not possible to perform for poor compliance (pain in the positioning of speculum or trocar in the posterior fornix).

Thus, a total of 24 women in group A and 26 women in group B were available for the analysis. In all the 50 procedures, it was possible to enter the pelvic cavity and visualize the pouch of Douglas.

At the THL control, a significant higher proportion of patients for group A were free of adhesions in comparison with patients from group B (Table 2;  $p=0.001$ ). Analyses considering all patients as failures (i.e., with adhesions formation between the ovary and its fossa) or success (i.e., non adhesions formation) confirmed that ovarian suspension leads to a significantly higher proportion of patients who did not develop adhesions (Table 2).

We did not observe any difference in terms of postoperative pelvic pain between the two groups, according to VAS scale ( $4.78\pm 1.48$  in group A vs  $4.05\pm 1.67$  in group B;  $p<0.16$ ).

The operating time was similar between group A and group B ( $p=0.11$ ). No major complications (rectum perforation) were reported in both groups. At follow-up, no ovary was still suspended to the round ligament; in all patients from group A, the ovary was found in its anatomical location.

## Discussion

Endometriosis is a complex and heterogeneous condition characterized by a continuous state of inflammation that causes symptoms of pelvic pain and infertility. In this condition, fibrosis and adhesions are common. Some authors support that the inflammatory response may be the first cause of adhesion formation [19]. It leads to an upregulation of tissue factors by peritoneal cells and local macrophages. This causes

activation of the extrinsic pathway of the coagulation cascade and the formation of an exudate rich in fibrin [19]. Adhesions can lead to infertility, dyspareunia, chronic pelvic pain, and complications at repeated surgery [20, 21]. Adhesions may produce disruption of the normal anatomy, thus altering normal tubal performance. Thus, follicular growth, pick-up of the oocyte after ovulation and spermatozoa or embryo transport may be impaired [20]. Several women develop postoperative adhesions after laparoscopy surgery. The most common site of postoperative adhesions formation is the ovary [12, 22]. Although several surgical measures and systemic pharmacologic treatments for adhesions prevention have been proposed, the rate of periovarian adhesion formation was not significantly reduced [13, 20–22]. The high incidence of postoperative adhesions in endometriosis patients and their clinical significance underline the importance of modifying surgical technique in order to reduce potential adhesion formation.

Adhesions may develop in locations previously unaffected (de novo) or in locations where adhesiolysis was performed (recurrence). The process of adhesions formation begins during surgery; the possible development of adhesions is determined within the first 7 days of the injury. In the injured area, a gel matrix of fibrin will form and macrophages recruit new mesothelial cells over the damaged surface which reaches the reconstruction of the mesothelial lining within 5–7 days. The adhesions will take place if the surfaces damaged remain in contact [23, 24]. This finding supports the idea of an ovariopexy.

Several authors previously proposed ovarian suspension techniques [25–30] (Table 3). The technique most frequently described has been temporary ovarian suspension to anterior abdominal wall [25–28]. This technique showed only limited results, with success rates ranging from 80 to 40 %. Moreover, this technique carries potential risks of infection due to the proximity of the ovary to the external abdominal wall. Only one author reported [26] an ovarian suspension to the round ligament, showing no dense adhesion of the ovary to the pelvic sidewall after definitive ovarian suspension to the round ligament. These results are in accordance with our

**Table 2** Rate of postsurgical adhesions between patients treated with ovarian suspension (group A) and patients treated without ovarian suspension (group B)

	Group A	Group B	OR (95 %CI)	<i>p</i>
Analysis per protocol	<i>n</i> =24	<i>n</i> =26	0.119 (0.03–0.55)	0.001
Postoperative ovarian adhesion formation	8 (33.3 %)	21 (80.8 %)		
No postoperative ovarian adhesion	16 (66.7 %)	5 (19.2 %)		
Considering all drop-outs as failures	<i>n</i> =27	<i>n</i> =28	0.149 (0.04–0.60)	0.002
Postoperative ovarian adhesion formation	11 (40.7 %)	23 (82.1 %)		
No postoperative ovarian adhesion	16 (59.3 %)	5 (17.9 %)		
Considering all drop-outs as successes	<i>n</i> =27	<i>n</i> =28	0.140 (0.04–0.53)	0.001
Postoperative ovarian adhesion formation	8 (29.6 %)	21 (75 %)		
No postoperative ovarian adhesion	19 (70.4 %)	7 (25 %)		

**Table 3** Ovarian suspension for adhesion prevention

	Number patients	Suspension	Suture type	Post operative removal stitch	Number second-look	No adhesion at second-look
Sedbon 1983	61	Pelvic rim outside the iliac artery	Catgut	No	17	76 %
Redwine 2001	3	Ipsilateral round ligament	Vicryl	No	3	100 %
Abuzeid 2001	20	Anterior abdominal wall	Prolene	Yes	5	80 %
Ouahba 2004	20	Anterior abdominal wall	Prolene	Yes	8	40 %
Mitwally 2006	59	Anterior abdominal wall	Prolene	Yes	–	50 %
Carbondel 2011	218	Anterior abdominal wall	Prolene Mersuture	Yes	24	50 %

findings. The main drawback of previous analysis was the significant loss to follow-up. Indeed, in all previous studies, second-look surgery was performed only in a small number of patients (Table 3), since systematic laparoscopic second-look may be frequently refuted by patients. In this study, we used an office-based procedure performed under local anesthesia that should increase the compliance of patients in undergoing follow-up second-look.

Indeed, only five patients refused to undergoing second-look with THL, supporting this hypothesis. This is to our knowledge, the first study using Vicryl Rapid to suspend the ovary to the round ligament. Because development of adhesion is determined within the first 5–7 days after surgery, we prefer to use Vicryl Rapid 2.0 suture for its characteristics loss of tensile strength in 5–7 days and fast reabsorption process. The ovary so remains separated from the peritoneum of the ovarian dimple for about 7 days, the time necessary for adhesions formation. In the present study, no significant difference was observed in terms of operative time.

Moreover, we did not observe a difference in terms of postoperative pain evaluated according to VAS scale. We believe that no difference in postoperative pain between the two groups is linked to the ovarian suspension technique used. We suspend the ovary approximately 1.5 cm from ovarian fossa with tension-free suture.

This study has several advantages. It can rely on effective blinding of the surgeon performing THL, so that a bias in determining adhesion formation is unlikely. Moreover, it was correctly powered to detect significant differences between the two groups. Finally, sensitivity analysis was performed to address differences in losses to follow-up in the two arms. A potential limitation of the study may be the nonrandomized design of the study that may lead to an allocation bias. Nevertheless, the population selected for the study was homogeneous, so that differences in the two groups are unlikely. Another potential limitation is the low external validity due to strict inclusion criteria. These criteria were chosen in order to evaluate the net effect of the proposed technique on adhesion formation rate due to the suturing of the ovary, avoiding interference of other factors.

Prospective comparative studies including more patients should be conducted to confirm our preliminary results.

In conclusion, this study seems to indicate that ovarian suspension to the round ligament with short-term resorbable suture may be a simple and effective surgical technique for the prevention of periovarian adhesion formation and could be included into the routine surgical procedure for single endometrioma. Moreover, THL can be considered to be a simple and minimally invasive technique with a good compliance for the postoperative follow-up, to evaluate adhesion formation.

**Conflict of interest** Massimiliano Pellicano, Pierluigi Giampaolino, Giovanni Tommaselli, Ursula Catena, Carmine Nappi and Giuseppe Bifulco declare that they have no conflict of interest.

**Ethical standards** All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

## References

- Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ (2010) Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 10(11):CD008571
- Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi (1994) Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 9(6):1158–62
- Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R (2008) Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 16(2):CD004992
- Patrelli TS, Berretta R, Gizzo S, Pezzuto A, Franchi L, Lukanovic A, Nardelli Bacchi Modena A (2011) CA 125 serum values in surgically treated endometriosis patients and its relationships with anatomic sites of endometriosis and pregnancy rate. *Fertil Steril* 95:393–396
- Raffi F, Metwally M, Amer S (2012) The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 97(9):3146–3154
- Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A (2014) The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril* 101(2):427–434



7. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J (2010) Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 94(1):28–32
8. diZerega GS (1994) Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 61:219–235
9. Mais V, Angioli R, Coccia E, Fagotti A, Landi S, Melis GB, Pellicano M, Scambia G, Zupi E, Angioni S, Arena S, Corona R, Fanfani F, Nappi C (2011) Prevention of postoperative abdominal adhesions in gynecological surgery: Consensus paper of an Italian gynecologists' task force on adhesions. *Minerva Ginecol* 63(1):47–70
10. Redwine DB (1991) Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 56:628–634
11. Operative Laparoscopy Study Group (1991) Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second look procedure. *Fertil Steril* 55(4):700–704
12. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, Wiseman D (2008) Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 16:CD000475
13. Pellicano M, Bramante S, Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Cirillo D, Nappi C (2008) Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 89(4):796–9
14. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD, Crowe AM, Surgical and Clinical Research (SCAR) Group (2004) Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod* 19:1877–85
15. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Home AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29(3):400–412
16. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R (2009) Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 7(4):CD001300
17. Verhoeven HC, Brosens I (2005) Transvaginal hydrolaparoscopy, its history and present indication. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 14(3):175–180
18. Pellicano M, Catena U, Di Iorio P, Simonelli V, Sorrentino F, Stella N, Bonifacio M, Cirillo D, Nappi C (2007) Diagnostic and operative fertiloscopy. *Minerva Ginecol* 59(2):175–181
19. Imai A, Suzuki N (2010) Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149:131–135
20. Davey AK, Maher PJ (2007) Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol* 14:15–22
21. Robertson D, Lefebvre G, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Best C, Contestabile E, Dunn S, Heywood M, Leroux N, Potestio F, Rittenberg D, Senikas V, Soucy R, Singh S (2010) Adhesion prevention in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can* 32:598–60
22. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, Wiseman D (2008) Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 16:CD000475
23. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, di Zerega GS, Ellis (1997) Adhesions: pathogenesis and prevention—panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 557:56–62
24. di Zerega GS, Campeau JD (2001) Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update* 7:547–55
25. Sedbon E, Madelenat P, Asher E, Palmer R (1983) Suspension temporaire des ovaires dans la prévention de la récurrence adhérentielle après salpingostomie terminale. *Gynecologie* 34:421–4
26. Redwine D (2001) Laparoscopic ovarian suspension. *Fertil Steril* 76:105
27. Abuzeid MI, Ashraf M, Shamma FN (2002) Temporary ovarian suspension at laparoscopy for prevention of adhesions. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 9:98–102
28. Ouahba J, Madelenat P, Poncelet C (2004) Transient abdominal ovariopexy for adhesion prevention in patients who underwent surgery for severe pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 82:1407–11
29. Mitwally MF, Palmer KG, Elhammady E, Eddib A, Diamond MP, Abuzeid MI (2006) Ovarian suspension during laparoscopic conservative surgery for endometriosis—associated infertility: a cohort of 59 consecutive cases. *J Minim Invasive Gynecol* 13:S50
30. Carbonnel M, Ducarme G, Dessapt AL, Yazbeck C, Hugues J, Madelenat P, Poncelet C (2011) Efficacy of transient abdominal ovariopexy in patients with severe endometriosis. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 155:183–187

## Capitolo 3

### La Valutazione Del Dolore Pelvico In Office Transvaginal Hydrolaparoscopy

#### Transvaginal Hydrolaparoscopy ed Endometriosi

Diversi studi presenti in letteratura mostrano che vi è un' elevata prevalenza di endometriosi nelle pazienti con infertilità (32,5%) (1). Ogni volta che si fa diagnosi di " infertilità inspiegata " in pazienti non sottoposte ad una laparoscopia, l' endometriosi deve sempre essere esclusa. Inoltre, l'alta prevalenza di endometriosi indica chiaramente che l'endometriosi minima o lieve in pazienti con tube pervie è uno dei più importanti fattori di sterilità femminile. L'alta prevalenza dell' endometriosi nelle pazienti infertili sottolinea la necessità di eseguire una laparoscopia in una fase precoce del work-up dell' infertilità. I dati della letteratura dimostrano chiaramente che anche un'endometriosi minima comporta notevoli restrizioni della fisiologia utero- tubarica, la cui integrità è direttamente correlata ai tassi di gravidanza spontanee (2,3,4).

L'Ecografia transvaginale (TVS) è ampiamente considerata come metodo utile per la diagnosi precoce dell' endometriosi ovarica e sembra essere una tecnica affidabile per escludere la presenza di endometriomi nelle pazienti infertili. Tuttavia, una recente review sulla accuratezza degli ultrasuoni nella diagnosi degli endometriomi ha evidenziato che tutti gli studi prospettici attualmente disponibili includevano solo endometriomi con un diametro superiore ai 14 millimetri (5). Così la sua accuratezza nella diagnosi di endometriosi con diametro minore di 14 mm non è nota. Inoltre alla laparoscopia, le lesioni sottili e le aderenze superficiali non sono

diagnosticate, poiché sono mascherate a causa dell'alta pressione addominale provocata dallo pneumoperitoneo .

La Transvaginal Hydrolaparoscopy (Idrolaparoscopia Transvaginale / THL ) è stata descritta come una tecnica più sensibile della laparoscopia standard per la diagnosi delle lesioni ovariche sottili (6). I vantaggi della idrolaparoscopia transvaginale sono numerosi. In primo luogo, come mezzo di distensione, viene utilizzata una soluzione di Ringer Lattato o una Soluzione Hartmann al fine di mantenere gli organi a galla e consentendo così la visualizzazione delle lesioni endometriose precoci presenti a livello del peritoneo e dell'ovaio, la presenza di aderenze libere fluttuanti e la neoangiogenesi (6). In secondo luogo, poiché l'asse visivo è lungo l'asse tubo-ovarico longitudinale, non è necessaria alcuna manipolazione supplementare per effettuare un attento esame della fossa ovarica, evitando così la rottura dell'endometrioma (7). In terzo luogo, la distensione acquosa consente una visualizzazione chiara dei diversi piani di clivaggio. Inoltre, utilizzando strumenti da 5 Fr ed effettuando la procedura con acqua quale mezzo di distensione, c'è un rischio minimo di formare aderenze postoperatorie. Infine tutte le procedure sono eseguite ambulatorialmente permettendo così alle pazienti di tornare a casa lo stesso giorno dell'esame.

L'Idrolaparoscopia Transvaginale (THL) è una modifica della Culdoscopia inizialmente introdotta da Decker (8) e Kelly (9), che si effettua utilizzando endoscopi più piccoli di nuova concezione e tramite la distensione addominale con soluzione fisiologica, serve a valutare le tube di Falloppio e le ovaie delle pazienti infertili (10). L'associazione della THL, con la cromopertubazione tubarica, con la salpingoscopia, microsalingoscopia e con l'isteroscopia viene racchiusa sotto il termine di Fertilosopia (11). La THL è stata sviluppata come alternativa



meno invasiva alla laparoscopia convenzionale ed è una procedura semplice e sicura per la diagnosi di patologie intrapelviche, consentendo una visione diretta della cavità pelvica con una minima invasività (12,13).

La THL, in combinazione con l'isteroscopia diagnostica ambulatoriale può sostituire l'isterosalpingoscopia (HSG) nel work-up dell'infertilità per valutare la cavità uterina e la pervietà tubarica e dà anche ulteriori informazioni sulla cavità pelvica, che non possono essere ottenute con l'isterosalpingografia o con l'ecografia (14,15,16). Tale metodica può essere facilmente eseguita ambulatorialmente in anestesia locale con un alto tasso di successo e si è visto essere meno dolorosa della isterosalpingografia (14). Anche se una recente review ha confermato che la THL sembra essere una procedura efficace e sicura per l'esplorazione della pelvi (17), si tratta di un' esame in anestesia locale attraverso varie fasi, quali l' introduzione di un catetere uterino , l' introduzione di un ago di Veress e di un trocar nel Douglas, nonché la visualizzazione degli organi pelvici e la cromoperturbazione e quindi può essere percepita come dolorosa dalle pazienti.

E' stato disegnato uno studio al fine di valutare il dolore in ogni fase della THL, in modo da determinare se la procedura può essere accettabile ambulatorialmente ed in anestesia locale

## Materiali e Metodi

Sono state valutate 96 donne, con l'infertilità e candidate a THL. Criteri di inclusione erano: età 18-40 anni; storia di infertilità > 2 anni; normali cicli mestruali (ogni 26-32 giorni, durata 4-7 giorni) e diagnosi ecografica di ovulazione. I criteri di esclusione erano: masse pelviche; precedente intervento chirurgico per endometriosi; utero retroverso flesso; spostamento laterale della cervice; sospetto tumore pelvico; infezioni vaginali; anomalie al pap-test ed all' ecografia transvaginale; condizioni psichiatriche che compromettessero la capacità delle pazienti di collaborare; e qualsiasi altra controindicazione alla THL. Quarantanove pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione, ma nove pazienti hanno rifiutato l'esame. Così 40 pazienti sono state incluse nello studio e sottoposte ad esame THL. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico ed un consenso informato fu ottenuto per ogni paziente. Tutte le procedure sono state eseguite da un unico operatore che aveva precedentemente già eseguita più di 50 procedure. La THL è stata eseguita con la paziente in posizione supina, in modo da poter seguire la procedura su uno schermo video, dopo aver eseguito una isteroscopia con approccio vaginoscopico.

Uno speculum di Collins è stato inserito in vagina, e successivamente è stato iniettato una soluzione anestetica di mepivacaina cloridrato al 3% a livello del fornice vaginale posteriore e del labbro posteriore della cervice, precedentemente repertato con una pinza di Martin. Un catetere di Foley (8 Fr) è stato introdotto nella cavità uterina endometriale e stabilizzato con 5 ml di soluzione salina. Uno speciale trocar è stato posto a 10-15 mm sotto la parete vaginale, con un ago di Verres appositamente progettato, con un diametro totale di 3,9 mm e 25 cm di lunghezza. Un endoscopio semirigido con un diametro 2,7 millimetri con una camicia 3,5 mm è stato utilizzato con un' ottica di 30 ° per visualizzare la cavità pelvica. La posizione corretta del

trocar intra-addominale è stata confermata visivamente e poi una lenta infusione continua di soluzione salina riscaldata a temperatura di 37 ° C è stata avviata con una pompa (Hamou Endomat) con pressione massima di 120 mmHg fino ad un volume massimo di infusione di 250 ml per mantenere le strutture intestinali e tubo-ovarico fluttuanti. L'illuminazione è stata fornita ad alta intensità da una sorgente di luce fredda attraverso un conduttore a fibra ottica. Le immagini sono state visualizzate sul monitor a colori ad alta risoluzione. L'ottica è stata introdotta a circa 1 cm attraverso l'involucro del trocar nel cavo del Douglas. Con ottica 30 ° la parete posteriore dell'utero è stata ispezionata. Successivamente, con una rotazione ed un più profondo inserimento del campo di applicazione sono state visualizzate le strutture tubo-ovariche. Dopo un'esplorazione completa del bacino, abbiamo eseguito una cromosalpingoscopia con blu di metilene (100-200 cc) iniettato nel catetere di Foley (8 Fr) precedentemente posizionato nella cavità uterina.

Il procedimento è stato diviso in cinque fasi: 1 apposizione del catetere intrauterino; 2 introduzione dell'ago di Veress nel Douglas; 3 introduzione del trocar nella pelvi; 4 visualizzazione delle strutture pelviche; e 5 cromoperturbazione. Durante ogni fase, alle pazienti veniva chiesto di segnare il dolore utilizzando una scala Lickert da 1 a 5. Al termine della procedura, alle pazienti è stato chiesto di dare un punteggio complessivo del dolore usando la stessa scala Lickert ed una valutazione della soddisfazione con una scala analogica visiva (VAS). Per valutare il ruolo delle aderenze pelviche sul dolore durante la THL, le pazienti sono state stratificate in base alla presenza o assenza di aderenze pelviche in corso di THL.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il Social Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, Il. Versione 17.0). Distribuzione dei dati è stata valutata utilizzando il test di Wilcoxon

per dati appaiati e il test di Mann-Whitney U per dati non appaiati. Il punteggio del dolore nelle diverse fasi ha mostrato una distribuzione non parametrica.

Le differenze tra lo score del dolore sono state valutate utilizzando l'analisi di varianza il Kruskal-Wallis ed il test post-hoc di Friedman. La significatività è stata impostata per un valore di  $p = .05$ .

## Risultati

Le caratteristiche delle pazienti incluse nello studio sono racchiuse in tabella 1.

Nessuna complicanza intra-operatoria è stata osservata in nessuno delle pazienti valutate. Tutti le pazienti hanno concluso l'esame.

La Cromoperturbazione ha mostrato una pervietà tubarica bilaterale in 30 pazienti (75%); mentre 10 pazienti (25%) hanno mostrato ostruzione delle tube mono o bilaterale; 15 pazienti (37,5%) hanno mostrato adesioni tubo-ovariche; 6 pazienti (15%) presentavano una cisti ovarica; 5 pazienti (12,5%) presentavano sactosalpinge o idrosalpinge, ed in 4 pazienti (10%) sono stati diagnosticati piccoli impianti di endometriosi ovarica.

I punteggi del dolore durante la procedura sono riportati nella tabella 2.

I punteggi del dolore durante la fase di cromoperturbazione erano significativamente più alti rispetto a tutte le altre fasi ( $p < .001$ ). Inoltre, le manovre per la visualizzazione degli organi pelvici suscitavano significativamente maggiore dolore in confronto con le prime tre fasi (posizionamento del catetere intrauterino, introduzione dell'ago, e l'introduzione nella pelvi) ( $p < .001$ ). Il punteggio complessivo di soddisfazione al termine della procedura è stata  $8.4 \pm 2.3$ . Ci sono state 15 pazienti con aderenze pelviche (37,5%). I punteggi del dolore erano significativamente più alti nelle pazienti con aderenza rispetto alle pazienti senza aderenze durante la visualizzazione delle strutture pelviche e la cromoperturbazione ( $p < .05$ ) (Tabella 3). Nessuna differenza è stata osservata per le altre fasi valutati (Tabella 3).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche delle 40 pazienti studiate.

I valori sono espressi come media  $\pm$  SD, salvo diversa indicazione

Numero di Pazienti	40
Età (anni)	34.5 $\pm$ 8.5
Peso (Kg)	77.7 $\pm$ 11.1
Altezza (cm)	165 $\pm$ 5.5
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28.4 $\pm$ 2.5

Tabella 2. Punteggio del Dolore durante le diverse fasi della THL.

I valori sono espressi come mediana [95% CI].

Fase	Mediana [95%CI]
1 Introduzione Catetere in Utero	1 [0.8-2.2]
2 Introduzione Ago di Veress nel Douglas	1 [0.5-1.3]
3 Introduzione Trocar in Pelvi	1 [0.4-1.4]
4 Visualizzazione Organi Pelvici	2 [1.9-2.8]§
5 Cromoperturbazione	4 [3.8-4.6]*

\*  $p < .001$  vs. Fase 1-4

§  $p < .001$  vs. Fase 2-3

Tabella 3. Confronto dei punteggi del dolore tra le pazienti con o senza aderenze pelviche.

I valori sono espressi come mediana [range].

Fase	No (n = 25)	Aderenze (n = 15)	P
1 Introduzione Catetere in Utero	1 [0-1]	1 [0-1]	0.3
2 Introduzione Ago di Veress nel Douglas	1 [0-1]	1 [0-2]	0.09
3 Introduzione Trocar in Pelvi	1 [0-1]	1 [0-2]	0.07
4 Visualizzazione Organi Pelvici	2 [1-4]	4 [3-5]	< .0001
5 Cromoperturbazione	3 [2-4]	4 [2-5]	0.03



## Discussione e Conclusioni

In questo studio, abbiamo valutato il punteggio del dolore in ogni fase della procedura ambulatoriale di idrolaparoscopia transvaginale (THL). La fase più dolorosa è stata la cromopertubazione seguita dalla visualizzazione degli organi pelvici. Gli altri tre passaggi sono stati caratterizzati da un livello minimo di dolore. La THL offre diversi vantaggi per il work-up della infertilità e l'esplorazione degli organi riproduttivi. Infatti, ha una elevata efficacia e sicurezza per l'esplorazione pelvica e può sostituire l'isterosalpingografia e la laparoscopia come strumento diagnostico di prima linea (17). Diversi studi hanno confrontato la THL alla laparoscopia per la valutazione pelvica.

Watrelet et al. (18) hanno dimostrato una concordanza del 96,1% tra le due procedure e che le pazienti avrebbero potuto evitare una laparoscopia nel 93% dei casi. Campo et al. (19) nel loro studio hanno confrontato l'accuratezza diagnostica tra THL e laparoscopia nel rilevare l'endometriosi e le aderenze, e trovarono una concordanza del 95% per la THL ed il 74% per la laparoscopia standard per le adesioni tubo-ovariche; inoltre evidenziarono una concordanza del 63% con la idrolaparoscopia transvaginale e del 37% con la laparoscopia standard per le aderenze ovariche. Lo stesso gruppo ha anche mostrato che la THL è superiore alla laparoscopia standard per la diagnosi di sottili aderenze endometriosiche dell'ovaio (20).

La THL potrebbe sostituire la isterosalpingografia come primo step diagnostico nelle pazienti infertili. Infatti, Cicinelli et al. (14), hanno comparato la concordanza nella diagnosi di anomalie tubariche ed uterine tra THL e la isterosalpingografia. Gli autori hanno mostrato una concordanza del 95,5% tra l'isterosalpingografia e THL per la diagnosi di patologia tubarica. Un altro studio ha valutato l'utilità ed il valore prognostico della THL in donne sterili e ha

dimostrato che la THL è utile nella scelta della strategia per il trattamento appropriato e potrebbe rappresentare un'alternativa alla laparoscopia convenzionale (15). Solo recenti studi hanno valutato il dolore e la tollerabilità della THL. Moore et al. (21) hanno riportato uno score di 4.2 di dolore su una scala VAS e hanno mostrato che il 96% delle pazienti rifarebbe nuovamente la procedura. In uno studio prospettico, Van Tetering et al. (22) hanno dimostrato che la capacità della THL di predire una gravidanza spontanea era simile alla laparoscopia. Nello stesso studio è stata anche valutata l'accettabilità della procedura ed hanno dimostrato che il punteggio di tollerabilità su una scala VAS era basso, indicando un' alta accettabilità. Un altro studio ha confrontato la tollerabilità della THL a quella della isterosalpingografia prima ed al termine della procedura. Gli autori hanno dimostrato che il dolore post procedura era significativamente maggiore dopo isterosalpingografia rispetto alla THL (13). Non esistono dati su quale sia la fase più dolorosa durante la THL. Infatti, tutti gli studi precedenti hanno valutato la tollerabilità della THL al termine della procedura e questi dati possono essere ostacolati da bias. Una delle procedure diagnostiche più eseguite durante il work-up diagnostico per l'infertilità è l'isterosalpingografia. Il disagio principale di questa procedura è durante l'iniezione del colorante dovuto allo stiramento delle tube. Uno studio recente (23) ha valutato il dolore durante le diverse fasi della isterosalpingografia utilizzando una scala VAS e hanno trovato che il momento più doloroso è stato l' iniezione di colorante con un punteggio VAS del dolore medio di  $5.12 \pm 1.45$ . Questo valore sembra essere molto simile al risultato trovato nel nostro studio durante la cromopertubazione con THL. Considerando che la THL è un esame più completo dell'isterosalpingografia, il fatto che la sua fase più dolorosa provoca un dolore simile alla isterosalpingografia, può indurre le donne ad accettare questa procedura più facilmente. I nostri

risultati sono difficilmente paragonabile allo studio precedente per due motivi principali. Prima di tutto, il nostro studio è volto a valutare il dolore durante la procedura, mentre gli altri studi chiedevano al paziente stesso di valutare il dolore dopo la procedura. Questo approccio può indurre una recall bias e può essere influenzato sia dall'aspettativa che la paziente ha prima di effettuare la procedura che dal sollievo che la paziente avverte alla fine della procedura. Per questo motivo non abbiamo usato un punteggio VAS, usato negli studi prima menzionati, ma una scala Likert a 5 punti, perché questo tipo di scala può essere completata oralmente durante la procedura. Anche per questo motivo, il nostro risultato non può essere confrontato con altri studi. Come il nostro studio dimostra, la fase più dolorosa della procedura è la cromoperturbazione, che non è direttamente correlata alla procedura chirurgica e può essere causata dallo stiramento delle tube al passaggio del blu di metilene. Tutte le altre fasi inducevano un lieve dolore (massimo 2 della scala Lickert) che era molto accettabile dalle pazienti. Oltre alla cromopertubazione, solo la visualizzazione degli organi pelvici presentava uno score del dolore maggiore di 1. Questo risultato può essere dovuto alla elevata prevalenza di pazienti con aderenza pelvica (32%). In effetti, queste pazienti hanno riportato un punteggio del dolore maggiore durante questa fase rispetto alle pazienti senza aderenze. Questo potrebbe indicare che il dolore è legato allo stiramento delle aderenze tra gli organi.

I principali punti di forza di questo studio sono la popolazione di pazienti selezionati e la possibilità di segnare il dolore come viene percepito dalle pazienti; va però sottolineato che si tratta di uno studio pilota.

In conclusione, riteniamo che essere in grado di consigliare alle pazienti su cosa aspettarsi dalla procedura aumenti significativamente la tollerabilità di questa procedura.

## Bibliografia

1. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2000;20:76–82.
2. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:523–46.
3. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis – a cause for infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 2006;113:902–8.
4. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, et al. Diminished pregnancy rates in endometriosis due to impaired utero-tubal transport function assessed by hysterosalpingoscintigraphy (HSSG). *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:1391–6.
5. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S (2002) A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:630–634
6. Brosens I, Gordts S, Campo R (2001) Transvaginal hydrolaparoscopy but not standard laparoscopy reveals subtle endometriotic adhesions of the ovary. *Fertil Steril* 75:1009–1012
7. Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I (1998) Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod* 13:99–103
8. Decker, A (1944) Culdoscopy: a new method in diagnosis of pelvic disease. *Am J. Surg.* 64,40-44
9. Kelly, J.V., and Rock, J (1956) Culdoscopy for diagnosis in infertility. *Am J. Obstet. Gynecol.* 76, 523-537.
10. Gordts, S.J., Campo, R., Rombauts, L., Brosens, I (1998) Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Human Reprod.* 13, 99-103.
11. Watrelot, A., Dreyfus, J.M., Andeline, J.P (1999) Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Human Reproduction.* 14, 707-11
12. Darai, E., Dessole, L., Lecuru, F., Brosens, I (2000) Transvaginal hydrolaparoscopy compared with laparoscopy for the evaluation of infertile women: a prospective comparative blind study. *Human Reproduction.* 15, 2379-2382.

13. Casa, A., Sesti, F., Marziali, M., Piccione, E ( 2002) Transvaginal hydrolaparoscopy vs.conventional laparoscopy for evaluating unexplained primary infertility in women. *J. Reprod Med* 47, 617-620.
14. Cicinelli, E., Matteo, M., Causio, F., Schonauer, L.M., Pinto, V., Galantino ,P. (2001) Tolerability of the mini-pain-endoscopic approach (transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy) versus hysterosalpingography in outpatient infertility investigation. *Fertil Steril.*76,1048-1051.
15. Fujiwara,H., Shibahara ,H., Hirano,Y., Suzuki,T., Takamizawa ,S., Sato, I ( 2003) Usfulness and prognostic value of transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. *Fertil Steril.* 79,186-189.
16. La Sala, GB., Montanari ,R., Dessanti, L., Cigarini, C., Sartori, F (1998) The role of diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 70,378-380.
17. De Wilde, R.L., and Brosens, I (2012) Rationale of first-line endoscopy-based fertility exploration using transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy. *Human Reproduction.* 27,2247-2253.
18. Watrelot , A., Nisolle, M., Chelli, H., Rongieres, C., Racinet, C (2003) Is laparoscopy still the gold standard in infertility assessment? A comparasion of fertuloscopy versus laparoscopy in infertility. *International Group for Fertuloscopy Evaluation. Human Reproduction.*18, 834-839.
19. Campo, R., Gordts, S., Rombauts , L., Brosens, I (1999) Diagnostic accuracy of transvaginal hydrolaparoscopy in infertility. *Fertil Steril.* 71, 1157-1160.
20. Brosens, I., Gordts, S., Campo, R (2001) THL is superior to standard laparoscopy for detection of subtle endometriotic adhesions of the ovary. *Fertil Steril.*75,1009-12.
21. More, M.L., Cohen, M., Liu, GY (2003) Experience with 109 cases of transvaginal hydrolaparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparos.* 10,282-285
22. Van Tetering, E.A., Bongers, M.Y., Wiegerinck , M.A., Mol, B.W., Koks, C.A (2007) Prognostic capacity of transvaginal hydrolaparoscopy to predict spontaneous pregnancy. *Human Reproduction.* 22,1091–1094.
23. Chauhan, M.B., Lakra, P., Jyotsana,D., Nanda, S., Mallhota, V (2013) Pain relief during hysterosalpingography: role of intracervical block. *Arch Gynecol Obstet.* 287,155-159.
- 24.

## Capitolo 4

### Endometriosi Extrapelvica: Trattamento Laparoscopico dell'Endometriosi Diaframmatica

#### Endometriosi Extrapelvica

L'endometriosi in base al sito che interessa viene diagnosticata come endopelvica o extrapelvica (1-8). Gli impianti ectopici endopelvici comprendono le ovaie, le tube di Falloppio ed i legamenti uterosacrali posteriore dell' utero, mentre, gli impianti extrapelvici, che sono più insoliti rispetto a quelli endopelvici, sono la parete addominale, le cicatrici del perineo, il tratto urinario e gastrointestinale, il torace e la mucosa nasale.

#### *Endometriosi della parete addominale*

La parete addominale è il luogo ove si riscontrano in maggior modo gli impianti di endometriosi extrapelvica (9). Endometriosi della parete addominale è di solito associata con una procedura chirurgica sull'utero ed interessa soprattutto le donne sottoposte ad un taglio cesareo (10-15). Il sintomo clinico più comune nelle donne con endometriosi addominale è un dolore addominale focale, costante che non si associa sempre al ciclo mestruale (11-14). Questo dolore è spesso atipico in modo che possa essere misconosciuto e portare a diagnosi errate. I pazienti possono anche sentire una massa palpabile nell'area del sito chirurgico. Metodi diagnostici per rivelare un' endometriosi addominale sono: l' ecografia, tomografia computerizzata ( TAC) e la risonanza magnetica nucleare (MRI). L'Ecografia non è il metodo diagnostico specifico per l' endometriosi addominali, quindi mostra solamente una massa a livello della parete addominale; questa massa si presenta come una lesione ipoecogena contenente una vascolarizzazione

interna e può anche contenere aree cistiche. Tale massa addominale può andare in diagnosi differenziale con neoplasie (come il sarcoma o linfoma), sutura granulomatosa, ernia ventrale, ascesso o ematomi (16,17). La TAC e la RM anche essi rilevano una massa solida sulla parete addominale, e quindi non possono essere considerati come specifici metodi diagnostici di un endometriosi, ma possono rivelare un sospetto diagnostico elevato di endometriosi (18,19). Quindi, la biopsia eco guidata sembra essere il più accurato metodo diagnostico per le donne con masse sulla parete addominale.

Il miglior trattamento dell'endometriosi addominale è l'ampia escissione chirurgica della zona interessata (10).

### *Endometriosi Toracica*

L'endometriosi del torace è una entità clinica che comprende la presenza di tessuto endometriale ectopico a livello della pleura, del pericardio e raramente del diaframma. Questo viene spesso espressa come pneumotorace catameniale. Lo pneumotorace catameniali è il più comune sintomo clinico dell'endometriosi toracica, che comprende altre quattro entità. Queste sono: l'emotorace catameniale, l'emottisi catameniale, i noduli polmonari endometriosici ed i dolori catameniali al petto. Il carattere catameniale di tutti questi sintomi è il risultato del ciclo mestruale (20). Più in particolare, per lo sviluppo di uno pneumotorace catameniale è necessario la presenza di tessuto endometriale in cavità toracica. Ci sono molte teorie che cercano per spiegare questo fenomeno. La teoria di Suginamy et al. suggerisce che il tessuto endometriale può circolare con il fluido peritoneale nella cavità addominale seguendo un percorso circolare lungo il canale peritoneale di sinistra sopra il pavimento pelvico ed a destra della superficie

peritoneale del diaframma. Questo "percorso", spiega la maggior frequenza di pneumotorace catameniale al lato destro (21). L'altra domanda che sorge è come queste particelle endometriali raggiungono la pleura ed il polmone. Nonostante il fatto che ci sono piccole lacerazioni peritoneali, che consentono il passaggio di particelle inferiori a 30  $\mu\text{m}$ , per entrare nello spazio diaframmatico, deve esserci anche un difetto di continuità anatomica del diaframma per permettere all'aria di passare e causa uno pneumotorace (22). Un'altra teoria della patogenesi di pneumotorace catameniale è stata annunciata da Kirschner et al., che chiamò "sindrome della membrana porosa". Secondo questa teoria preesistenti lesioni diaframmatiche consentono al fluido ed al gas di attraversare la membrana e che il comune sviluppo di pneumotorace nel lato destro è il risultato della presenza del fegato e l'effetto valvola che esso può causare sulla pressione intraperitoneale (23). Le altre quattro entità cliniche che formano la Sindrome Endometriosa Toracica quali emottisi catameniale, emotorace catameniale, noduli polmonari e dolore toracico catameniale possono essere il risultato di lesioni polmonari causate dalla diffusione metastatica di tessuto endometriale. Infatti le cellule endometriali sembrano embolizzare i vasi sanguigni del polmone, nonché invadere l'epitelio respiratorio (22). Un'altra causa di emottisi catameniale può essere l'aumento delle prostaglandine F<sub>2</sub>, che può causare la rottura di bolle e vesciche che possono essere presenti nei polmoni normali (22). Oltre ai casi di endometriosi del sistema respiratorio inferiore, vi sono descritti due casi in letteratura che fanno riferimento ad endometriosi del sistema respiratorio superiore e più specificamente ad endometriosi nasale. L'endometriosi nasale provoca epistassi ciclica e dolore nasale, che è sincrono con il ciclo mestruale (24).



### *Endometriosi del tratto gastrointestinale*

L'endometriosi extrapelvica può anche essere rinvenuta nel fegato e nella cistifellea, ma queste entità sono estremamente rare. In letteratura sono descritti circa quattordici casi di endometriosi del fegato e nella maggior parte i loro i pazienti erano affetti da dolore e da una sensazione di peso nel quadrante superiore destro dell'addome. Ci sono anche casi di endometriosi del fegato in cui era presente un ittero ostruttivo (25-29). L'endometriosi della colecisti è estremamente rara. Ci sono due casi in letteratura con riferimento ad endometriosi della colecisti (30). In alcune donne l' endometriosi si verifica nel tratto gastrointestinale. Questa è chiamata endometriosi intestinale. I sintomi più comuni di endometriosi intestinali sono il sanguinamento rettale e dolore, movimenti intestinali dolorosi, la perdita di appetito, crampi e dolori allo stomaco, la nausea ed il vomito, la stipsi e /o diarrea, il gonfiore addominale e gas nell'addome. Tutti questi sintomi tendono a peggiorare durante le mestruazioni (31-34). La posizione più comune di endometriosi intestinale extrapelvica è a livello dell'ultima parte dell'ileo (piccolo intestino), e del cieco (la prima parte dell'intestino crasso), e dell' appendice (35).

### *Endometriosi del tratto urinario*

L'endometriosi del rene è una condizione rara. I sintomi più comuni di endometriosi renale sono dolore locale ed un'ematuria raramente ciclica. Di solito arriva come una manifestazione clinica improvvisa. Talvolta la lesione può essere totalmente asintomatica e può essere diagnosticata dopo nefrectomia per presunto carcinoma renale (36,37). Nell'endometriosi ureterale, l'interessamento ureterale è spesso limitato ad un solo uretere e solitamente a quello di sinistra. Per quanto concerne l'aspetto patologico esistono due tipi principali di endometriosi ureterale: l'

estrinseca e l' intrinseca. Nell' estrinseca , il tipo più comune, i tessuti coinvolti sono il tessuto ghiandolare e stromale, e l'avventizia dell'uretere o il connettivo circostante. Nel tipo intrinseco sono coinvolti la lamina propria, o il lume ureterale (38,39). L' endometriosi ureterale può portare ad ostruzione delle vie urinarie con conseguente idrouretere ed idronefrosi ed anche alla perdita della funzionalità renale (40).

#### *Localizzazioni rare di endometriosi*

Tra le altre rare localizzazioni di endometriosi è importante citare l' endometriosi dei grandi muscoli come degli adduttori (41), l'endometriosi del muscolo retto addominale % (42), l'endometriosi del gluteo, che può essere causa di sciatica catameniale (43).

## Endometriosi Diaframmatica

La prevalenza dell' endometriosi diaframmatica è stata riportata in circa lo 0,19% delle lesioni (44). Il primo caso di endometriosi diaframmatica fu riportato da Brews nel 1954 (45). Sporadiche pubblicazioni hanno descritto un numero limitato di casi di endometriosi diaframmatica e la più grande serie riportava il trattamento di 24 pazienti (46). In realtà, non esistono linee guida sul trattamento dell'endometriosi diaframmatica, e questa malattia rara è ancora oggetto di dibattito perché solleva diverse sfide per quanto concerne la diagnosi ed il trattamento. Nel seguente studio presentiamo un'un'ampia serie di pazienti affette da endometriosi diaframmatica che sono state trattate per via laparoscopica in un centro di riferimento per la cura dell'endometriosi, in un periodo di 7 anni.

## Materiali e Metodi

Tutti le pazienti sono state sottoposte a laparoscopia tra per l'endometriosi sospetta o diagnosticata e per dolore pelvico. Tra queste è stato identificato ed analizzato con una valutazione retrospettiva un sottogruppo di pazienti con diagnosi intraoperatoria di endometriosi diaframmatica. La diagnosi si è basata sulle caratteristiche lesioni endometriosiche osservate durante laparoscopia, e successivamente confermate con esame istopatologico. I dati clinici, anamnestici e di diagnostica strumentale sono stati raccolti pre-operatoriamente. Ogni paziente è stata sottoposta ad ecografia addominale ed ecografia pelvica e transvaginale, mentre la risonanza magnetica (MRI) e / o il clisma opaco a doppio contrasto con bario sono stati richiesti solo in caso di sospetto coinvolgimento del fegato, in caso di sospetta adenomiosi uterina e di sospette infiltrazioni dell'intestino. Tutte le pazienti hanno firmato un consenso informato preoperatorio. La laparoscopia è stata eseguita con la paziente in anestesia generale endotracheale in un posizione litotomia dorsale. La membrana diaframmatica è stata esaminata durante l'esplorazione addominale di routine. Per una migliore visualizzazione del diaframma, se necessario, il paziente veniva posto in una posizione di anti-Trendelenburg e veniva usata un'ottica 30°. Quando le lesioni diaframmatiche non erano accessibili dal trocar sovrapubico, veniva inserito un trocar accessorio di 5 mm sul quadrante superiore destro o sinistro dell'addome, in base al sito dell'impianto diaframmatico endometriosico. Il primo chirurgo di solito si posizionava tra le gambe della paziente, usando i trocars sovrapubici e quello del quadrante superiore destro dell'addome. In caso di coinvolgimento posteriore del diaframma, una migliore esposizione si otteneva attraverso la mobilitazione del fegato con un'incisione e sezione del legamento rotondo e del legamento falciforme verso il suo apice. Con una pinza

atraumatica o con l'utilizzo dell'irrigatore veniva spinto il fegato in posizione dorso - caudale per ottenere una migliore esposizione del peritoneo posteriore del diaframma. Le lesioni diaframmatiche sono state accuratamente registrate e riportate nella descrizione operatoria come tipo, numero, diametro, profondità, e posizione.

Sono state definite tre diversi tipi di lesioni : " Foci " una lesione sottile e superficiale, in genere con un diametro massimo inferiore o uguale ad 1 cm; " Noduli, " impianti solidi tridimensionali, che di solito si presentano con un diametro superiore ad 1 centimetro; "Placche" lesioni fibrotiche bidimensionali che creavano aderenze tra membrana e fegato, di solito con diametro superiore a 3 centimetri. Lesioni diaframmatiche superficiali (cioè, che coinvolgevano la sierosa peritoneale, senza infiltrazione della muscolare), isolate, inferiori a 5 millimetri venivano solitamente vaporizzate con Coagulatore Argon Beam (ABC) per evitare un'eccessiva ischemia, con conseguente pneumotorace. Le lesioni profonde venivano invece asportate tramite un'attenta dissezione e l'emostasi veniva effettuata con Coagulatore Argon Beam o con Diatermocoagulazione. Le lesioni, insieme ad un margine peritoneale libero da endometriosi venivano trazionate con l'ausilio di una pinza da presa laparoscopica (Figura. 1A-C). Ogni minimo residuo di endometriosi veniva vaporizzato per ottenere un'eradicazione completa della malattia. In caso di infiltrazione a tutto spessore del diaframma con tenaci aderenze alla parete muscolare si richiedeva un'apertura inevitabile della pleura. Successivamente veniva eseguita una sutura laparoscopica riassorbibile dopo un'adeguata espansione del polmone ottenuto mediante una ventilazione a pressione positiva e un'aspirazione progressiva di aria, utilizzando l'aspiratore inserito nella fessura diaframmatica. Un nodo intracorporeo con un filo 1-0 oppure 2-0 con ago 27 Fr veniva effettuata ( Figura 1 D).

Lo pneumotorace veniva ridotto durante l'intervento prima di collocare il punto finale della sutura diaframmatica. Direttamente nella cavità pleurica veniva posizionato un' aspiratore e veniva effettuata una chiusura finale della pleura. Dopo una delicata aspirazione, l'aspiratore d'aria veniva delicatamente rimosso, veniva effettuata la restante sutura e tramite soluzione fisiologica veniva valutata l'integrità della stessa.

Sono stati valutati la perdita di sangue ed i tempi operatori. In tutte le pazienti veniva effettuata una radiografia post operatoria del torace per valutare il residuo di pneumotorace. Sono stati raccolti dati circa la media dei giorni di degenza post operatoria e delle complicanze post operatorie; ogni paziente è stata valutata a 30 e poi a 120 giorni dall'intervento , in ambulatorio. Sono stati raccolti dati circa la sintomatologia e circa gli esami clinici ed ecografici effettuati.

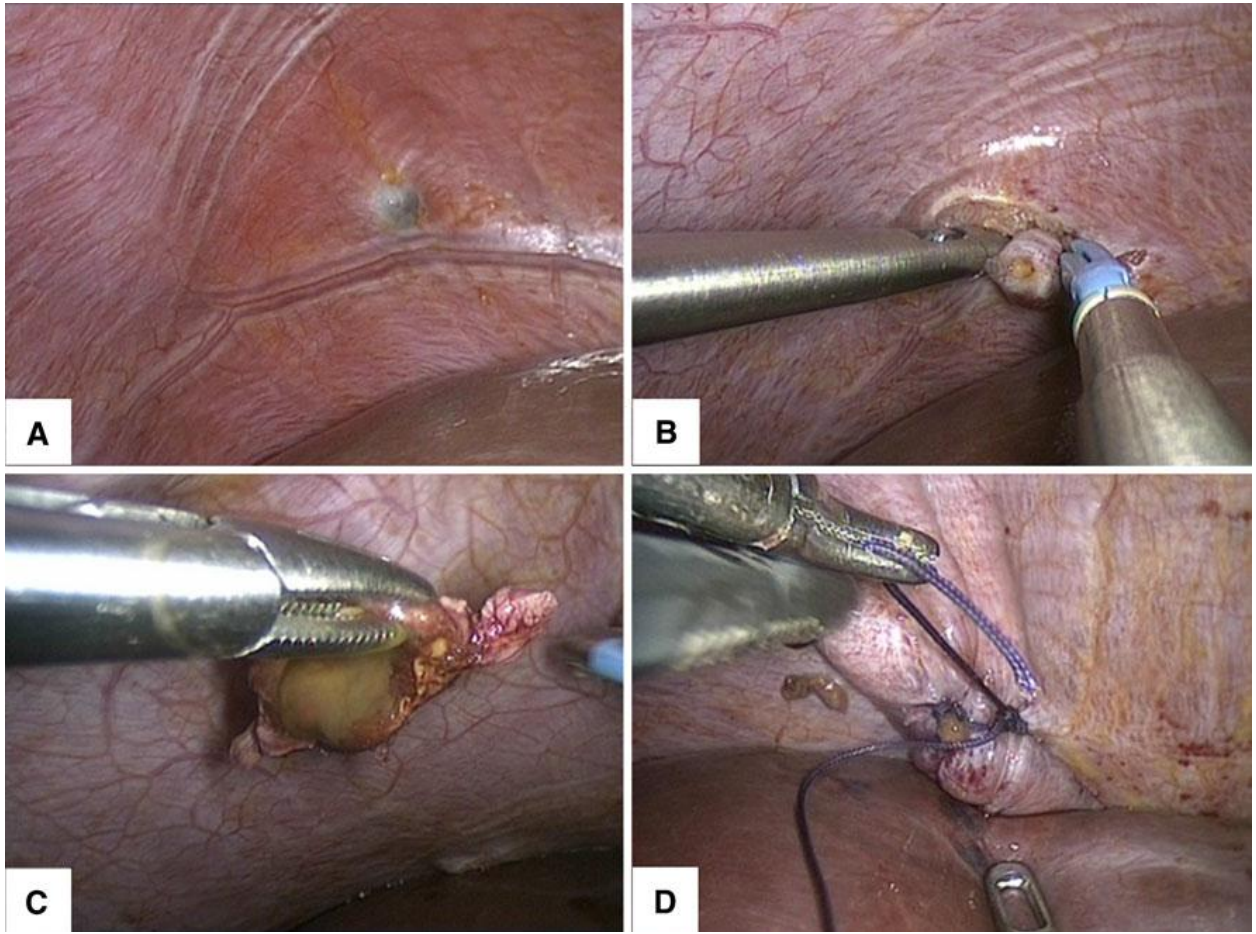


Figura 1. Tecnica chirurgica Laparoscopica per eradicazione dell'Endometriosi Diaframmatica

## Risultati

Delle 3.008 pazienti con endometriosi pelvica sottoposte a chirurgia laparoscopica nei 7 anni del periodo dello studio, furono trattati 46 casi ( 1.5%) con interessamento del diaframma. Quasi la metà delle pazienti erano già state trattate per endometriosi ( 47.8%). La maggior parte delle pazienti (77%) ha subito un precedente trattamento chirurgico non radicale o una laparoscopia diagnostica; tre pazienti avevano avuto un precedente intervento radicale per endometriosi, due con resezione intestinale ed uno con uretero-cisto-neostomia. Una paziente aveva una diagnosi precedente di endometriosi diaframmatica trattata con diatermocoagulazione. Alla visita preoperatoria solamente 14 pazienti ( 30%) riferivano sintomi suggestivi di interessamento diaframmatico come dolore alla spalla (quasi sempre quella destra), dolore toracico / al quadrante in alto a destra, mentre due pazienti hanno riportato almeno un precedente episodio di pneumotorace catameniale. Nessuno delle restanti pazienti hanno riferito alcun sintomo che potrebbe essere direttamente connesso ad endometriosi diaframmatica, e la malattia è stata rilevata la prima volta durante l'intervento chirurgico. Le lesioni diaframmatiche in 10 pazienti (21,7%) furono sospettate pre-operatoriamente con tecniche di imaging :

3 con Risonanza Magnetica Nucleare, 7 con ecografia addominale. Quaranta pazienti (86,9%) erano allo stadio IV, mentre il 6,5% era allo stadio II e III, secondo la classificazione dell'American Fertility Society (AFS). Trentacinque pazienti (76%) hanno avuto una diagnosi intraoperatoria di endometriosi pelvica severa. In 32 pazienti (69,5%), sono stati rinvenuti impianti endometriosici sul retto-sigma o sul tenue di cui 10 (21,7%) avevano coinvolgimento intestinale multiplo. Ogni paziente con infiltrazione intestinale è stata sottoposta a resezione intestinale per via laparoscopica (a causa di sintomatologia pelvica e / o stenosi superiore a 50%



), ed in quattro di queste pazienti fu eseguita una ileostomia temporanea. Tre pazienti con pielectasia monolaterale, causata da una stenosi dell'uretere pelvico, sono state sottoposte ad ureterocisto-neostomia. Le lesioni diaframmatica erano multiple in 32 pazienti (69,5%), mentre 14 pazienti (30,4%) avevano lesioni singole. La metà della serie presentava "foci" endometriali ", mentre in 21 pazienti gli impianti sono stati descritti come superficiale o noduli profondi e 2 sono stati definiti come " placche ". Trentaquattro pazienti (74%) hanno avuto lesioni più piccole di 1 cm, mentre in 12 pazienti (26%) il diametro massimo della lesione variava da 1 a 5 cm. Le lesioni sono state considerate profonde in 11 pazienti (23,9%) e superficiale in 35 pazienti (76%). Gli impianti diaframmatici in 40 pazienti (86,9%), erano presenti sul lato destro, in 5 pazienti (10,8%) erano bilaterali, ed in una sola paziente vi era una singola lesione a livello dell'emidiaframma di sinistra. In nove casi (19,6%) vi era coinvolgimento di altre strutture dell'addome superiore: sei pazienti (13%) presentavano impianti endometriosici sulla capsula di Glisson, una paziente (2,1%) ha presentato infiltrazione del pericardico con concomitante infiltrazione pleurica bilaterale. Tra sei pazienti con endometriosi epatica, solo una aveva coinvolgimento bilaterale : il nodulo è localizzato a 1 cm sulla sinistra del lobo anteriore del (segmento III) del fegato, e multipli impianti erano sul lobo destro causando aderenze con l'emidiaframma omolaterale. Nel primo caso, la malattia è stata trattata con resezione del margine anteriore del lobo epatico sinistro (segmento III). Le restanti cinque pazienti con endometriosi limitata al lobo destro del fegato sono state trattate con Argon Beam per lesioni superficiali; inoltre una paziente è stata sottoposta a resezione di un profondo nodulo sub epatico di destra. In quattro pazienti, le lesioni endometriosiche sul diaframma non sono state trattate a causa di una lesione piccola (inferiore a 2 mm) posteriore a destra asintomatica. In 13 pazienti ,

le lesioni sono state vaporizzate con Argon Beam . Una paziente è stata trattata con stripping di una placca superficiale vicino al tendine centrale dell'emidiaframma destro. In 17 (37%) pazienti, le lesioni sono state trattate con Diatermocoagulazione. Le restanti 11 pazienti (24%) sono state sottoposte a dissezione e completa escissione della lesione ed in 9 casi (81,8%) si è effettuata una resezione diaframmatica. In cinque casi fu necessaria una resezione diaframmatica a tutto spessore con apertura della cavità pleurica , tra queste in 4 pazienti fu effettuata una sutura diaframmatica (80%) . La sutura diaframmatica non è stata eseguita in una paziente a causa di un gap diaframmatico di 2 mm e di un non significativo pneumotorace. Un drenaggio toracico postoperatorio è stato applicato in tre casi. Due di queste presentavano un persistente moderato pneumotorace guarito nelle successive 48 ore. Una paziente è stata sottoposta a conversione laparotomica a causa di un grave coinvolgimento pleurico e diaframmatico bilaterale . In questo caso, è stata effettuata una incisione mediana xifo sovra-ombelicale eseguita alla fine di una escissione laparoscopica radicale di endometriosi pelvica (47). La maggior parte delle pazienti sintomatiche sono state trattate con una completa asportazione dei noduli. Solo tre pazienti con dolore addominale al quadrante superiore destra e dolore catameniale alla spalla destra, presentavano endometriosi diaframmatica superficiale e avevano bisogno solo di diatermocoagulazione. L'overall della perdita media di sangue intraoperatorio stimato era di 288 ml (range 30-1,000ml ) ; il tempo operatorio medio è stato di 240 min (range 45-540 min) . La perdita di sangue stimata media era di 45 ml, (range 0-200) e il tempo operatorio medio era 15 min (range 3-80) solo per la fase di diaframmatica.

I risultati anatomopatologici hanno rivelato endometriosi pelvica in 100% dei pazienti, mentre endometriosi diaframmatica era microscopicamente documentata in tutti i campioni dopo biopsia o escissione. Alcune deiscenze post-operatorie di suture diaframmatica sono state rilevate. In nessuna paziente fu necessario il posizionamento di un drenaggio postoperatorio per lo sviluppo di uno pneumotorace. La degenza ospedaliera media è stata di 7 giorni (range 2-21). Tutte le 14 pazienti con sintomi suggestivi per endometriosi diaframmatica riportavano un completo sollievo del dolore al follow-up postoperatorio a 30 e 120 giorni.

## Discussione e Conclusioni

L'endometriosi è sicuramente la più frequente causa di dolore pelvico nelle donne in età riproduttiva (48) e può causare sofferenza prolungata e disabilità, che colpisce in maniera negativa la qualità della vita delle donne affette (49,50).

Questa malattia di solito colpisce gli organi pelvici, ed in rari casi (0,6%) sono state segnalate in altre aree, tra cui il diaframma (51, 44).

Nel nostro studio, effettuato su 3.008 pazienti trattate, la prevalenza della malattia diaframmatica è di 1,5%. Comunemente, circa la metà delle pazienti con endometriosi diaframmatica riportavano dolore toracico a destra o epigastrico (45), in quanto la malattia si verificava con una più alta frequenza a destra del diaframma. In una recente revisione della letteratura, Vercellini et al. (48) hanno osservato che la distribuzione asimmetrica delle lesioni diaframmatiche può sostenere la teoria del reflusso. Il flusso peritoneale in senso orario trova un ostacolo sul legamento falciforme, causando un reflusso delle cellule endometriali per essere poi più rappresentate a livello dell'ipocondrio destro (44, 46, 52). La nostra serie dà ulteriore rilevanza a questa teoria, perché gli impianti di endometriosi sono stati rinvenuti sull'emidiaframma destro nello 87% delle pazienti. Inoltre, è stato suggerito che l'endometriosi diaframmatica può essere un precursore dell'endometriosi epatica, pleurica, e del pericardico (51, 46, 53). L'estensione a questi organi sarebbe per contiguità o attraverso difetti del diaframma. A sostegno di questa ipotesi, nel nostro studio la diffusione della malattia diaframmatica al fegato, alla pleura, e al pericardio era rara (2%) e si è verificata in presenza di grandi o multiple lesioni diaframmatiche spesso portando a gravi aderenze, che potrebbe rappresentare un ulteriore ostacolo per le cellule dell'endometrio circolanti.

Come affermato da Ishimura e Masuzaki (55), gli impianti diaframmatici non si presentano come lesioni isolate dell' addome superiore ma sono quasi tutti i casi associati a grave coinvolgimento pelvico; in questo contesto, la teoria della mestruazione retrograda trova ancora un altro supporto .

Nella nostra serie di pazienti, il 100% aveva malattia pelvica ed il 93,4% allo stadio III o IV. Questi dati suggeriscono che la probabilità della malattia diaframmatica è maggiore nei casi con grave endometriosi pelvica.

La diagnosi precoce di endometriosi diaframmatica è una sfida perché le lesioni sono spesso sub centimetriche e superficiali. Nella nostra esperienza, l'ecografia addominale preoperatoria riferiva un sospetto di endometriosi diaframmatica solo in sette pazienti (15%), tra le quali sei erano sintomatiche, mostrando quindi uno strumento di imaging accurata solo in presenza di un alto grado di sospetto. Pertanto, crediamo che in caso di grave endometriosi pelvica, un' approfondita esplorazione del diaframma è obbligatoria. L'anatomia dell'alto addome deve essere ben chiara al chirurgo. Il diaframma è diviso in una metà destra ed una metà sinistra, presenta una porzione spessa aponeurotica chiamato " tendine centrale, " e riceve la sua innervazione dal nervo frenico (56). Danni iatrogeni di questo nervo sono insoliti e non comuni (57). In un articolo , Redwine (46) riporta un' escissione fino a 12 cm senza danni all' innervazione del diaframma. A nostra conoscenza, nessuno dei pochi casi esistenti in letteratura hanno riportato paralisi diaframmatica post-operatoria dopo intervento chirurgico per endometriosi. Nella nostra serie, nessuna paziente ha avuto paralisi diaframmatica postoperatoria, anche quelle sottoposte a resezione diaframmatica pericardica e pleurica bilaterale . A nostro parere, questo può essere dovuto : (a) maggiore incidenza e diffusione della

malattia nel diaframma destro (13% nella nostra serie); (b) rare lesioni nella parte centrale/e lesioni che coinvolgono il tendine centrale (2% nella nostra serie); (c) rare infiltrazione diaframmatiche a tutto spessore che hanno richiesto una resezione a tutto spessore (10,8% nella nostra serie), (d) rare lesioni profonde infiltranti il diaframma posteriore destro ;(e) meno incidenza di lesioni profonde rispetto a quelli superficiali (23,9 contro 76,1% nella nostra serie). L'approccio chirurgico al diaframma è principalmente di competenza di chirurghi generali, di solito chiamati per riparare rotture derivanti da traumi o per correggere ernia iatale. I ginecologi generali non sono avvezzi ad indagare o trattare malattie dell' addome superiore, ad eccezione dei ginecologo-oncologo che dovrebbe essere in grado di effettuare una completa chirurgia citoriduttiva come nei casi di carcinoma ovarico avanzato, come in più del 40% dei pazienti che presentano metastasi diaframmatiche (58). Noi crediamo che la tecnica di eradicazione dell'endometriosi spesso imita la chirurgia oncologica, a causa del comportamento infiltrante "onco-mimetico " dell' endometriosi, che ricorda il cancro ovarico o del retto con il coinvolgimento diaframmatico. Per questo motivo, la conoscenza della tecniche chirurgiche di citoriduzione avanzata del cancro ovarico rappresenta uno strumento fondamentale per l'approccio all'endometriosi diaframmatica.

In una recente serie di pazienti trattati per carcinoma ovarico avanzato, Fanfani et al. (59) hanno proposto diverse tecniche chirurgiche per l'eradicazione delle metastasi diaframmatiche.

Viene effettuato un debalking dei noduli quando le lesioni non erano più di quattro e avevano un diametro minore di 2 cm; mentre in tutti gli altri casi veniva effettuata la resezione radicale del peritoneo diaframmatico .

Inoltre, l'Argon Beam è stato usato nel caso di piccoli noduli (minori o uguali a 2 mm), mentre

resezioni maggiori venivano definite come " peritonectomia " per lesioni superficiali e

" resezione " quando veniva eseguita una resezione a tutto spessore del muscolo diaframmatico e del peritoneo sovrastante. I nostri risultati chirurgici sono concordanti con quelli riportati da Fanfani. Noduli endometrioidici singoli e superficiali sono stati trattati con successo da ABC o DTC senza sequele ischemiche o perforazione del diaframma. Inoltre, l'apertura del diaframma si è verificata solo dopo asportazione di noduli maggiore di 2 cm di diametro, mentre le lesioni più piccole erano sempre superficiali.

La chirurgia citoreduttiva per il cancro ovarico dovrebbe essere classicamente eseguita per via addominale per palpare con maggiore precisione ogni struttura retroperitoneale e per eseguire complesse procedure di asportazione radicale. Nonostante l'approccio chirurgico laparoscopico (proprio del ginecologo oncologo) è diverso da quello di un chirurgo generale per il trattamento dell'endometriosi severa, la procedura chirurgica (strippaggio / resezione epatica diaframmatica, mobilitazione del fegato) e le abilità chirurgiche richiesti sono quasi le stesse. Nella nostra esperienza, la laparoscopia tradizionalmente è l'approccio standard per il trattamento radicale e ultraradicale dell'endometriosi pelvica (60-63). Un grande vantaggio della laparoscopia è quello di indagare adeguatamente la superficie diaframmatica senza mobilitare completamente il fegato. Secondo Redwine (46), utilizzando un'accesso ombelicale, è possibile ottenere una visualizzazione adeguata della pagina anteriore del diaframma di destra; dallo stesso accesso può essere visto quasi tutto il diaframma di sinistra, così come il lobo epatico sinistro. Quando l'endometriosi pelvica viene approcciata per via addominale, per l'esplorazione dell'alto addome bisognerebbe effettuare un'incisione mediana fino allo xifoide con una maggiore invasività e morbilità.

Redwine ha introdotto il concetto di " lesioni sentinella " vale a dire, noduli / foci endometriosisi minori di 1 cm di diametro sul diaframma anteriore destra, che può nascondere lesioni diaframmatiche posteriori. Infatti, le lesioni più significative si trovano sul diaframma posteriore, più comunemente sul lato destro e può essere causa di una sottostima della malattia, con conseguente persistenza e reiterazione dei sintomi. Crediamo che ogni sforzo dovrebbe essere fatto, in presenza di lesione diaframmatica anteriore destra, per visualizzare adeguatamente la superficie posteriore destra dell'emidiaframma, poiché le lesioni posteriori di sinistra sono più facilmente visibili e probabilmente meno nascoste. Questo può essere realizzato in laparoscopia facendo procedure chirurgiche per una mobilitazione del fegato e mettendo la paziente in posizione di anti- Trendelenburg mentre l'assistente tira delicatamente il fegato dorso caudalmente.

Il trattamento dell' endometriosisi diaframmatica dovrebbe essere individualizzata, considerando il numero, la distribuzione, e profondità delle lesioni, ma anche la presenza di sintomi. Il concetto di base è quello di massimizzare la visualizzazione e poi asportare completamente ogni lesione senza aprire il diaframma. Nella nostra serie, le tecniche chirurgiche includevano: diatermocoagulazione, elettrocauterizzazione con Argon-beam, strippaggio peritoneale, ed escissione chirurgica. La resezione chirurgica del diaframma fu eseguita solo quando necessaria (per esempio nel caso di infiltrazione profonda).

E' stato suggerito che l'uso di elettrocoagulazione bipolare da sola può essere pericoloso, perché è difficile stabilire la profondità del danno termico alla membrana; viceversa, l'utilizzo di Argon bear risultata ideale per gli impianti superficiali, per una buona capacità di coagulazione, ma non per vaporizzare la lesione (64). Nella nostra esperienza, entrambi gli



strumenti si sono dimostrati essere adeguati e sicuri, quindi pensiamo che la strategia chirurgica dipende dalla capacità del chirurgo di stabilire il tipo e l'estensione della malattia.

Un'altra tecnica di base per il trattamento della malattia diaframmatica dovrebbe essere la sutura laparoscopica. La difficoltà può derivare dall'ottica 30° , dalla diversa posizione del chirurgo che opera attraverso un insolito accesso del trocar, ed infine dallo spazio stretto per eseguire la sutura ed il nodo. Tuttavia, riteniamo che la sutura diaframmatica sia fattibile e sicura quando gestita da un chirurgo laparoscopista con competenze adeguate. Inoltre, abbiamo osservato che una delicata aspirazione dalla cavità pleurica durante la sutura diaframmatica potrebbe minimizzare un residuo di pneumotorace, evitando così il posizionamento del tubo toracico.

Per quanto concerne le indicazioni per il trattamento dell'endometriosi diaframmatica, riteniamo che, in vista della sua bassa morbilità, a causa della difficoltà di una precoce diagnosi preoperatoria e dell'eventuale progressione delle lesioni al fegato, alla pleura, o al pericardio, il trattamento chirurgico deve essere indicato quando la malattia è scoperta durante un'operazione. Inoltre, riteniamo che l'endometriosi diaframmatica dovrebbe essere inclusa nel concetto di completa eradicazione della malattia come per l'endometriosi pelvica.

Nella nostra esperienza, il trattamento dell'endometriosi diaframmatica si è dimostrata essere fattibile, conveniente, e con un basso tasso di complicanze, così da poter essere sempre giustificata. Tuttavia, questo tipo di chirurgia dovrebbe essere gestito in un centro di riferimento da parte di un esperto ginecologo laparoscopista con conoscenza delle tecniche chirurgiche oncologiche, e con il sostegno di un chirurgo generale laparoscopista ed un esperto anestesista.

## Bibliografia

1. Cassina PC, Hauser M, Kacel G, Imthurn B, Schroder S, Weder W: Catamenial hemoptysis. Diagnosis with MRI. *Chest* 1997, 111:1447–1450.
2. Dragoumis K, Mikos T, Zafrakas M, Assimakopoulos E, Stamatopoulos P, Bontis J: Endometriotic uterocutaneous fistula after cesarean section. A case report. *Gynecol Obstet Invest* 2004, 57:90–92.
3. Huanwen W, Hui Z, Xiaowei X, Zhaohui L: Extrauterine adenomyoma of the liver with a focally cellular smooth muscle component occurring in a patient with a history of myomectomy: case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2013, 8:131.
4. Yu JH, Lin XY, Wang L, Liu Y, Fan CF, Zhang Y, Wang EH: Endobronchial endometriosis presenting as central-type lung cancer: a case report. *Diagn Pathol* 2013, 8:53.
5. Uehara K, Yasuda M, Ichimura T, Yamaguchi H, Nagata K, Kayano H, Sasaki A, Murata S, Shimizu M: Peritoneal keratin granuloma associated with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Diagn Pathol* 2011, 6:104.
6. Emmanuel R, Lea M, Claude P, Antonio V, Marianne Z, Christophe P, Christophe B: Ileocolic intussusception due to a cecal endometriosis: case report and review of literature. *Diagn Pathol* 2012, 7:62.
7. Fadare O, Zheng W: Endometrial Glandular Dysplasia (EmGD): morphologically and biologically distinctive putative precursor lesions of Type II endometrial cancers. *Diagn Pathol* 2008, 3:6.
8. Terada S, Miyata Y, Nakazawa H, Higashimori T, Arai T, Kikuchi Y, Nozaki M: Immunohistochemical analysis of an ectopic endometriosis in the uterine round ligament. *Diagn Pathol* 2006, 1:27.
9. Ideyi SC, Schein M, Niazi M, Gerst PH: Spontaneous endometriosis of the abdominal wall. *Dig Surg* 2003, 20:246–248.
10. Patterson GK, Winburn GB: Abdominal wall endometriomas: report of eight cases. *Am Surg* 1999, 65:36–39.
11. Seydel AS, Sickel JZ, Warner ED, Sax HC: Extrapelvic endometriosis: diagnosis and treatment. *Am J Surg* 1996, 171:239.
12. Koger KE, Shatney CH, Hodge K, McClenathan JH: Surgical scar endometrioma. *Surg Gynecol Obstet* 1993, 177:243–246.

13. Dwivedi AJ, Agrawal SN, Silva YJ: Abdominal wall endometriomas. *Dig Dis Sci* 2002, 47:456–461.
14. Blanco RG, Parithivel VS, Shah AK, Gumbs MA, Schein M, Gerst PH: Abdominal wall endometriomas. *Am J Surg* 2003, 185:596–598.
15. Simsir A, Thorner K, Waisman J, Cangiarella J: Endometriosis in abdominal scars: a report of three cases diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Am Surg* 2001, 67:984–986.
16. Wolf C, Obrist P, Ensinger C: Sonographic features of abdominal wall endometriosis. *AJR* 1997, 169:916–917.
17. Francica G, Giardiello C, Angelone G, Cristiano S, Finelli R, Tramontano G: Abdominal wall endometriomas near cesarean delivery scars: sonographic and color doppler findings in a series of 12 patients. *J Ultrasound Med* 2003, 22:1041–1047.
18. Coley BD, Casola G: Incisional endometrioma involving the rectus abdominis muscle and subcutaneous tissues: CT appearance. *AJR* 1993, 160:549–550.
19. Wolf GC, Kopecky KK: MR imaging of endometriosis arising in cesarean section scar. *J Comput Assist Tomogr* 1989, 13:150–152.
20. Jablonski C, Alifano M, Regnard JF, Gompel A: Pneumoperitoneum associated with catamenial pneumothorax in women with thoracic endometriosis. *Fertil Steril* 2009, 91:930 e 919–922.
21. Suginami H: A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:214–218.
22. Korom S, Canyurt H, Missbach A, Schneiter D, Kurrer MO, Haller U, Keller PJ, Furrer M, Weder W: Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 128:502–508.
23. Kirschner PA: Porous diaphragm syndromes. *Chest Surg Clin N Am* 1998, 8:449–472.
24. Mignemi G, Facchini C, Raimondo D, Montanari G, Ferrini G, Seracchioli R: A case report of nasal endometriosis in a patient affected by Behcet's disease. *J Minim Invasive Gynecol* 2012, 19:514–516.
25. Goldsmith PJ, Ahmad N, Dasgupta D, Campbell J, Guthrie JA, Lodge JP: Case hepatic endometriosis: a continuing diagnostic dilemma. *HPB Surg* 2009, 2009:407206.

26. Bouras AF, Vincentelli A, Boleslawski E, Truant S, Liddo G, Prat A, Pruvot FR, Zerbib P: Liver endometriosis presenting as a liver mass associated with high blood levels of tumoral biomarkers. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013, 37:e85–88.
27. Fluegen G, Jankowiak F, Zacarias Foehrding L, Kroepil F, Knoefel WT, Topp SA: Intrahepatic endometriosis as differential diagnosis: case report and literature review. *WJG* 2013, 19:4818–4822.
28. Kalkur S, Raza A, Richardson RE: Right upper quadrant pain? Think outside the liver: A case of diaphragmatic perihepatic endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2013, 33:743.
29. Watari H, Shibahara N, Ebisawa S, Nogami T, Fujimoto M, Hikiami H, Shimada Y: [Case report; A case of hepatic endometriosis with periodic right upper quadrant pain]. *Nihon Naika Gakkai zasshi* 2012, 101:3233–3235.
30. Saldana DG, de Acosta DA, Aleman HP, Gebrehiwot D, Torres E: Gallbladder endometrioma associated with obstructive jaundice and a serous ovarian cystic adenoma. *South Med J* 2010, 103:1250–1252.
31. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P: Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1994, 37:747–753.
32. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P: Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril* 2006, 86:298–303.
33. Jatan AK, Solomon MJ, Young J, Cooper M, Pathma-Nathan N: Laparoscopic management of rectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 2006, 49:169–174.
34. Maroun P, Cooper MJ, Reid GD, Keirse MJ: Relevance of gastrointestinal symptoms in endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009, 49:411–414.
35. Jerby BL, Kessler H, Falcone T, Milsom JW: Laparoscopic management of colorectal endometriosis. *Surg Endosc* 1999, 13:1125–1128.
36. Maccagnano C, Freschi M, Ghezzi M, Rocchini L, Pellucchi F, Rigatti P, Montorsi F, Colombo R: Kidney endometriosis. *Minerva urologica e nefrologica* 2013, 65:157–159.
37. Gupta K, Rajwanshi A, Srinivasan R: Endometriosis of the kidney: diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2005, 33:60–61.
38. Papakonstantinou E, Orfanos F, Mariolis-Sapsakos T, Vlahodimitropoulos D, Kondi-Pafiti A: A rare case of intrinsic ureteral endometriosis causing hydronephrosis in a 40-year-old woman. A case report and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012, 39:265–268.

39. Horn LC, Do Minh M, Stolzenburg JU: Intrinsic form of ureteral endometriosis causing ureteral obstruction and partial loss of kidney function. *Urol Int* 2004, 73:181–184.
40. Antonelli A: Urinary tract endometriosis. *Urologia* 2012, 79:167–170.
41. Fambrini M, Andersson KL, Campanacci DA, Vanzi E, Bruni V, Buccoliero AM, Pieralli A, Livi L, Scarselli G: Large-muscle endometriosis involving the adductor tight compartment: case report. *J Minim Invasive Gynecol* 2010, 17:258–261.
42. Kandil E, Alabbas H, Ghafar M, Burris K, Sawas A, Schwartzman A: Endometriosis in the rectus abdominis muscle: case report and literature review. *J La State Med Soc* 2009, 161:321–324.
43. Guida M, Greco E, Di Spiezio Sardo A, Borriello M, Morra I, Nappi C: Isolated extrapelvic endometriosis of the gluteal muscle. *J Minim Invasive Gynecol* 2009, 16:95–97.
44. Scioscia M, Bruni F, Ceccaroni M, Steinkasserer M, Stepniewska A, Minelli L (2011) Distribution of endometriotic lesions in endometriosis stage IV supports the menstrual reflux theory and requires specific preoperative assessment and therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90:136–139
45. Brews A (1954) Endometriosis of diaphragm and Meig's syndrome. *Proc R Soc Med* 47:461–468
46. Redwine DB (2002) Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertil Steril* 77:288–296
47. Ceccaroni M, Clarizia R, Placci A (2010) Pericardial, pleural, and diaphragmatic endometriosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:1189–1190
48. Vercellini P, Abbiati A, Vigano` P, Somigliana ED, Daguati R, Meroni F, Crosignani PG (2007) Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum Reprod* 22:2359–2367
49. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL (2006) Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 86:1561–1572
50. Bianconi L, Hummelshoj L, Coccia ME, Vigano P, Vittori G, Veit J, Music R, Tomassini A, D'Hooghe T (2007) Recognizing endometriosis as a social disease: the European Union Encouraged Italian Senate approach. *Fertil Steril* 88:1285–1287
51. Nezhat C, Seidman DS, Nezhat F, Nezhat C (1998) Laparoscopic surgical management of diaphragmatic endometriosis. *Fertil Steril* 69:1048–1055

52. Witte A, Guildband O (1995) Endometriosis of the diaphragm. Diagnostic aspects apropos of a case without pneumothorax. *Rev Med Intern* 16:527–532
53. Rovati V, Faleschini E, Vercellini P, Nervetti G, Tagliabue G, Benzi G (1990) Endometrioma of the liver. *Am J Obstet Gynecol* 163:1490–1492
54. Canis M, Donnez JG, Guzick DS, Halme JK, Rock JA, Shenken RS, Vernon MW (1997) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67:817–821
55. Ishimura T, Masuzaki H (1991) Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 165:214–218
56. Bristow R, Beth YK (2006) *Surgery for ovarian cancer: principles and practice*. Taylor and Francis/Informa Healthcare, Abingdon, pp 227–243
57. Qureshi A (2009) Diaphragm paralysis. *Semin Respir Crit Care Med* 30:315–320
58. Bashir S, Gerardi MA, Giuntoli RL II, Montes TP, Bristow RE (2010) Surgical technique of diaphragm full-thickness resection and trans-diaphragmatic decompression of pneumothorax during cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 119: 255–258
59. Fanfani F, Fagotti A, Gallotta V, Ercoli A, Pacelli F, Costantini B, Vizzielli G, Margariti PA, Garganese G, Scambia G (2010) Upper abdominal surgery in advanced and recurrent ovarian cancer: role of diaphragmatic surgery. *Gynecol Oncol* 116:497–501
60. Minelli L, Ceccaroni M, Ruffo G, Bruni F, Pomini P, Pontrelli G, Rolla M, Scioscia M (2010). Laparoscopic conservative surgery for stage IV symptomatic endometriosis: short-term surgical complications. *Fertil Steril* 94:1212–1218
61. Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, Allodi C, Barbieri F, Fiaccavento A, Ruffo G, McVeigh E, Zanolla L, Minelli L (2006) Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? *Hum Reprod* 21:774–781
62. Ceccaroni M, Pontrelli G, Scioscia M, Ruffo G, Bruni F, Minelli L (2010) Nerve-sparing laparoscopic radical excision of deep endometriosis with rectal and parametrial resection. *J Minim Invasive Gynecol* 17:14–15
63. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Bruni F, Ruffo G, Peters I, De Placido G, Minelli L (2010) Deep rectal and parametrial infiltrating endometriosis with monolateral pudendal nerve involvement: case report and laparoscopic nerve-sparing approach. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 153:227–229

64. Gilabert-Estelles J, Zorio E, Castello JM, Estelles A, Gilabert-Aguilar J (2010) Laparoscopic approach to right diaphragmatic endometriosis with argon laser: case report. *J Minim Invasive Gynecol* 17:124–127



## Laparoscopic surgical treatment of diaphragmatic endometriosis: a 7-year single-institution retrospective review

Marcello Ceccaroni · Giovanni Roviglione · Pierluigi Giampaolino ·  
Roberto Clarizia · Francesco Bruni · Giacomo Ruffo · Tito Silvio Patrelli ·  
Giuseppe De Placido · Luca Minelli

Received: 13 April 2012 / Accepted: 5 July 2012  
© Springer Science+Business Media, LLC 2012

### Abstract

**Background** Diaphragmatic endometriosis is a rare condition that may cause invalidating epigastric or thoracic pain and catamenial pneumothorax. During the past decades, laparoscopy has been proposed as an optimal tool for diagnosis and surgical eradication of the disease.

**Methods** We present a retrospective series of consecutive patients affected by diaphragmatic endometriosis, treated

by laparoscopy at our institution, during a period of 7 years.

**Results** Among 3,008 patients with pelvic endometriosis, 46 cases with intraoperative diagnosis of diaphragmatic endometriosis were identified. Operative findings showed multiple diaphragmatic lesions in 32 (69.5 %) patients and single lesions in 14 (30.4 %). Diaphragmatic implants were distributed on the right side in 40 (86.9 %) patients; in 5 patients (10.8 %) they were bilateral and 1 patient had a single lesion on the left hemidiaphragm. Most of the symptomatic patients were treated by complete excision of the nodules, whereas only three patients referring right upper-quadrant abdominal pain and right shoulder catamenial pain had superficial diaphragmatic endometriosis and were treated by diathermocoagulation.

**Conclusion** Diaphragmatic endometriosis should be included in the concept of complete eradication of endometriosis. This kind of surgery has been shown to be feasible and cost-effective; however, it should be managed in a referral center, by an expert laparoscopic gynecologist with knowledge of oncological surgical techniques, with the support of a general surgeon and a trained anesthesiologist.

**Keywords** Laparoscopy · Endometriosis · Diaphragm · Surgery · Resection · Treatment

M. Ceccaroni · G. Roviglione · R. Clarizia · F. Bruni  
Gynecologic Oncology Division, International School of  
Surgical Anatomy, Sacred Heart Hospital, Negrar, Verona,  
VR, Italy

M. Ceccaroni · G. Roviglione · R. Clarizia · F. Bruni ·  
L. Minelli  
Department of Obstetrics and Gynecology, European  
Gynecology Endoscopy School, Sacred Heart Hospital, Negrar,  
Verona, VR, Italy

M. Ceccaroni (✉)  
Gynecologic Oncology Division, Department of Obstetrics  
and Gynecology, International School of Surgical Anatomy,  
European Gynaecology Endoscopy School, "Ospedale Sacro  
Cuore-Don Calabria", Via Don A. Sempredoni n°5, Negrar,  
37024 Verona, VR, Italy  
e-mail: issaschool@gmail.com

P. Giampaolino · R. Clarizia · G. De Placido  
Department of Obstetrics and Gynecological Sciences,  
University of Naples "Federico II", Naples, NA, Italy

G. Ruffo  
Department of General Surgery, Sacred Heart Hospital, Negrar,  
Verona, VR, Italy

T. S. Patrelli  
Department of Gynecology, Obstetrics and Neonatology,  
University of Parma, Parma, PR, Italy

Endometriosis is a common gynecologic disease that affects up to 15 % of women of reproductive age, which in most of the cases involves the pelvis [1]. The most commonly affected sites are the ovaries, the uterosacral and broad ligaments, and the parietal pelvic peritoneum [2, 3]. Less common sites of implantation of ectopic endometrium are the uterine tubes, the serosal surface of the uterus, the



rectovaginal septum, the sigmoid colon, the urinary system, the pelvic peritoneum and the small bowel [2, 4, 5].

In approximately 0.6 % of cases, ectopic endometrium has been found in extrapelvic sites, such as the umbilicus, skin, upper abdominal peritoneum and organs (liver, spleen), diaphragm, pleural cavity, lungs, and pericardium [4–6]. The prevalence of diaphragmatic endometriosis has been reported in up to 0.19 % of lesions [2].

The first case of diaphragmatic endometriosis was reported by Brews in 1954 [7]. Sporadic reports have described a limited number of cases of diaphragmatic endometriosis and the largest series has reported the treatment of 24 patients [8]. Actually, no guidelines exist about treatment of diaphragmatic endometriosis, and this rare condition is still a matter of debate because it raises several diagnostic and treatment challenges. We present a large series of consecutive patients affected by diaphragmatic endometriosis who were treated by laparoscopy at a single institution, during a period of 7 years.

### Materials and methods

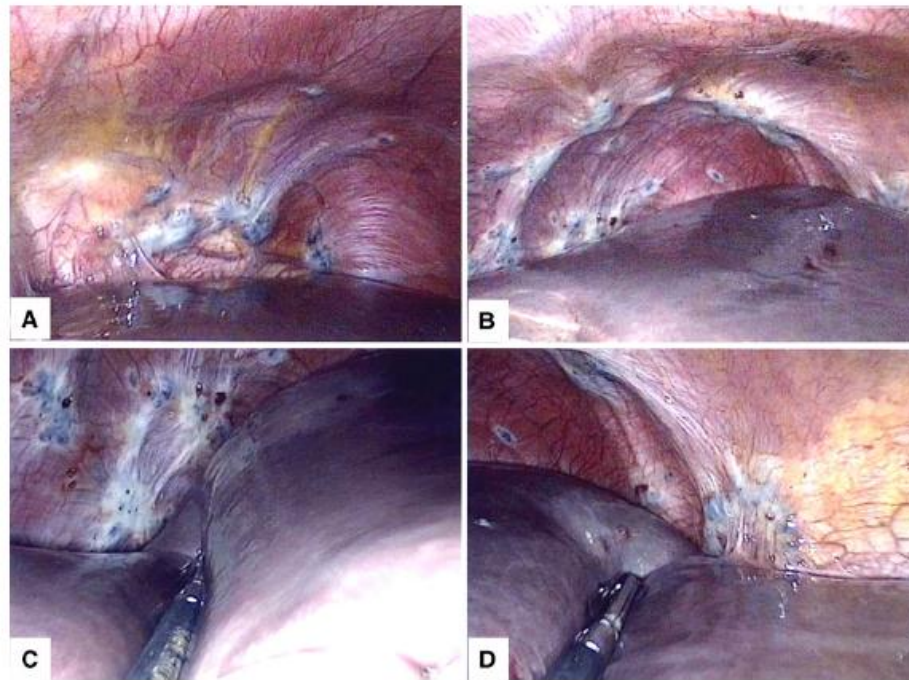
All of the patients who underwent laparoscopy between January 2004 and February 2011 in the Gynecologic Oncology Division (International School of Surgical Anatomy, ISSA) and the Obstetrics and Gynecology Division (European Gynecology Endoscopy School, EGES) of the Sacred Heart General Hospital in Negrar (Verona, Italy) for suspected or diagnosed endometriosis and for pelvic pain were considered. Among these, the subgroup of patients with intraoperative diagnosis of diaphragmatic endometriosis was identified and analyzed in a retrospective chart review. The diagnosis was based on characteristic endometriotic lesions observed during videolaparoscopy, subsequently confirmed at histopathological examination.

Clinical, anamnestic, and instrumental diagnostic data were collected preoperatively as routine practice. Every patient was submitted to preoperative abdominal and transvaginal pelvic ultrasound, whereas magnetic resonance imaging (MRI) and/or double-contrast barium enema were requested only in case of suspicious liver involvement/uterine adenomyosis and suspicious bowel infiltration, respectively. A formal consent form was obtained from all patients.

Laparoscopy was performed with the patient under general endotracheal anesthesia in a dorsal lithotomic position. The diaphragm was examined as part of the routine abdominal exploration, completed during the initial phase of every laparoscopic procedure. If better visualization of the diaphragm was required, the patient was placed in a steep reverse Trendelenburg position (allowing

the liver to descend into the abdominal cavity following mobilization), and a 30° optic was used. When diaphragmatic lesions were not accessible from the suprapubic trocars, additional 5-mm trocars were placed in the upper right or left abdominal quadrant, according to the site of the implants. The first surgeon usually was positioned between the legs of the patient, using the right upper quadrant and the suprapubic trocars. In case of posterior involvement of the diaphragm, better exposure was obtained by mobilizing the liver with incision and section of the round and the falciform ligament toward its apex. An atraumatic grasping forceps or suction irrigator probe was used to push the liver dorsocaudally to provide a better exposure of the posterior diaphragmatic peritoneum. Diaphragmatic lesions were recorded accurately and were described in the operative report as type, number, diameter, deepness, and location (Fig. 1). Three different kind of lesions were defined as: “foci,” thin and superficial, generally with maximal diameter  $\leq 1$  cm; “nodules,” solid, tridimensional implants, usually presenting with diameter  $>1$  cm; “plaques,” fibrotic bidimensional lesions responsible for dense adhesions between diaphragm and liver, usually with diameter  $>3$  cm.

Superficial (i.e., involving the peritoneal serosa, without infiltration of the muscularis), isolated, diaphragmatic lesions  $<5$  mm were usually vaporized using Argon Beam Coagulator (ABC) to avoid excessive ischemia, which could result in subsequent pneumothorax. Deep lesions were removed by sharp dissection, and hemostasis was then achieved with the aid of the ABC or diathermocoagulation (DTC). The lesions, together with a free peritoneal margin, were tractioned caudally with a grasping forceps. Bipolar scissors were used to make an incision around the disease by starting the dissection in a disease-free area and separating the diaphragmatic peritoneum from the underlying muscle (Fig. 2A–C). The suction irrigator probe was used for traction and evacuation of smoke. Any remaining superficial lesion was vaporized to obtain complete eradication of the disease. In case of full-thickness infiltration of the diaphragm together with dense adhesions to the central tendon of the muscle, an accidental entry into the pleural cavity could be unavoidable. If a pneumothorax occurred after excision in case of a diaphragmatic defect, the anesthesiologist was always notified and the resection was completed. A laparoscopic reabsorbable suture was then performed after adequate expansion of the lung obtained by positive-pressure ventilation and progressive air suction using the aspirator inserted in the diaphragmatic gap. An intracorporeal knot technique, with mono- or multifilament, 1-0 to 2-0, on a 27-F needle was used (Fig. 2D). Pneumothorax was intraoperatively evacuated before placing the final stitch of the diaphragmatic suture. Air aspirator was placed directly into the pleural cavity through



**Fig. 1** Laparoscopic presentation of diaphragmatic endometriosis. **A** Left diaphragmatic deep endometriotic nodules. **B** Right diaphragmatic deep endometriotic nodules. **C** Posterior right diaphragmatic

deep endometriotic lesions. **D** Left diaphragmatic nodules and hepatodiaphragmatic adhesions

the partially closed diaphragmatic defect. Final closure stitches were placed using a pursestring technique, abutting the aspirator and held taught but not yet tied. After gentle suction, the aspirator was quickly removed as the remaining closure sutures were drawn taught and tight. Integrity of the suture was proved by using a bubble test by filling the diaphragmatic dome with 500 ml of saline solution.

Overall and specific (regarding diaphragmatic procedures) median estimated blood loss (EBL) and operative times (OT) were calculated. In all patients, postoperative chest radiographs were performed to assess the entity of residual pneumothorax. Median hospital stay and early postoperative complications (before 30th postoperative day) were collected and reported. Each patient was evaluated postoperatively in an outpatient setting after 30 and 120 days from operation; data about symptomatology were collected and a clinical-ultrasonographic examination was performed.

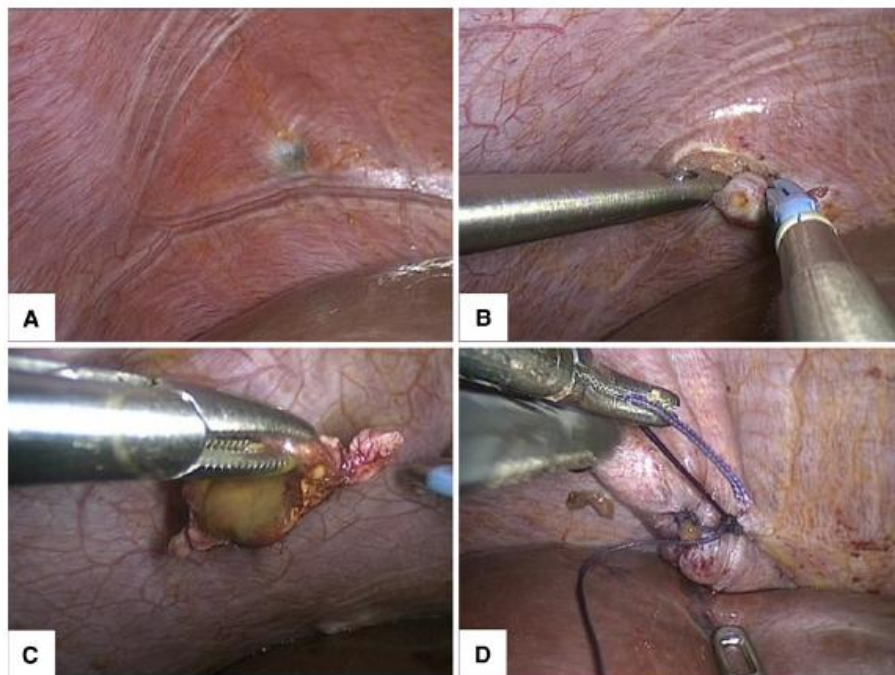
## Results

Among 3,008 patients with pelvic endometriosis who underwent laparoscopy in our department during the 7-year

study period, 46 cases (1.5 %) with diaphragmatic involvement were treated. Clinical data of patients are reported in Table 1. Almost half of the patients referred to our department after previous surgical treatment for endometriosis (47.8 %). Most of the patients (77 %) previously underwent a nonradical treatment or diagnostic laparoscopy; three patients had a previous radical intervention for endometriosis, two of which included bowel resection and one with uretero-cysto-neostomy. One patient had a previous diagnosis of diaphragmatic endometriosis, treated by DTC. At preoperative gynecologic examination, only 14 patients (30 %) referred suggestive symptoms of diaphragmatic disease, such as shoulder pain (almost invariably the right one), thoracic/right upper quadrant pain, whereas two patients reported at least a previous episode of catamenial pneumothorax. None of the remaining patients reported any symptom that could be directly related to diaphragmatic endometriosis, and the disease was first detected during surgery.

Diaphragmatic lesions were suspected preoperatively by imaging techniques in ten patients (21.7 %): seven by abdominal ultrasound examination and three by abdominal magnetic resonance. Forty patients (86.9 %) were at stage





**Fig. 2** Laparoscopic operative technique for diaphragmatic endometriosis excision. **A** Deep right diaphragmatic endometriotic nodule. **B** Diaphragmatic resection with bipolar scissors. **C** Excision of

diaphragmatic nodule with surrounding muscular layer. **D** Laparoscopic intracorporeal suture of the right diaphragm

IV, whereas 6.5 % were at stages II and III, respectively, according to the 1996 American Fertility Society (AFS) classification [9]. Thirty-five patients (76 %) had intraoperative diagnosis of severe pelvic endometriosis. Endometriotic implants were found on the rectosigmoid or small bowel in 32 patients (69.5 %), 10 of which (21.7 %) had multiple bowel involvement. Every patient with intestinal infiltration underwent laparoscopic bowel resection (due to pelvic symptomatology and/or stenosis >50 %), and in four of these patients a temporary ileostomy was performed. Three patients with monolateral pyelectasis, caused by a stenosis of the pelvic ureter, underwent ureterocysto-neostomy.

Diaphragmatic lesions were multiple in 32 patients (69.5 %), whereas 14 patients (30.4 %) had single lesions. Half of the series presented endometrial "foci," whereas in 21 patients implants were described as superficial or deep nodules and 2 were defined as "plaques" (Table 1). Thirty-four patients (74 %) had lesions smaller than 1 cm, whereas in 12 patients (26 %) the maximum diameter ranged from 1 to 5 cm. Lesions were considered deep in 11 patients (23.9 %) and superficial in 35 patients (76 %).

Diaphragmatic implants were distributed on the right side in 40 patients (86.9 %), in 5 patients (10.8 %) they were bilateral, and 1 patient had a single lesion on the left hemidiaphragm. Nine cases (19.6 %) presented involvement of other upper-abdominal structures: six patients (13 %) had endometriotic implants on Glisson's capsule, one patient (2.1 %) presented pericardial infiltration with concomitant bilateral pleural infiltration. Among six patients with hepatic endometriosis, only one had bilateral involvement: a 1-cm nodule was localized on the left anterior lobe of the liver (III segment), and multiple implants were on the right lobe causing adhesions with the homolateral hemidiaphragm. In the former case, the disease was treated by resection of the anterior margin of the left hepatic lobe (III segment). The remaining five patients with endometriosis limited to the right lobe of the liver were treated with ABC because of superficial lesions; one patient underwent further resection of a deep subhepatic right nodule.

In four patients, endometriotic lesions on the diaphragm were not treated because of small (<2 mm) and posterior right lesions (VII segment) in asymptomatic women. In 13

patients, the lesions were vaporized with ABC. One patient was treated by stripping of a superficial plaque near the central tendon of the right hemidiaphragm. In 17 (37 %) patients, the lesions were treated with DTC. The remaining 11 patients (24 %) underwent dissection and complete excision of the lesion with 9 cases (81.8 %) of diaphragmatic resection. Full-thickness diaphragmatic resection, requiring opening of pleural cavity was necessary in five cases (Table 2), among which diaphragmatic suture was required for four patients (80 %) and performed on the right side. Diaphragmatic suture was not performed in one patient because of a 2-mm diaphragmatic gap and no significant pneumothorax. A postoperative chest tube was applied in three cases. Two of these presented a persistent moderate pneumothorax successfully healed in 48 h.

One patient underwent conversion to the abdominal route due to severe pericardial and wide bilateral diaphragmatic and pleural involvement. In this case, a xifosupra-umbilical midline incision was performed at the end of a radical laparoscopic excision of pelvic endometriosis, including laparoscopic rectosigmoid resection [6].

Most of the symptomatic patients were treated by complete excision of the nodules. Only three patients with right upper-quadrant abdominal pain and right shoulder catamenial pain had superficial diaphragmatic endometriosis and needed only DTC.

Overall intraoperative median estimated blood loss was 288 (range 30–1,000) ml; median operative time was 240 (range 45–540) min. Median estimated blood loss was 45 (range 0–200) ml, and median operative time was 15 (range 3–80) min for just the diaphragmatic phase. Pathological findings revealed pelvic endometriosis in 100 % of patients, whereas diaphragmatic endometriosis was microscopically documented in all specimens after biopsy or excision. In the patient treated by abdominal route, the muscular layer was replaced by several cysts filled with chocolate-like material. Single structures were no more distinguishable as for a complete fusion between diaphragmatic peritoneum, muscular layer, parietal pleura, and pericardium.

No postoperative dehiscences of diaphragmatic sutures were detected. No patient needed the positioning of a chest tube postoperatively for development of pneumothorax.

Median hospital stay was 7 (range 2–21) days. All 14 patients with symptoms suggestive for diaphragmatic endometriosis reported complete pain relief at 30th and 120th postoperative day follow-up examinations.

## Discussion

Endometriosis is definitely the most frequent cause of pelvic pain in women of reproductive age [10] and may

**Table 1** Characteristics of 46 patients with diaphragmatic endometriosis

Total number of patients	46
Clinical data	
Age (years), median (range)	33.4 (22.8–41.1)
Nulliparous, <i>n</i> (%)	40 (86.9 %)
BMI, mean (range)	21.1 (16.4–30.1)
Previous surgery for endometriosis, <i>n</i> (%)	22 (47.8 %)
Diaphragmatic involvement at US/RNM, <i>n</i> (%)	10 (21.7 %)
Thoraco-diaphragmatic symptoms, <i>n</i> (%)	14 (30.4 %)
Intraoperative data	
Stage II (AFS)	3/46 (6.5 %)
Stage III (AFS)	3/46 (6.5 %)
Stage IV (AFS)	40/46 (86.9 %)
Pelvic areas involved (>5), <i>n</i> (%)	35/46 (76 %)
Single bowel involvement	22/46 (47.8 %)
Multiple bowel involvement	10/46 (21.7 %)
Single diaphragmatic lesions	14/46 (30.4 %)
Multiple diaphragmatic lesions	32/46 (69.5 %)
Foci	23/46 (50 %)
Nodules	21/46 (45.6 %)
Plaques	2/46 (4.3 %)
Lesions >1 cm	12/46 (26 %)
Superficial lesions	35/46 (76.1 %)
Deep lesions	11/46 (23.9 %)
Right diaphragm (%)	40/46 (86.9 %)
Left diaphragm	1/46 (2.1 %)
Bilateral diaphragmatic lesions	5/46 (10.8 %)
Hepatic involvement	6/46 (13 %)
Pericardial involvement	1/46 (2.1 %)
Pleural involvement	1/46 (2.1 %)

**Table 2** Intraoperative procedures

Laparoscopy	46/46 (100 %)
Conversion <sup>a</sup>	1/46 (2.1 %)
Complete eradication	42/46 (91.3 %)
Bowel resection	32/46 (69.5 %)
Ileostomy	4/46 (8.6 %)
Ureteral reimplantation	3/46 (6.5 %)
Diathermocoagulation	17/46 (36.9 %)
Argon beam coagulation (ABC)	13/46 (28.2 %)
Exeresis	11/46 (23.9 %)
Stripping	1/46 (2.1 %)
Not removed	4/46 (8.6 %)
Diaphragmatic resection	9/46 (19.5 %)
Diaphragm opening	5/46 (10.8 %)
Chest tube	3/5 (60 %)
Diaphragmatic suture	4/5 (80 %)

<sup>a</sup> Conversion to abdominal route due to severe wide pericardial and bilateral diaphragmatic and pleural involvement



cause prolonged suffering and disability, negatively affecting health-related quality of life [11, 12]. This disease usually affects pelvic viscera, but rare cases (0.6 %) have been reported in other areas, including diaphragm [1, 2]. The incidence of diaphragmatic endometriosis in a series of 1,548 patients with a total of 10,466 lesions in our tertiary referral center has been previously reported to be 0.19 % [2]. In our present study, performed on 3,008 treated patients, the prevalence of diaphragmatic disease was 1.5 %.

Commonly, approximately half of the patients with diaphragmatic endometriosis report right thoracic or epigastric pain [7], because the disease occurs with a higher frequency on the right leaf of the diaphragm. In a recent review of the literature, Vercellini et al. [10] observed that the asymmetric distribution of diaphragmatic lesions may support the reflux theory. The clockwise peritoneal flow finds an obstacle on the falciform ligament, thus causing refluxed endometrial cells to be more represented in the right hypochondrium [2, 8, 13]. Our series gives further enhancement to this theory, because endometriosis implants were located on the right hemidiaphragm in 87 % of the patients.

Moreover, it has been suggested that diaphragmatic endometriosis may be a precursor of hepatic, pleural, and pericardial endometriosis [1, 8, 14]. Extension to these organs would be by contiguity or through diaphragmatic defects. Supporting to this hypothesis, in our study the spread of diaphragmatic disease to liver, pleura, and pericardium was rare (2 %) and occurred invariably in the presence of large or multiple diaphragmatic lesions, often leading to severe adhesions, which could represent a further step to endometrial cells circulation.

As stated by Ishimura and Masuzaki [15], diaphragmatic implants do not present as isolated lesions of the upper abdomen, but they are almost in all cases associated with severe pelvic involvement; in this setting, the theory of retrograde menstruation finds another consistent support. In our series, 100 % of patients had pelvic disease and 93.4 % of was stages III or IV. These data suggest that the probability of diaphragmatic disease is higher in cases with severe pelvic endometriosis.

Early diagnosis of diaphragmatic endometriosis is a challenge because lesions often are subcentimetric and superficial. In our series, preoperative abdominal ultrasound reported suspicion of diaphragmatic endometriosis in only seven patients (15 %), among whom six were symptomatic, thus showing to be an accurate imaging tool only in the presence of a high degree of suspicion. Therefore, we believe that in case of severe pelvic endometriosis, a thorough exploration of the diaphragm is mandatory.

Anatomy of the upper abdomen must be clear in the surgeon's mind. The diaphragm is divided in a right and a

left half, it presents an aponeurotic thick portion area called "central tendon," and it receives its innervation by the phrenic nerve [16]. Iatrogenic damages to this nerve are unusual and not common complications after limited excisions of the muscle, even though diaphragm paralysis has been described [17]. In a review paper, Redwine [8] reported specimens up to 12 cm with no clinical adverse outcomes insofar as diaphragm innervation. To our knowledge, none of the few papers existing in literature have reported diaphragmatic postoperative paralysis after surgery for endometriosis. In our series, no patient had postoperative diaphragmatic paralysis, even the one submitted to wide pericardial and bilateral pleural and diaphragmatic resection. In our opinion, this may be due to: (a) higher incidence and diffusion of the disease in the right diaphragm (13 % in our series); (b) rare midline lesions/infiltrating lesions involving the central tendon (2 % in our series); (c) rare full-thickness diaphragmatic infiltration requiring full-thickness resection (10.8 % in our series); (d) rare right posterior deep-infiltrating diaphragmatic lesions, close right phrenic nerve in the "bare area" (no patients in our series); (e) less incidence of deep lesions compared with superficial ones (23.9 vs. 76.1 % in our series).

The surgical approach to diaphragm is mainly competence of general surgeons, usually called upon to repair ruptures resulting from trauma or to correct hiatal hernias. General gynecologists are not used to investigate or treat upper-abdominal diseases, except for gynecologic oncologist who should be able to achieve complete cytoreductive surgery in cases of advanced ovarian cancer, as in up 40 % of patients' bulky metastatic diaphragmatic disease is present [18]. We believe that the technique of eradication of endometriosis often mimics oncologic surgery, due to the "onco-mimetic" infiltrative behavior of endometriosis, which resembles an ovarian/rectal cancer with its visceral and diaphragmatic involvement. For this reason, knowledge of cytoreductive surgical techniques for advanced ovarian cancer represents a basic tool for the approach to diaphragmatic endometriosis. In a recent series of patients treated for advanced ovarian cancer, Fanfani et al. [19] defined different surgical techniques for eradication of diaphragmatic metastases. Single nodule/s debulking was performed with less than four nodules with larger diameter <2 cm, whereas radical resection of diaphragmatic peritoneum was performed in all other cases. Moreover, ABC was used in case of small nodules ( $\leq 2$  mm), whereas larger resections were defined as "peritonectomy" for superficial lesions and "resection" when performing a full-thickness resection of the diaphragm muscle and overlying peritoneum. Our surgical results are concordant with those reported by Fanfani. Single and superficial endometriotic implants have been successfully treated by ABC or DTC,

with no ischemic sequelae or perforation of the diaphragm. Moreover, diaphragmatic opening occurred only after excisions of nodules >2 cm of diameter, as smaller lesions were always superficial.

Cytoreductive surgery for ovarian cancer should be performed classically by abdominal route because of the need of accurately palpate every retroperitoneal structure and to perform extensive radical debulking procedures. Despite the surgical approach (proper of the gynecologic oncologist) is different from the one of a laparoscopic surgeon treating severe endometriosis, the surgical procedure (diaphragmatic stripping/resection, hepatic resection, liver mobilization) and the surgical skills requested are almost the same.

At our institution, laparoscopy traditionally has been the standard approach for the radical and ultraradical treatment of pelvic endometriosis [20–23]. A great advantage of laparoscopy is the opportunity to investigate adequately the diaphragmatic surfaces without completely mobilizing the liver. According to Redwine [8], using an umbilical port placement, it is possible to achieve an adequate visualization of the anterior leaf of the right diaphragm; from the same access almost all the left diaphragm can be seen, as the left hepatic lobe is smaller. When pelvic endometriosis is approached by abdominal route, exploration of the upper abdomen should need further extension of the midline skin incision up to the xiphoid, resulting in significantly higher invasiveness and morbidity rates.

Redwine has introduced the concept of “sentinel lesions,” i.e., endometriotic nodules/foci <1 cm in diameter on the right anterior diaphragm, which may hide posterior diaphragmatic lesions. In fact, the most significant lesions are located on the posterior diaphragm, most commonly on the right side and may cause underestimation of the disease, resulting in persistence/recurrence of symptoms. We believe that every effort should be made, in the presence of anterior right diaphragmatic lesions, to visualize adequately the posterior surface of the right hemidiaphragm, because posterior left site lesions are more easily visible and less probably hidden. This may be achieved laparoscopically by acting the liver mobilization surgical procedures and by stressing the reverse Trendelenburg position of the patient and/or using an angled optic while the assistant gently pulls the liver dorsocaudally.

Treatment of diaphragmatic endometriosis should be individualized, considering number, distribution, and deepness of lesions, but also presence of symptoms. The basic concept is to maximize visualization and then completely eradicate every lesion without opening the diaphragm. In our series, surgical techniques included DTC, argon-beam electrocauterization, peritoneal stripping, and surgical excision. Surgical diaphragmatic resection was performed only when necessary (i.e., deep infiltration). It

has been suggested that the use of bipolar electrocoagulation alone may be unsafe, because it is difficult to establish the depth of the thermal damage to the diaphragm; conversely, ABC results ideal for superficial implants, achieving a good coagulation capability, but it may not be enough to vaporize the lesion [24]. In our experience, both instruments have been shown to be adequate and safe, so we definitively think that the surgical strategy depends on the surgeon’s ability to establish the type and extension of disease.

Another basic technique for the treatment of diaphragmatic disease should be laparoscopic suture. Difficulties may derive by the 30° optic, by the different position of the surgeon who works through unusual trocar accesses, and finally by the strict space given to perform the suture and the knot. However, we believe that diaphragmatic suture is feasible and safe whenever managed by a laparoscopic surgeon of adequate expertise. Besides, we observed that gentle air suction from pleural cavity during diaphragmatic suture could minimize residual pneumothorax, avoiding the positioning of chest tube.

As for indications for the treatment of diaphragmatic endometriosis, we believe that, in view of its low morbidity, due to the difficult early preoperative diagnosis and to the possible progression of the lesions to liver, pleura, or pericardium, surgical treatment should be indicated when the disease is discovered during an operation. Moreover, we believe that diaphragmatic endometriosis should be included in the concept of complete eradication of the disease as for pelvic endometriosis.

In our experience, treatment of diaphragmatic endometriosis has been shown to be feasible, cost-effective, and with a low complication rate, thus it can always be justified. However, this kind of surgery should be managed in a referral center by an expert laparoscopic gynecologist with knowledge of oncological surgical techniques, and with the support of a laparoscopic general surgeon and a trained anesthesiologist.

**Disclosures** Drs. Marcello Ceccaroni, Giovanni Roviglione, Pierluigi Giampaolino, Roberto Clarizia, Francesco Bruni, Giacomo Ruffo, Tito Silvio Patrelli, Giuseppe De Placido, and Luca Minelli have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

## References

1. Nezhat C, Seidman DS, Nezhat F, Nezhat C (1998) Laparoscopic surgical management of diaphragmatic endometriosis. *Fertil Steril* 69:1048–1055
2. Scioscia M, Bruni F, Ceccaroni M, Steinkasserer M, Stepniwska A, Minelli L (2011) Distribution of endometriotic lesions in endometriosis stage IV supports the menstrual reflux theory and requires specific preoperative assessment and therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90:136–139

3. Giudice LC, Kao LC (2004) Endometriosis. *Lancet* 364:1789–1799
4. Rock JA, Markham SM (1987) In: Wilson EA (ed) *Endometriosis*. Alan Liss, New York, pp 185–206
5. Giudice LC, Tazuke SI, Swiersz L (1998) Status of current research on endometriosis. *J Reprod Med* 43:252–262
6. Ceccaroni M, Clarizia R, Placci A (2010) Pericardial, pleural, and diaphragmatic endometriosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:1189–1190
7. Brews A (1954) Endometriosis of diaphragm and Meig's syndrome. *Proc R Soc Med* 47:461–468
8. Redwine DB (2002) Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertil Steril* 77:288–296
9. Canis M, Donnez JG, Guzick DS, Halme JK, Rock JA, Shenken RS, Vernon MW (1997) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67:817–821
10. Vercellini P, Abbiati A, Viganò P, Somigliana ED, Daguati R, Meroni F, Crosignani PG (2007) Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum Reprod* 22:2359–2367
11. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL (2006) Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 86:1561–1572
12. Bianconi L, Hummelshoj L, Coccia ME, Viganò P, Vittori G, Veit J, Music R, Tomassini A, D'Hooghe T (2007) Recognizing endometriosis as a social disease: the European Union-encouraged Italian Senate approach. *Fertil Steril* 88:1285–1287
13. Witte A, Guildband O (1995) Endometriosis of the diaphragm. Diagnostic aspects apropos of a case without pneumothorax. *Rev Med Intern* 16:527–532
14. Rovati V, Faleschini E, Vercellini P, Nervetti G, Tagliabue G, Benzi G (1990) Endometrioma of the liver. *Am J Obstet Gynecol* 163:1490–1492
15. Ishimura T, Masuzaki H (1991) Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 165:214–218
16. Bristow R, Beth YK (2006) *Surgery for ovarian cancer: principles and practice*. Taylor and Francis/Informa Healthcare, Abingdon, pp 227–243
17. Qureshi A (2009) Diaphragm paralysis. *Semin Respir Crit Care Med* 30:315–320
18. Bashir S, Gerardi MA, Giuntoli RL II, Montes TP, Bristow RE (2010) Surgical technique of diaphragm full-thickness resection and trans-diaphragmatic decompression of pneumothorax during cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 119:255–258
19. Fanfani F, Fagotti A, Gallotta V, Ercoli A, Pacelli F, Costantini B, Vizzielli G, Margariti PA, Garganese G, Scambia G (2010) Upper abdominal surgery in advanced and recurrent ovarian cancer: role of diaphragmatic surgery. *Gynecol Oncol* 116:497–501
20. Minelli L, Ceccaroni M, Ruffo G, Bruni F, Pomini P, Pontrelli G, Rolla M, Scioscia M (2010) Laparoscopic conservative surgery for stage IV symptomatic endometriosis: short-term surgical complications. *Fertil Steril* 94:1212–1218
21. Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, Allodi C, Barbieri F, Fiaccavento A, Ruffo G, McVeigh E, Zanolla L, Minelli L (2006) Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? *Hum Reprod* 21:774–781
22. Ceccaroni M, Pontrelli G, Scioscia M, Ruffo G, Bruni F, Minelli L (2010) Nerve-sparing laparoscopic radical excision of deep endometriosis with rectal and parametrial resection. *J Minim Invasive Gynecol* 17:14–15
23. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Bruni F, Ruffo G, Peters I, De Placido G, Minelli L (2010) Deep rectal and parametrial infiltrating endometriosis with monolateral pudendal nerve involvement: case report and laparoscopic nerve-sparing approach. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 153:227–229
24. Gilabert-Estelles J, Zorio E, Castello JM, Estelles A, Gilabert-Aguilar J (2010) Laparoscopic approach to right diaphragmatic endometriosis with argon laser: case report. *J Minim Invasive Gynecol* 17:124–127

## Capitolo 5.

### Effetto di una Colla Sintetica Ciano Acrilica Modificata nella Prevenzione dell'Insorgenza del Linfocele Pelvico Post -Chirurgico

#### Endometriosi e Neoplasie Ginecologiche

L'endometriosi è una patologia benigna, ma come il cancro può rinvenirsi sia a livello locale che a distanza e può aderire ad altri tessuti, invadendoli e danneggiandoli. Tuttavia, l'endometriosi non ha conseguenze cataboliche e raramente è fatale (1). L'endometriosi è attualmente classificato come " tumor-like lesion" secondo la classificazione dell' Organizzazione Mondiale della Sanità dei tumori ovarici istologici (2). Nel 1925, Sampson è stato il primo a documentare un caso di sospetta trasformazione maligna di endometriosi (3). Sampson ha descritto i criteri per approvare che un tumore maligno origini da endometriosi: (i) la dimostrazione che nello stesso ovaio venga rinvenuto sia cancro che endometriosi; (ii) il tumore deve sorgere dall' endometriosi e non da un altro sito; (iii) deve essere possibile riconoscere la caratteristica struttura istologica di endometriosi con entrambe le ghiandole e stroma nei dintorni. Da allora, molti studi si sono concentrati sul rapporto tra endometriosi e tumori ginecologici, in particolare con il cancro ovarico. Un cambiamento maligno è stato diagnosticato anche nell' endometriosi extragonadica. La maggior parte dei tumori sono situati nel setto rettovaginale ma includono anche altri organi quali la vulva, vagina, cervice, il corpo dell'utero (adenomiosi), le tube di Falloppio, la vescica, il parametrio, gli uterosacrali , l' intestino, l'ombelico, i linfonodi, la pleura ed il retroperitoneo. La



trasformazione maligna dell'endometriosi extra-ovarica si pensa che interessi circa il 25% di tutte le trasformazioni maligne di endometriosi.(4,5)

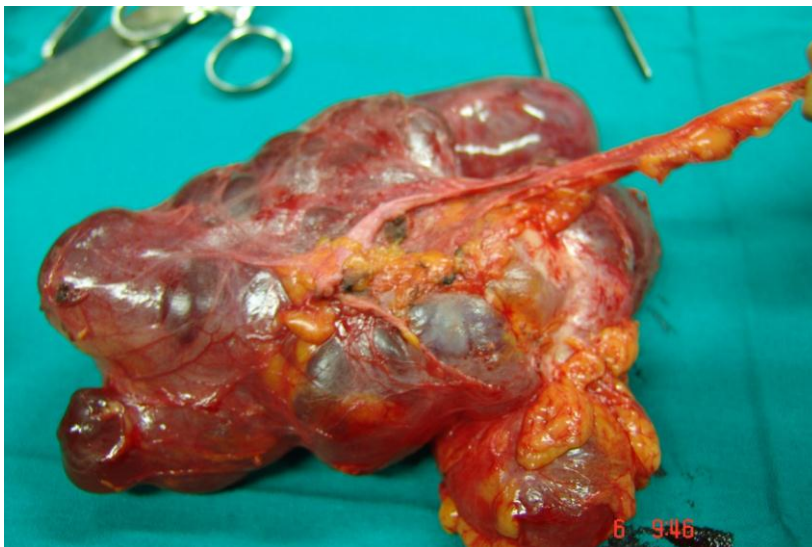
## La Linfadenectomia Pelvica e Linfocele Pelvico

La linfadenectomia pelvica, ossia la rimozione dei linfonodi circostanti i principali vasi sanguigni della pelvi, è uno step importante nel trattamento delle neoplasie ginecologiche, poiché consente di valutare la diffusione extragenitale della malattia.

Il ruolo prognostico e terapeutico di tale procedura chirurgica tuttavia varia notevolmente in considerazione del sito di origine della neoplasia.

Tra le complicanze associate alla linfadenectomia pelvica e lomboaortica, oltre a quelle a breve termine, quali le lesioni vascolari e nervose, va certamente ricordato il *Linfocele Pelvico*, definito come una raccolta di liquido linfatico variamente distribuita nella pelvi (Figura 1). Tale complicanza è la più frequente tra quelle a lungo termine (6,7).

Figura 1: Voluminoso Linfocele



### *Eziologia*

Il linfocele o linfocisti è una tumefazione non neoplastica che si sviluppa conseguentemente ad ampie dissezioni peritoneali, delle vie e delle stazioni linfatiche, praticate, solitamente, per il trattamento di neoplasie maligne addomino-pelviche; consiste in un accumulo di linfa in una tasca, extra peritoneale, fibrotica rivestita da uno strato di tessuto epiteliale con presenza o meno di setti che ne caratterizzano la variabilità nella presentazione anatomo-patologica.

L'incidenza del linfocele pelvico in seguito a chirurgia per neoplasia ginecologica varia dal 2 al 32% (8, 9).

Fattori patogenetici chiamati in causa sono, tipicamente, di ordine meccanico e chimico: mancanza di parete muscolare nei vasi linfatici che ne preclude la vasocostrizione determinandone la lacerazione, mancanza di fattori della coagulazione e di piastrine nella linfa.

Accanto a quelli sopra indicati di natura fisiologica una serie di altri elementi possono essere ascritti tra le cause capaci di contribuire alla formazione del linfocele. Tra questi ricordiamo l'uso di corticosteroidi, di diuretici, di eparina per via sottocutanea e pregressi trattamenti radioterapici (10-11).

Inoltre, Yamamoto e coll. hanno rilevato che l'incidenza di tale complicanza nelle pazienti con carcinoma della cervice è maggiore rispetto alle pazienti con carcinoma ovarico ed endometriale (12). Nello stesso studio, gli autori hanno rilevato che un importante fattore di rischio per l'insorgenza del linfocele è costituito all'invasione neoplastica linfonodale (12).

In realtà, l'estrema variabilità di insorgenza del linfocele è da attribuirsi a numerosi fattori. In larga parte la causa è da ricercare nell'estrema variabilità delle tecniche utilizzate per eseguire la linfadenectomia, sia per quanto riguarda i tempi chirurgici che per ciò che concerne lo

strumentario utilizzato per asportare i linfonodi (lame fredde - suturatrici meccaniche - corrente mono o bipolare). Solberg e coll. (13) hanno pubblicato uno studio nel quale dimostrano che la linfadenectomia eseguita per via laparoscopica presenta un più basso tasso di linfocele rispetto a quella eseguita con tecnica classica laparotomica probabilmente per gli effetti positivi legati allo pneumoperitoneo.

### *Aspetti Clinici*

Usualmente, l'insorgenza del linfocele si colloca precocemente nel decorso post-operatorio, presentandosi dopo pochi giorni dall'intervento chirurgico (3-8 giorni); cio' non dimeno sono descritti in letteratura casi ad insorgenza tardiva, anche a distanza di due o tre anni dalla linfadenectomia. Nella maggioranza dei casi, essi sono clinicamente asintomatici e tendono a regredire spontaneamente senza la necessità di un trattamento medico o chirurgico. Le forme persistenti invece possono essere gravate da conseguenze severe a lungo termine .

Le manifestazioni sintomatologiche, quando presenti, derivano essenzialmente dall'azione meccanica di compressione sulle strutture anatomiche adiacenti: è possibile riscontrare, per esempio, idroureteronefrosi da compressione ab estrinseco dell'uretere o linfedema agli arti inferiori per la compressione delle strutture venose, dolore addominale da schiacciamento dei nervi pelvici che può irradiarsi all'arto inferiore ed alla schiena, costipazione per azione meccanica sul retto-sigma o poliuria per azione compressiva sulla vescica. La condotta da adottare dipende dalla severità dei sintomi (14).

### *Prevenzione*

Differenti e numerosi sono stati i mezzi utilizzati allo scopo di ridurre l'incidenza dei linfoceli. Tradizionalmente è stato raccomandato, come metodo per prevenirne la formazione e la relativa morbidità post-operatoria, il posizionamento di drenaggi retroperitoneali (15-16). La procedura è eseguita collocando un dispositivo di drenaggio in aspirazione passiva o attiva nello spazio retroperitoneale per rimuovere le raccolte linfatiche e/o ematiche che si accumulano nelle zone dove è stata eseguita la linfadenectomia. Nel corso degli anni tale pratica è diventata quasi un dogma chirurgico.

Tuttavia, in uno studio pubblicato da Srisomboon e coll. (17), effettuato su pazienti sottoposte ad intervento di isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica per carcinoma della cervice, non si rilevavano significative differenze nell'incidenza del linfocele pelvico con o senza applicazione di drenaggi intraperitoneali. Tale dato è stato confermato anche da una recente review del 2010 pubblicata nella Cochrane Library che ha paragonato i risultati di cinque studi, effettuati su un totale di 571 donne, in cui si valutava l'efficacia dei drenaggi peritoneali nella prevenzione del linfocele pelvico dopo chirurgia per neoplasia maligna dell'apparato genitale. Il posizionamento di drenaggi peritoneali non sembra ridurre l'incidenza delle linfocisti (18). Al contrario, il posizionamento del tubo di drenaggio aumenta il rischio di comparsa di linfocisti sintomatica, quando il peritoneo non è chiuso, fino ad un mese e potenzialmente fino a 12 mesi dopo la chirurgia. La spiegazione a tale fenomeno potrebbe risiedere nel fatto che il drenaggio stesso, agendo come un corpo estraneo interferisce con i normali processi di riassorbimento e riparativi del peritoneo pelvico. La pratica di lasciare il peritoneo pelvico aperto appare invece un'efficace alternativa all'utilizzo dei drenaggi retroperitoneali. Infatti, come dimostrato da Benedetti Panici

(19), il tasso di ascite sintomatica che teoricamente dovrebbe essere maggiore nei casi in cui non si procede a chiusura del peritoneo in realtà è di poco superiore ai casi in cui tale membrana viene suturata (3% vs 4%) .

Lasciare la cupola vaginale aperta è un altro metodo di drenaggio retroperitoneale passivo. Lopes e coll. hanno pubblicato uno studio in cui tale procedura veniva utilizzata in combinazione con la non chiusura del peritoneo pelvico dopo linfadenectomia per neoplasia ginecologica (20). In questo studio fu rilevato che le pazienti senza drenaggio avevano una più alta incidenza di perdite siero-ematiche dalla vagina nelle prime 24 ore (12% vs 4%) e che tale differenza persisteva anche se in maniera più lieve (4% vs 2%) dopo cinque giorni dall'intervento chirurgico. Inoltre, Yamamoto e coll. in un loro studio pubblicato nel 2000 in cui la cupola vaginale veniva lasciata aperta ed il peritoneo veniva chiuso per ottenere un' adeguata emostasi, rilevavano una significativa riduzione di linfocele nel gruppo dei casi, a fronte però di un aumento nell'incidenza di infezioni e del periodo di degenza (21).

Numerosi studi randomizzati sono stati effettuati per valutare l'efficacia delle colle biologiche utilizzate allo scopo di ridurre l'incidenza di linfocele ma i risultati non hanno mostrato dati univoci (22-23).

La colla di fibrina è stata una delle sostanze più studiate. I risultati ottenuti nei diversi studi clinici tuttavia risultano contrastanti. Dapunt e Waclawiczek (24) ad esempio, consigliano l'uso profilattico di tale colla nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia pelvica in considerazione della significativa riduzione del tasso di linfocele e di linforrea post-operatoria osservata in un loro studio prospettico, randomizzato su pazienti sottoposte a linfadenectomia pelvica a cui veniva applicata colla di fibrina. Grunberger e Weber (25) non rilevavano nessun caso di

linfocele in 53 pazienti a cui era stata applicata colla di fibrina in seguito a linfadenectomia pelvica mentre il tasso di tale complicanza risultava significativamente più alto nei controlli.

Tali risultati tuttavia sono stati confutati da studi successivi. Furrer e coll. non rilevano una significativa azione della fibrina nella prevenzione del linfocele da linfadenectomia pelvica (26).

Lo stesso dato è stato poi confermato da Scholz e coll. (27).

### *La Colla Chirurgica N-Butyl Cianoacrilato*

Il ciano acrilato è una molecola sintetica che Herry Coover scoprì nel lontano 1940, mentre cercava di isolare una speciale plastica per migliorare i congegni di mira delle armi utilizzate durante la Seconda Guerra Mondiale e che poi abbandonò perché ritenuta troppo adesiva. Tale molecola fu poi ripresa per farne uno strumento al servizio dei laboratori Kodak in quanto il cianoacrilato era l'unico collante che non risentiva della pressione delle alte temperature.

L'aspetto interessante è che, durante la guerra in Vietnam, la colla fu spruzzata sulle ferite dei soldati per ridurre il sanguinamento utilizzandola a scopo medico.

I cianoacrilati variano a seconda della lunghezza della catena di carbonio, che condiziona, a sua volta l'adesività, la velocità di degradazione ma soprattutto la istotossicità.

Il principale svantaggio dei cianoacrilati è che si degradano in due sottoprodotti, il cianoacetato e la formaldeide, i quali possono stimolare una risposta infiammatoria acuta e cronica circostante, tale da compromettere la guarigione della ferita.

I derivati del cianoacrilato con carbonio a catena corta come l'etil- e il metil-cianoacrilato, hanno un tempo di degradazione rapido, rilasciano una maggiore quantità di sottoprodotti tossici ai tessuti circostanti e possono quindi rendere più pronunciato il danno infiammatorio.

I cianoacrilati a catena carboniosa più lunga si degradano più lentamente e rilasciano solo piccole quantità di sottoprodotti istotossici (28).

Il Butil-2-cianoacrilato (Histoacryl [Braun, Germania]) è stato utilizzato estesamente in vari contesti clinici, anche se presenta qualche proprietà indesiderata come il rilascio di piccoli frammenti, quando applicato superficialmente (29).

L'ottil-2-cianoacrilato (Dermabond, Ethicon) è un carbonio otto con derivati alchilici che ha un carico di rottura tre volte superiore a quello del butil-2-cianoacrilato (30).

La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'ottil-2-cianoacrilato per la chiusura di ferite cutanee nel 1998. Infatti la lunga catena di carbonio dell'ottil-2-cianoacrilato gli conferisce una degradazione lenta riducendo al minimo l'accumulo di sottoprodotti tossici per i tessuti (31).

L'uso dell'ottil-2-cianoacrilato ha semplificato di molto la gestione della ferita soprattutto in chirurgia pediatrica. Infatti, la chiusura della ferita cutanea con ottil-2-cianoacrilato non è soggetta a rimozione della sutura (32).

Un altro potenziale vantaggio dell'ottil-2-cianoacrilato è il basso tasso di infezione della ferita dopo l'uso (33-34).

La colla chirurgica sintetica cianoacrilica modificata (N-butyl cianoacrilato) (Glubran 2 – GEM s.r.l., Italia) ha marcate proprietà emostatiche ed adesive che, in determinate situazioni, consentono di ridurre l'impiego delle suture chirurgiche (35).



A contatto con tessuto vivo ed ambiente umido, tale sostanza polimerizza rapidamente creando una sottile pellicola elastica dall'elevata resistenza tensile che garantisce una solida adesione dei tessuti. Tale pellicola si conforma naturalmente all'anatomia dei tessuti su cui viene apposta, è impermeabile e non viene intaccata dal sangue e dai liquidi organici. La pellicola una volta solidificata può essere facilmente attraversata da un ago di sutura, in quanto la polimerizzazione del prodotto non dà origine ad aggregati simil vetrosi. Il tempo di polimerizzazione varia in funzione del tipo di tessuto con cui la colla viene a contatto, dalla natura dei liquidi presenti e dalla quantità di prodotto applicata. In condizioni di corretta applicazione la colla inizia a solidificare dopo circa 1-2 secondi, completando la sua reazione di solidificazione intorno a 60-90 secondi.

Al termine di tale reazione, la colla raggiunge la sua massima resistenza meccanica. Una volta solida la colla non ha più alcun potere adesivo, per cui si potranno accostare o giustapporre tessuti o garze chirurgiche senza il rischio di aderenze indesiderate. Nelle normali procedure chirurgiche, la pellicola di colla viene eliminata mediante un processo di degradazione idrolitica; la durata di tale processo varia in relazione al tipo di tessuto e alla quantità di colla applicata. Tale colla viene utilizzata in chirurgia tradizionale, laparoscopica e nei trattamenti di endoscopia digestiva, radiologica interventistica e neuroradiologia vascolare.

Watson già nel 1989 utilizzava con successo il cianoacrilato per la chiusura di lacerazioni semplici, in particolare, nei bambini (36).

Bardari e coll. hanno testato l'efficacia del cianoacrilato nel trattamento delle fistole urinarie di natura iatrogena in alternativa al trattamento tradizionale (37). In seguito all'applicazione di

suddetta colla nelle aree vescicali sede di lesione di continuo, ad un follow up medio di 21 mesi, nessuno dei tre casi analizzati presentava persistenza della fistola urinaria.

Per tale motivo e in considerazione anche della sicurezza del cianoacrilato, gli autori suggeriscono fortemente la diffusione di questo nuovo approccio per il trattamento delle complicanze urinarie derivanti interventi di chirurgia addominale

Barillari e coll. hanno trattato 21 pazienti con fistola anale. Il 71,4 % cioè 15/21 è guarito con una sola applicazione, il rimanente ha avuto bisogno di 2 applicazioni; ma nessuno ha avuto recidive a 18 mesi di follow up (38).

Masetti et al. hanno utilizzato la colla di cianoacrilato nel trattamento delle lesioni corneali (39)

Le indicazioni della letteratura dell'utilità di questi composti non si fermano alla chiusura delle lacerazioni cutaneo-mucose; di fatto sono gli adesivi liquidi principali utilizzati nel sistema vascolare e hanno un ruolo importante nella gestione di anomalie vascolari.

Kerber CW et al. hanno fatto un utilizzo innovativo della colla adesiva nel trattamento delle fistole carotideo-cavernose. In questo studio hanno cateterizzato la fistola con un microcatetere e poi infuso l'adesivo sotto controllo fluoroscopio. Le fistole delle pazienti trattate sono state occluse, consentendo anche la conservazione del flusso attraverso l'arteria carotide interna (40).

Successo ha avuto, per circa tre decenni, l'utilizzo dell' N-butil-cianoacrilato nel trattamento delle malformazioni artero-venose.

Altri studi presenti in letteratura invece hanno testato l'uso del cianoacrilato per la prevenzione delle complicanze vascolari della chirurgia laparoscopica. Esposito e coll. hanno dimostrato per esempio che il cianoacrilato permette una accurata emostasi in corso di interventi sulla milza o sul fegato e determina una stabilizzazione delle suture in caso di perforazione d'organo (41).

Nell'ambito della neuroradiologia interventistica numerosi sono gli usi del cianoacrilato. Tale composto ha dimostrato una buona efficacia nell'occlusione della circolazione patologica a carico di masse espansive cerebrali o midollari (41) e viene applicato frequentemente nel trattamento preliminare alla radiocirurgia o alla microchirurgia delle malformazioni artero-venose cerebrali (42).

L'utilizzo del cianoacrilato invece non è stato ancora ampiamente testato in ambito ostetrico-ginecologico. Recente è la pubblicazione di un case report in cui questa sostanza viene utilizzata per la prima volta per l'embolizzazione prenatale di un ampio corioangioma. Il successo ottenuto in questa circostanza spinge fortemente ad ipotizzare che tale tecnica potrebbe rappresentare una valida alternativa all'uso endoscopico della lasercoagulazione in gravidanze complicate da patologie vascolari (42).

### *Obiettivo dello Studio*

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare, mediante ecografia, RMN e/o TC, l'incidenza di linfocele pelvico a 15 e 30 giorni da chirurgia radicale per neoplasia ginecologica in seguito all'applicazione nello spazio retroperitoneale, sede di linfadenectomia pelvica, di una colla sintetica cianoacrilica modificata (N-butyl cianoacrilato) (End Point Primario).

Inoltre abbiamo effettuato un valutazione della linforrea a 36, 48, 72 e 96 ore dall'intervento chirurgico mediante la quantificazione delle perdite linfatiche raccolte nei drenaggi intraperitoneali posizionati in corso di intervento chirurgico (End Point Secondario).

Allo scopo di raggiungere gli obiettivi su menzionati abbiamo realizzato uno studio prospettico, caso-controllo su donne sottoposte a linfadenectomia pelvica sistematica e con diagnosi di neoplasia della cervice uterina o dell'endometrio.

## Materiali e Metodi

Per valutare gli effetti della colla sintetica cianoacrilica modificata per la prevenzione del linfocele pelvico abbiamo svolto uno studio prospettico, caso-controllo su 34 pazienti sottoposte ad intervento di linfadenectomia pelvica per neoplasia della cervice uterina o dell'endometrio. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: pazienti con diagnosi di neoplasia cervicale o endometriale, sottoposte ad isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica alle quali è stata applicata colla di N-butyl cianoacrilato in regione pelvica sede di linfadenectomia (Gruppo A); pazienti con patologia neoplastica cervicale o endometriale alle quali in seguito ad isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica non è stata applicata nessuna sostanza (Gruppo B).

Sono state ritenute idonee alla partecipazione allo studio donne di età superiore ai 18 anni che avevano una diagnosi di carcinoma della cervice uterina o dell'endometrio ma che non avevano ricevuto precedentemente trattamenti chirurgici e/o medici. Tutte le pazienti incluse nello studio presentavano al momento della diagnosi di neoplasia una buona funzionalità respiratoria, gli indici di funzionalità epatica nella norma, anamnesi negativa per patologia cardiaca e renale.

Le pazienti sono state reclutate, dopo un colloquio nel quale venivano spiegate le finalità e le procedure dello studio e dopo il quale la paziente forniva il proprio consenso informato scritto.

Al momento del reclutamento venivano valutate l'età, il peso, l'altezza, l'indice di massa corporea, la pressione arteriosa e la data delle ultime mestruazioni.

Sono state escluse dallo studio le donne gravide o puerpere e pazienti che presentavano condizioni cliniche tali da non consentire l'accesso in sicurezza in sala operatoria per grave compromissione della funzionalità cardiaca e/o respiratoria.

### *Trattamento*

Le pazienti eleggibili, previa preparazione anestesiológica, sono state sottoposte a chirurgia laparotomica che prevedeva: isterectomia radicale con o senza annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica sistematica.

I linfonodi pelvici indovati nel grasso perivasale sono stati asportati previo scollamento per via smussa dall'avventizia dei vasi iliaci e una accurata emostasi è stata ottenuta utilizzando clips metalliche e corrente bipolare. In pazienti con carcinoma endometriale si è proceduto all'asportazione dei linfonodi iliaci esterni, interni, comuni e otturatori superficiali. In caso di carcinoma cervicale sono stati rimossi anche i linfonodi otturatori profondi.

Prima di procedere alla chiusura della parete addominale e con una adeguata esposizione dei vasi iliaco-otturatori, in 18 pazienti (Gruppo A - casi) è stata applicata mediante un nebulizzatore, la colla chirurgica al dosaggio di 1 ml/20 cm<sup>2</sup>. Nelle restanti 16 pazienti (Gruppo B – controlli) dopo una accurata emostasi si è proceduto direttamente alla chiusura a strati della parete addominale.

Sono stati posizionati in tutte le pazienti (casi e controlli), due drenaggi intraperitoneali a caduta. A tutte le pazienti è stata effettuata profilassi intraoperatoria con antibiotici ad ampio spettro e profilassi pre- e post-operatoria con eparina a basso peso molecolare sino a 30 giorni dalla chirurgia.

Il follow-up operatorio ha previsto controlli seriatì di emoglobina, elettroliti, proteine plasmatiche ed albumina sierica associati al controllo della coagulazione. Ad ogni paziente è stata somministrata albumina umana (Albumina Umana ISI 20%, e.v) a partire dal tempo IV.

Il dosaggio e la velocità di infusione sono stati stabiliti a seconda delle necessità individuali delle pazienti.

Durante il post-operatorio, in tutte le pazienti, è stata valutata la quantità di linfa prodotta e raccolta nei due drenaggi intraperitoneali. Il materiale raccolto nei drenaggi nelle prime 24 ore non è stato quantificato vista la possibile interferenza con le perdite francamente ematiche. I drenaggi sono stati quindi svuotati a 24 ore dall'intervento e questo è stato considerato come tempo 0. La prima valutazione è stata effettuata a 36 ore dalla chirurgia (tempo 1). Le successive valutazioni sono state effettuate a 48 ore (tempo 2), 72 ore (tempo 3), 96 ore (tempo 4) dall'intervento chirurgico. La rimozione dei drenaggi è avvenuta quando il livello di linfa era  $\leq 50$  ml/gg

Tutte le pazienti dopo 15 giorni dall'intervento sono state sottoposte ad ecografia pelvica per verificare l'eventuale presenza di linfocele.

Il liquido peritoneale presente nella pelvi è stato definito come linfocisti quando all'esame ultrasonografico appariva come una cisti anecogena, transonica e contornata da parete sottilissima e non vascolarizzata. Le lesioni sono state caratterizzate valutandone i diametri massimi e le caratteristiche ecografiche. A 30 giorni dall'intervento tutte le pazienti sono state sottoposte a nuovo esame ecografico e a RMN o TAC addome-pelvi con e senza m.d.c.

Il liquido libero presente nei quadranti addominali superiori invece è stato definito ascite.

### *Analisi statistica*

L'analisi statistica dei dati è stata eseguita su computer IBM compatibile utilizzando i programmi SPSS (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) versione 18.0.

I valori che non hanno dimostrato una distribuzione normale sono stati comparati tra i due gruppi con il Test U di Mann-Whitney, mentre le variazioni ai diversi tempi sono state effettuate con il test di Wilcoxon. Le altre variabili che hanno mostrato una distribuzione parametrica sono state analizzate con il test t di Student per dati appaiati.

La significatività è stata posta per un valore di  $p < 0.01$ .



## Risultati

Nelle Tabelle 1 e 2 vengono riportate le caratteristiche cliniche e chirurgiche delle pazienti dei due gruppi di studio.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche

	Gruppo A	Gruppo B
Numero pazienti	18	16
Età	64.3 ± 7.2	63.7 ± 6.9
Peso (kg)	77.4 ± 10.8	76.2 ± 11.3
Altezza (cm)	165 ± 5.7	166 ± 4.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.3 ± 2.7	28.5 ± 2.4

Tabella 2: Caratteristiche chirurgiche

	Gruppo A	Gruppo B
<b>Cancro endometriale</b>		
stadio IA	3 (17%)	4 (25%)
stadio IB-IIIIC	7 (39%)	4 (25%)
<b>Cancro cervicale</b>		
stadio IB	4 (22%)	5 (31%)
stadio IIA	4 (22%)	3 (19%)
Tempi operatori (min)	197.6 ( $\pm$ 78.6)	180 ( $\pm$ 95.3)
Pazienti trasfuse	3 (16.6%)	3 (21.4%)
Albumina Tempo O (mg/dl)	4.2 (3.5-4.9)	4.3 (3.5-4.9)
Albumina IV tempo (mg/dl)	3.7 (3.2-4.6)	3.7(3-4.9)

Tra i due gruppi di studio non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nella durata dell'intervento, nel tempo di degenza e nel numero di pazienti che ebbero la necessità di trasfusione di emazie concentrate.

La valutazione pre- e post-operatoria dei livelli sierici di albumina e delle proteine totali ha rilevato una marcata riduzione di entrambi senza differenze significative tra il gruppo dei casi (Gruppo A) e quello dei controlli (Gruppo B).

Non sono riportate complicanze intraoperatorie maggiori. Tra le complicanze minori le più comuni sono state minime lesioni vascolari senza sequele post-operatorie.

Il volume totale di linfa raccolta nei drenaggi intraperitoneali è stata significativamente più bassa nel gruppo A rispetto al gruppo di controllo (Tabella 3).

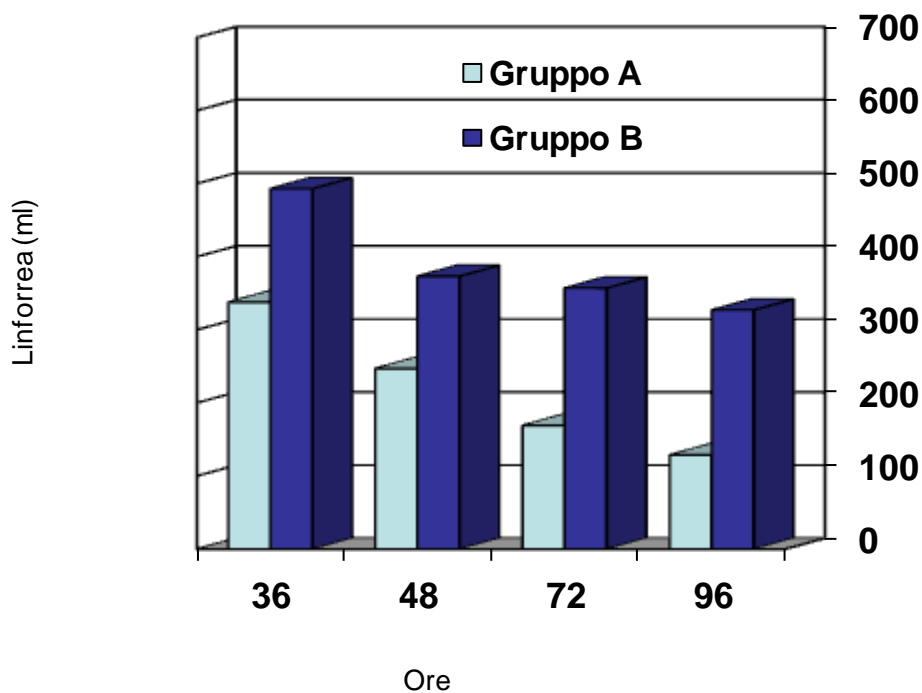
Tabella 3: Valutazione della linforrea (\*p < 0.01 vs Gruppo A; # p < 0.01 vs linforrea 36h; ° p < 0.01 vs linforrea 48h; @ p < 0.01 vs linforrea 72 h)

Linforrea (ml)	Gruppo A	Gruppo B
36 h	337.8 ± 141.6	493.2 ± 148.5*
48 h	247.2 ± 146.9#	373.4 ± 74.1*#
72 h	169.2 ± 102.4#°	357.2 ± 43.8*#
96 h	± 74.2#°@	327.2 ± 101.2*#

Ad ogni tempo in esame le pazienti del Gruppo A mostravano una quantità di linfa raccolta statisticamente inferiore rispetto a quelle del Gruppo B.

Inoltre nel gruppo A è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del volume di linfa raccolta in ognuno dei tempi considerati (36h – 48h – 72h – 96h) rispetto al tempo precedente. Nel Gruppo A è stato quindi osservato un andamento decrescente della linforrea mentre nel gruppo di controllo dopo una iniziale riduzione delle perdite di linfa la quantità di linforrea si è mantenuta pressochè invariata (Figura 2)

Figura 2: Valutazione della linforrea

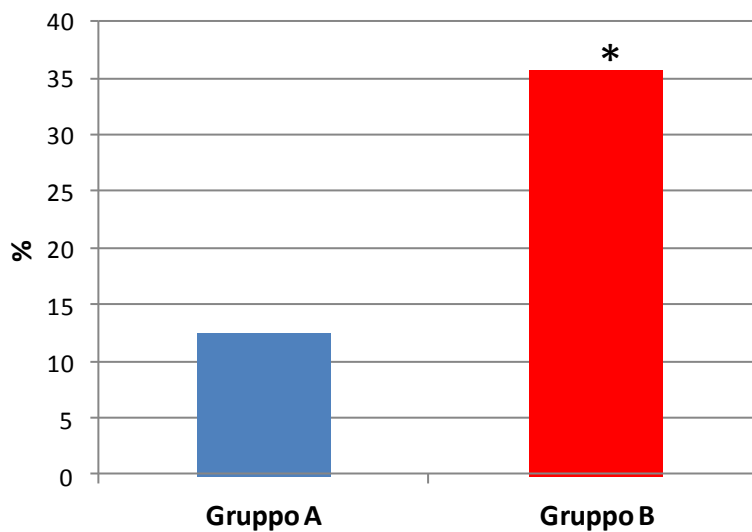


Tra le pazienti del Gruppo B la rimozione dei drenaggi intraperitoneali avveniva con un ritardo medio di circa 2 giorni rispetto alle pazienti per la quali veniva utilizzato il Glubran 2.

Non sono state rilevate differenze significative nel tasso di complicanze post-operatorie se analizzate singolarmente. In particolare è insorta febbre nel post-operatorio nel 13.3% e nel 15.5 % delle pazienti appartenenti rispettivamente al Gruppo A e B. Nel Gruppo B abbiamo registrato 1 solo caso di trombosi venosa profonda. Non sono stati registrati casi di sepsi, ascessi o fistole uro-genitali in entrambi i gruppi.

Il monitoraggio ecografico e la valutazione TAC/RMN delle 30 pazienti trattate, ha rilevato una differenza statisticamente significativa nell'insorgenza del linfocele tra i due gruppi esaminati. In particolare il 12,5% delle pazienti trattate con il Glubran 2 e il 35,7% delle pazienti non trattate ha presentato un linfocele (Figura 3).

Figura 3: Incidenza di linfocele pelvico



\*p < 0.01 vs Gruppo A

In particolare, linfocele con diametro maggiore di 5 cm era presente nel 29% delle pazienti del gruppo B e nell'11% del gruppo A (P <0.01). In tutti i casi il linfocele aveva un localizzazione esclusivamente pelvica. Non sono state rilevate differenze significative di incidenza di linfocele nei due gruppi in rapporto alla patologia di origine (endometriale – cervicale).

Tutti i casi di linfocele < 5cm sono risultati asintomatici, mentre più del 50% dei casi con dimensioni > 5cm è stato accompagnato da complicanze più o meno manifeste clinicamente. Infatti, algie addomino-pelviche sono state riferite nella maggior parte dei casi (60%).

In tutti i casi di linfocele < 5 cm monolaterale si è verificata una risoluzione spontanea a tre mesi dall'intervento chirurgico.

In nessuna delle pazienti appartenenti al Gruppo A è stato segnalato un evento avverso legato alla applicazione della colla sintetica chirurgica.

## Discussione e Conclusioni

La linfadenectomia pelvica, ovvero la rimozione delle stazioni linfoghiandolari della pelvi, rappresenta un momento cruciale nella stadiazione e nel trattamento chirurgico delle neoplasie ginecologiche, in particolare per le neoplasie della cervice uterina, dell'endometrio e dell'ovaio.

Tale procedura, così come altri trattamenti operativi, non è scevra da complicanze. Infatti, oltre a quelle a breve termine quali le lesioni vascolari e nervose, annovera certamente tra le sue fila il linfocele pelvico, cui va attribuito la maggiore frequenza tra le complicanze a lungo termine.

La letteratura internazionale riporta numerosi tentativi atti a prevenire l'insorgenza di tale complicanza con risultati troppo spesso contrastanti.

Allo scopo di prevenire l'insorgenza del linfocele pelvico abbiamo disegnato uno studio prospettico, caso-controllo su donne sottoposte a linfadenectomia pelvica sistematica e con diagnosi di neoplasia della cervice uterina o dell'endometrio utilizzando intrao-peratoriamente una colla sintetica cianoacrilica modificata (N-butyl cianoacrilato) (Glubran 2).

A tal fine sono state reclutate 34 pazienti candidate a trattamento chirurgico radicale che prevedesse una linfadenectomia pelvica. A 18 pazienti subito prima della chiusura della parete addominale è stato applicato il Glubran 2 secondo la metodica descritta in Materiali e Metodi. Altre 16 pazienti sono state considerate controllo e ad esse non è stato applicato nessuna tipologia di prodotto.

Per tutte le pazienti è stata eseguita una valutazione della linforrea nell'immediato post-operatorio ed una valutazione della presenza di linfocele mediante tecnica ecografica e radiologica (RMN o TC) a breve e lungo termine.

I dati derivati indicano che l'apposizione di Glubran 2 nella pelvi, con particolare attenzione alla sede della linfadenectomia, si associa ad una significativa riduzione della linforrea nel post-operatorio e del tasso di incidenza di linfocele pelvico.

Nello specifico la produzione di linforrea nel post-operatorio risulta statisticamente minore in tutti i tempi valutati (36h – 48h – 72h – 96h) nel gruppo dei casi rispetto al gruppo di controllo. Inoltre nell'ambito dello stesso Gruppo A, il volume di linfa misurata nelle sacche di drenaggio in ognuno dei tempi in esame risulta significativamente ridotto rispetto al tempo precedente. Tale dato si palesava di riflesso sul tempo medio di permanenza in loco dei drenaggi intraperitoneali. A conferma, tra le pazienti del gruppo dei controlli la rimozione dei drenaggi intraperitoneali avveniva con un ritardo medio di circa 2 giorni rispetto alle pazienti per la quali veniva utilizzato il Glubran 2.

Inoltre, va rimarcato che le pazienti del Gruppo A presentavano una incidenza di linfocele statisticamente inferiore rispetto alle pazienti del Gruppo B (12,5% vs 35,7%).

Questo dato potrebbe trovare le sue ragioni nelle caratteristiche intrinseche alla patogenesi del linfocele, nel quale il meccanismo fondamentale è rappresentato dalla persistente lacerazione del vaso linfatico, dovuto alla scarsità delle fibre muscolari e all'assenza di fattori della coagulazione e di piastrine.

L'apposizione di una colla può in parte porre rimedio a tale meccanismo. Infatti, una volta applicata sulla parete vasale, sede della rete linfatica, polimerizza rapidamente creando una sottile pellicola elastica dall'elevata resistenza tensile, che si conforma alla naturale anatomia della paziente, rappresentando quindi una valida barriera meccanica, impermeabile, non intaccabile da sangue e liquidi organici, alla fuoriuscita della linfa.



Questa ipotesi ben si correla con il tasso di complicanze complessive sovrapponibile tra i due gruppi. I casi di febbre e di trombosi venosa profonda sono statisticamente sovrapponibili e pertanto supportano la teoria di una esclusiva azione meccanica del cianoacrilato che non interferisce con gli altri meccanismi patogenetici alla base delle numerose complicanze che possono insorgere dopo chirurgia radicale pelvica.

Dall'analisi dei dati del nostro studio è possibile ipotizzare anche che il polimero N-butyl Cianoacrilato possa influenzare le dimensioni del linfocele già instauratosi, candidandosi all'utilizzo, non solo nella prevenzione, ma anche nel trattamento di questa lesione.

A conferma di quanto già rilevato in studi precedenti, nessuna differenza è stata rilevata tra insorgenza di linfocele e neoplasia di origine (11).

In aggiunta, i livelli sierici di proteine totali e quelli di albumina dosati nell'immediato post operatorio (24h) ed al termine del nostro studio (tempo 4 - 96h) non mostrano differenze significative tra i due gruppi. Tale rilevazione non rispecchia la teoria per la quale con la linfa si dissipano anche proteine ed elettroliti presenti nel circolo sanguigno. In considerazione di ciò era logico supporre che la concentrazione proteica sierica fosse inferiore nelle donne del gruppo di controllo, in relazione alla più significativa linforrea giornaliera. La discrepanza, quindi evidenziatasi tra la linforrea post operatoria ed i valori sierici di proteine totali ed albumina, potrebbe essere spiegata considerando che nell'immediato post operatorio si attuano nell'organismo umano numerosi meccanismi di compenso volti a ristabilire l'equilibrio idroelettrolitico persistente alla chirurgia (17). Tali processi sarebbero tanto più efficaci quanto maggiore si dimostri la perdita di linfa. Pertanto, grazie ai suddetti sistemi di compenso parte

delle proteine e degli elettroliti presenti nella linfa verrebbero lentamente riassorbiti dal sistema linfatico e reimmessi nuovamente in circolo.

In conclusione, i nostri dati suggeriscono che l'apposizione routinaria di una colla sintetica cianoacrilica modificata in corso di interventi che necessitano di linfadenectomia pelvica, riduce il tempo di giacenza dei drenaggi intraperitoneali e risulta utile per la prevenzione del linfocele pelvico. I nostri dati tuttavia, necessitano della conferma derivante dalla esecuzione di uno studio prospettico randomizzato più ampio.

## Bibliografia

1. Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* Feb. 2010;24:39–50.
2. Scully RE. Classification of human ovarian tumors. *Environ Health Perspect* Aug. 1987;73:15–25.
3. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10:1–72.
4. Heaps JM, Nieberg RK & Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstetrics and Gynecology* 1990; 75: 1023–1028.
5. Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100: 788–795.
6. Kobayashi T, Inoue S. Pelvic lymphocyst. *Clin Ginecol Obstet*. 1950.(4):91-5.
7. Mori N. Clinical and experimental studies on so called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of uterine cervix. *J Jan Obst Gynec Soc*. 1995.(2):178-203.
8. Spring DB, Schroeder D et al. Ultrasonic evaluation of lymphocyst formation after staging lymphadenectomy. *Radiology*. 1981.(141):479-83.
9. Charkviani L, Kekelidze N, Charkviani T. Management of lymphocyst after cervical carcinoma surgery. *Eur J Gynecol Oncol*. 2000.(21):487-90.
10. Rutledge F., Dood DG., Kasilang FB. Lymphocyst: a complication of radical pelvic surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1959.(77):1165-75.
11. Dood DG., Rutledge F., Wallace S. Postoperative pelvic Lymphocyst. *AJR* 1970.(108):312-23.
12. Yamamoto R., Tuyoshi S., Takeshi T. et al. Prevention of lymphocystis formation following systematic lymphadenectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2000.30(30):397-400
13. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen OA, Viset T, Klepp O. Frequency of lymphocysts after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2003.37(3):218-21.

14. A. Kavallaris, E. Abu Marar, D. Beyer, C. Banz, K. Diedrich, e C. Altgassen, " Gestione della linfocisti pelvica sintomatica dopo linfoadenectomia pelvica o del bacino e paraaortica per il tumore del collo dell'utero e dell'endometrio , "Chirurgia ginecologica, vol. 6, no. 6, no. 4, pp. 345–349, 2009. 4, pp 345-349, 2009.
15. Symmonds RE, Pratt JH Prevention of fistulas and lymphocysts in radical hysterectomy. Preliminary report of a new technic..Obstet Gynecol. 1961 .17:57-64
16. Van Nagell JR, Schiwietz DP. Surgical adjuncts in radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy..Surg Gynecol Obstet. 1976 .143(5):735-7)
17. Srimboon J., Phongnarisorn C., Suprasert P. et al. A Prospettive randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage and no perotonization following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for invasive cervical cancer. J Obstet Gynecol Res. 2002.(28)3:149-153.
18. Charoenkwan K, Kietpeerakool C. retroperitoneal drainage vs no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocist formation in patients with gynecological malignancies. Cochrane Database Syst Rev. 2010.(1):CD007387.
19. Benedetti Panici P, Maneschi F et al. A randomized study comparing retroperitoneal drainage whit no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. Gynecol Oncol. 1997.(65):478-482.
20. Lopes AD, Hall JR, Monaghan JM. Drainage following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: dogma or need?. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1993.22(3):237-42.
21. Yamamoto R, Saitoh T, Kusaka T, et al. Prevention of lymphocyst formation following systematic lymphadenectomy. Jpn J Clin Oncol 2000;30:397–400.
22. Vaxman F, Koble R, Stricher F, Zund D, Volkmar P, Gros D, Grenier JF. Does fibrin glue improve drainage after axillary lymph node dissection? Prospective and randomized study in humans. Ann Chir. 1995.27(5):346-352.
23. Goh PM, Kum CK, Toh EH Endoscopic patch closure of malignant esophagotracheal fistula using histoacryl glue. Surg Endosc. 1994.(8): 1434–1435.
24. Dapunt O, Waclawiczek HW. Prevention and treatment of lymphatic fistulae following lymph node dissections by means of fibrin sealing. In Waclawiczek, HW, editor. Progress in fibrin sealing, Berlin: Springer Verlag; 1987. p. 65–9.
25. Grunberger W, Weber K. Zur Prophylaxe von Haematomen und Lymphozelenbei Radikaloperationen. Gynakol Geburt Runds 1989.(29):370 –1.

26. Furrer M, Inderbitzi R, Nachbur B. Does administration of fibrin glue prevent development of lymphoceles after radical lymphadenectomy. 1993. (12):1044-9.
27. Scholz HS, Petru E, Benedicic C. et al. Fibrin Application for Preventing Lymphocysts after Retroperitoneal Lymphadenectomy in Patients with Gynecologic Malignancies. *Gynecol Oncol.*2002(84):43
28. *Fondamenti di Scienza dei Polimeri* >, a cura di M. Guaita et Al., Pacini Editore, Pisa (1998).
29. AU Quinn JV, Drzewiecki A, Li MM, Stiell IG, Sutcliffe T, Elmslie TJ, Legno WESO *Ann Emerg Med.* 1993; 22 (7): 1130)
30. A randomised, controlled trial comparing a tissue adhesive (2-octylcyanoacrylate) with adhesive strips (Steristrips) for paediatric laceration repair. Mattick A, Clegg G, Beattie T, Ahmad T. *Emerg Med J.* 2002 Sep;19(5):405-7.
31. Schwade, Nathan D. (10 April 2002). "Wound Adhesives, 2-Octyl Cyanoacrylate". *E Medicine* article.
32. Prospective, Randomized, Controlled Trial of Tissue Adhesive (2-Octylcyanoacrylate) vs Standard Wound Closure Techniques for laceration Repair Adam J. Singer MD ed altr
33. Kaplan G (1966) *Plast Reconstr Surg* 37,139-142. 7
34. Bruns TB, Simon HK, McLario DJ, et al: Laceration repair using a tissue adhesive in a children's emergency department. *Pediatrics* 98:673–675, 1996
35. Morales A e coll (1996) *Braz J Vet Ani Sci*, 33, 28-31 . Glubran 2- Technical card
36. Watson D. P. (1989) Use of cyanoacrylate adhesive for closing facial lacerations in children. *British Medical journal* 299, 1014.
37. Bardari F, D'Urso L, Muto. Conservative treatment of iatrogenic urinary fistulas: the value of cyanoacrylic glue. *Urology* 2008.(6):1046-8.
38. Barillari P, Basso L, , Larcinese A, Gozzo P, Indinnimeo M, Cyanoacrylate glue in the treatment of ano-rectal fistulas.
39. Masetti L, Bellei E, Dalla F, Dalpozzo B: USE OF GLUBRAN 2 IN OPHTHALMIC SURGERY: PRELIMINARY STUDY
40. Kerber CW , Bank WO, Crowell LD: Cyanoacrylate occlusion of carotid-cavernous fistula with preservation of carotid artery flow. *Neurosurgery* 1979 Mar;4(3):210-5.

41. Pierini S., Castella L. Causin F. Malformazioni artero-venose cerebrali: neuroradiologia terapeutica *Neurol. Sci.* 2002. (23)S273-S275.
42. Gajewska K, Herinckx A, Holoye A et al. Antenatal embolization of a large chorioangioma by percutaneous Glubran 2 injection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010. (36):773-5



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)

## Synthetic cyanoacrylic glue in the prevention of post-operative lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with uterine malignancies: A prospective, single-blind, preliminary study



G. Bifulco, P. Giampaolino\*, I. Morra, G.A. Tommaselli, F. Tarsitano, G. Chiacchio, C. Nappi, C. Di Carlo

Department of Gynaecology and Obstetrics, and Pathophysiology of Human Reproduction, University of Naples "Federico II", Via Pansini 5, 80131 Naples, Italy

### HIGHLIGHTS

- The most frequent post-operative complication associated to lymph node dissection is lymphocele or lymphocyst.
- The use of synthetic glues has been proposed to reduce the creation of lymphocele.
- The synthetic cyanoacrylate glue reduces the incidence of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with uterine malignancies.

### ARTICLE INFO

*Article history:*  
Received 1 May 2014  
Accepted 15 June 2014  
Available online 23 June 2014

*Keywords:*  
Lymphocele  
Pelvic lymphadenectomy  
Cyanoacrylate glue  
Uterine malignancies  
Post-operative complications  
Lymphorrhea

### ABSTRACT

**Objectives.** Lymphoceles are among the most common post-operative complications of pelvic lymphadenectomy, with a reported incidence of 1% to 29% in gynecology oncology. Several studies evaluated the effectiveness of biological glues on reducing lymphoceles, but no data on gynecological patients are available. We evaluated the effectiveness of cyanoacrylic glues (n-butyl cyanoacrylate) (Glubran 2 – GEM s.r.l., Italy) in preventing lymphocele on 30 patients who underwent pelvic lymphadenectomy for endometrial or cervical cancer.

**Methods.** Single-blind prospective randomized study. Patients were divided into 2 groups: pelvic lymphadenectomy plus n-butyl cyanoacrylate (treatment group: 44 patients) and pelvic lymphadenectomy without n-butyl cyanoacrylate (control group: 44 patients). Primary endpoint was incidence of pelvic lymphocele in the two groups 30 days after surgery, and evaluated with pelvic ultrasound and RMI examination. Secondary endpoints evaluated drainage volume of lymphorrhea 36, 48, 72 and 96 h after surgery.

**Results.** 15% in the treatment group and 36.6% in the control group had lymphocele 1 month after the procedure ( $p < 0.03$ ; RR 0.4 [95% CI 0.152–0.999]). Concerning the secondary outcome in group A the amount of lymphorrhea presented a constant significant decrease during evaluation; on the contrary, in group B, after an initial decrease at 48 h, the amount of lymphorrhea remained unchanged; at all considered times the amount of lymphorrhea resulted significantly greater in controls.

**Conclusion.** Intraoperative application of n-butyl cyanoacrylate seems to reduce lymph production after pelvic lymphadenectomy, providing a useful additional treatment option for reducing drainage volume and preventing lymphocele development after pelvic lymphadenectomy.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Pelvic lymphadenectomy is an established step in the surgical staging and treatment of many gynecologic malignancies. Indeed, the surgical excision of metastatic nodes is considered to be both a pivotal diagnostic instrument and a debulking procedure.

Despite improvements in magnetic resonance imaging and positron-emission tomography for diagnosing lymph node involvement [1,2], histological examination of the lymphadenectomy specimens is the only reliable means of determining whether the nodes are involved by the neoplasia [3–5]. The therapeutic benefits of lymphadenectomy are controversial, and the complications of this procedure must therefore be carefully evaluated [6]. The most frequent post-operative complication associated with lymph node dissection is lymphocele or lymphocyst, with a reported incidence in gynecological oncology ranging from 1% to approximately 50% [7]. Lymphocele is a collection of lymphatic fluid along the lymphatic vessels, as a consequence of surgical dissection; the lymph accumulates in a pocket lined by epithelial tissue fibrosis

\* Corresponding author at: Department of Gynaecology and Obstetrics, and Pathophysiology of Human Reproduction, University of Naples "Federico II", Via Pansini 5, Naples, Italy. Fax: +39 0817462905.  
E-mail address: [giam.piggi@virgilio.it](mailto:giam.piggi@virgilio.it) (P. Giampaolino).

[1]. Lymphoceles are common and occasionally symptomatic when they compress the surrounding structures and cause pelvic pain, hydronephrosis, deep vein thrombosis, infection, or sepsis [8]. Frequently, adjuvant radiotherapy is delayed or absolutely contraindicated in the presence of lymphoceles. Thus, this complication may interfere with the post-operative therapeutic protocol.

A number of techniques to reduce the incidence of post-operative lymphocele have been studied, including the non-closure of the pelvic peritoneum, omentoplasty, fibrin application, or the absence of retroperitoneal drainage [2,9–13], but none of these procedures has been demonstrated to be fully effective.

The use of synthetic glues as a means to reduce the creation of lymphocele has been proposed in the last years [14,15]. Among these, cyanoacrylate glue has marked hemostatic and adhesive properties. The glue in contact with the living tissue and a humid environment, acts rapidly creating a thin elastic film which guarantees a solid adhesion of the tissues. It starts to solidify after 1–2 s, finishing the reaction of solidification after 60–90 s. N-butyl cyanoacrylate glue is eliminated by a process of enzymatic degradation.

We performed a preliminary randomized trial to assess the impact of a cyanoacrylic glue on the incidence of lymphocele after pelvic lymphadenectomy in patients with uterine malignancies.

#### Material and methods

This was a preliminary, single-blind prospective randomized study performed at the Department of Gynecology and Obstetrics of the University of Naples Federico II.

From April 2011 to October 2012, all patients that would undergo systematic lymphadenectomy for gynecological malignancy (cervical or endometrial cancer) were included in the study. The inclusion criteria were: patients affected by cervical or endometrial cancer  $\leq$  stage 2 that are candidates to systematic lymphadenectomy, expected survival  $\geq$  12 weeks, performance status  $\geq$  2, normal renal, hepatic and hemopoietic functions. The exclusion criteria were: ovarian malignancies, co-malignancies, previous radio- or chemotherapy, coagulation disorders, previous thromboembolic disease and

previous lymphedema or lymphocele, which are contra-indications to surgical procedures or anesthesia.

The study has been approved by the Institutional Review Board of our Institution. The aim of the study was carefully explained to the patients before they participated in the study and their written consent was obtained.

The flow of patients throughout the study is illustrated in Fig. 1. Ninety-four patients satisfied the inclusion criteria, but six refused to undergo the randomization process and were excluded from the study. Eighty-eight patients were randomized into 2 groups in a 1:1 ratio by use of a randomization list generated by a computer with blocks of 6. Forty-four patients were scheduled to undergo planned surgical procedure including pelvic lymphadenectomy with the use of cyanoacrylic glue (n-butyl cyanoacrylate) (Glubran 2 – GEM s.r.l, Italy) (treatment group), while 44 underwent planned surgical procedure including pelvic lymphadenectomy without the use of cyanoacrylic glue (control group). The allocation sequence was concealed from the researchers (G.A.T.), who enrolled and assessed the participants and attached a sequentially numbered, opaque, sealed, and stapled envelope containing the allocated treatment to the clinical record of the patient after having signed the informed consent. The envelope was opened in the morning of the procedure. Patients were blinded to the procedure until the end of the study.

The following parameters were registered at baseline: age, weight, height and body mass index. For all patients, preoperative investigations included pelvic magnetic resonance or pelvic computerized tomography.

All procedures were performed by laparotomy by the same well-trained surgical team (C.N., G.B.). All patients underwent radical hysterectomy. In the case of endometrial cancer, women underwent type A radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. Prophylactic antibiotics were administered intraoperatively. The first step of surgery was abdomino-pelvic washing, followed by radical hysterectomy, with or without bilateral annessectomy, and systematic pelvic lymphadenectomy. Systematic pelvic lymphadenectomy was started along the external iliac vein and proceeded inferiorly to the obturator fossa, to isolate and preserve the obturator nerve, the obturator artery and vein, and to

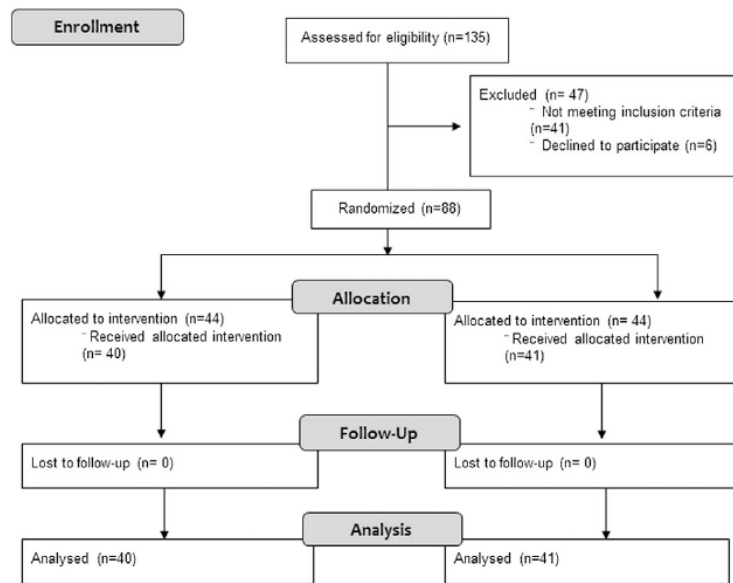


Fig. 1. The flow of patients enrolled in the study.



remove the obturator lymph nodes. Dissection further proceeded proximally to the bifurcation of the common iliac artery where the lymph nodes in the angle between the external iliac and hypogastric arteries were removed. In patients in the treatment group, after adequate exposure, the iliac–obturator vessels were sprayed with the surgical glue at the dosage of 1 ml/20 cm<sup>2</sup>. After surgery, in all patients (treatment and control group) two drainages (silicon drain 18 FR round; Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA) were placed in the Douglas' pouch and secured for each side of dissection. Prophylaxis for venous thrombosis (enoxaparin sodium 0.4/0.6 U.I.) was administered for 15 days after surgery.

Twenty-four hours after surgery, the fluid into the drainages was discarded since it mainly consisted of blood. Thereafter, the amount of fluid in the drainages was evaluated at 36, 48, 72 and 96 h after surgery. Pelvic drainages were removed when the drained volume decreased to <50 ml per day.

On the 15th day after surgery all patients underwent a pelvic ultrasound scan performed by the same experienced physician (P.G., I.M.), blinded to treatment, to check the possible presence of lymphocele [16]. Thirty days after surgery all patients underwent a second ultrasonography and a MRI scan of the abdomen and pelvis. Both the ultrasonographer and the radiologist performing the RM scan were blinded regarding the allocation of the patients.

The primary outcome of the study was the incidence of lymphocele, considered as the presence of a collection of lymphatic fluid, especially along the iliac vessels or collections of lymph organized into thin-walled cysts, in the two groups 30 days after surgery. Secondary endpoints included drainage volume of lymphorrhea 36, 48, 72 and 96 h after surgery.

The reported incidence of lymphocele following lymphadenectomy for gynecological cancer greatly differs in the various reports in literature, ranging from 1 to 58% [16]. In our experience approximately 37% of patients experience this complication and this value is in agreement with the most recent reports [17]. We therefore estimated that the minimum sample size required to have a 50% reduction of this incidence with an alpha of 0.05 and a beta of 80% was 90 patients for each arm of the study. Considering that this was a pilot study, we decided to aim at examining 40 patients per group to reach a power of the study of 50%, since the calculated sample for an 80% power would have needed a multicenter study or a prolonged enrollment period, due to the high number of patients needed. Hypothesizing a drop-out rate of 10%, we enrolled 44 patients for group. The analysis has been performed on a per-protocol basis as well as on an intention-to-treat basis, considering patients not receiving allocated intervention either as failures (formation of lymphocele) or success (absence of lymphocele).

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Science, version 18.0 (SPSS, Chicago, IL, U.S.A.). Chi-square test was used to evaluate differences in the incidence of lymphocele between the two groups. Mann–Whitney test was used to analyze differences in non-parametric parameters between groups. Student's t test for unpaired samples was used to compare parametric variables between groups. Significance was set for a value of  $p < 0.01$ .

## Results

Four patients in the treatment group did not receive the allocated intervention due to technical problems. In particular, three patients had severe hemorrhage and in one case for the presence of severe adhesions. These patients were included in the intention-to-treat analysis either as failures (formation of lymphocele) or success (absence of lymphocele). Overall, 40 patients were analyzed on a per-protocol analysis in the treatment group (Fig. 1). In the control group, one patient withdrew her consent after randomization and was thus excluded from the study. Three patients experienced severe intra-operative complications and were thus excluded from the per-protocol analysis, leaving a total of 41 patients in the per-protocol analysis (Fig. 1).

No statistical differences were observed in baseline characteristics and surgical details between the two groups, with the exception of surgery time, which was significantly higher in the treatment group (Tables 1 and 2).

Post-operative complications consisted of fever in 4 patients in the treatment group (10%) and 6 in the control group (5.9%) ( $p = 0.6$ ) and one case of deep vein thrombosis in the control group.

Concerning the primary outcome, six patients in the treatment group (15%) and 15 in the control group (36.6%) had lymphocele 1 month after the procedure ( $p < 0.03$ ; RR 0.4 [95% CI 0.152–0.999]) (Fig. 2).

The volumes of lymphorrhea are reported in Table 3. At all considered times the amount of lymphorrhea resulted significantly greater in controls (Table 3).

In group A the amount of lymphorrhea presented a constant significant decrease during evaluation; on the contrary, in group B, after an initial decrease at 48 h, the amount of lymphorrhea remained unchanged (Table 3).

A lymphocele greater than 5 cm in diameter was observed in 4 (26.7%) patients of the control group and no cases in the treatment group; one of these patients had clinical complications: lower abdominal pain, fever, sciatic compression, and chills. In all cases of lymphocele <5 cm in diameter, there was a spontaneous remission three months after surgery.

## Discussion

The present study suggests that the application of cyanoacrylate glue in patients undergoing systematic pelvic lymphadenectomy has a favorable impact on the post-operative incidence of lymphocele. Although the rate of post-operative complications was statistically equivalent in the two groups, the rate of incidence of lymphocele and the amount of lymph drained in the post-operative period are significantly reduced when the glue was applied.

Several techniques have been used to reduce the incidence of lymphocele, such as leaving the peritoneum open at the end of the surgical procedure; it is assumed that leaving the peritoneum open allows the lymph to flow into the peritoneal cavity, where it can undergo resorption by the peritoneum [18–20].

Another technique is the omentoplasty; it was described by Logmans and consists in creating an omental flap pedicled on the right or left gastroepiploic artery so that the flap can be brought down to the lymphadenectomy sites. This technique was able to prevent upper leg lymphedema to a great extent [21].

Yamamoto et al. proposed the leaving of the vaginal vault open after radical hysterectomy for lymphocele prevention; they showed a significant lower incidence of lymphocele [21,1].

In 2010 Gallotta et al. suggested that Ligaclip (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH) may selectively close the lymphatic vessels, thus preventing lymphorrhea [22].

**Table 1**  
Clinical characteristics of the patients. Values are given as mean  $\pm$  SD or n (%), as appropriate.

	Treatment group (n = 40)	Control group (n = 41)	p
Age (years)	62.2 $\pm$ 8.1	60.5 $\pm$ 7.6	0.33
Weight (kg)	77.7 $\pm$ 11.1	72.2 $\pm$ 12.4	0.06
Height (cm)	165 $\pm$ 5.5	167 $\pm$ 3.9	0.06
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 $\pm$ 2.5	28.6 $\pm$ 2.1	0.7
Endometrial cancer	25/40 (62.5%)	23/41 (56.1%)	0.55
Stage I	7/25 (28%)	6/23 (26.1%)	0.88
Stage II	18/25 (72%)	17/23 (73.9%)	0.88
Cervical cancer	15/40 (37.5%)	18/41 (43.9%)	0.55
Stage I	8/15 (53.3%)	10/18 (55.6%)	0.89
Stage II	7/15 (46.7%)	8/18 (44.4%)	0.89

**Table 2**  
Surgical details. Values are given as mean  $\pm$  SD or n (%), as appropriate.

	Treatment group (n = 40)	Control group (n = 41)	p
Lymphonodes removed	25/40 (62.5%)	26/41 (63.4%)	0.93
$\geq 20$	15/40 (37.5%)	15/41 (36.6%)	0.93
$< 20$			
Lymphonodes removed endometrial cancer	15/25 (60%)	17/23 (73.9%)	0.30
$\geq 20$	10/25 (40%)	6/23 (26.1%)	0.30
$< 20$			
Lymphonodes removed Cervical cancer	10/15 (66.7%)	9/18 (50%)	0.33
$\geq 20$	5/15 (33.3%)	9/18 (50%)	0.33
$< 20$			
Operative time	197.6 $\pm$ 78.6	180 $\pm$ 95.3	0.004
Transfusions	5/40 (12.5%)	6/41 (14.6%)	0.81

A traditional technique is the placement of retroperitoneal drainages [23–25]. However, recent studies have questioned this procedure, pointing out that there is no advantage in the use of retroperitoneal drainage after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy [26–28,10]. A recent review also showed that the use of drainages is associated with a greater incidence of symptomatic lymphocysts [29,30]. In conclusion, a widely agreed on solution has not been found yet.

Several factors may contribute to this varied/broad incidence. Lymphocele developmental factors are thought to include: the extent of lymphadenectomy, the number of lymph nodes removed with no ligation of lymph vessels, pre-/post-operative radiation therapy, and the presence of metastases to the lymph nodes [31]. Other factors that may influence its development include the use of retroperitoneal suction drainage [1], and low-dose heparin thromboembolic prophylaxis [32]. Norstom suggest that women treated by extended beam radiation pre-operatively had a higher risk of developing post-operative lymphocysts [33]; in our series, no patients received pre-operative radiation and post-operative radiotherapy and in patients who received heparin, the duration of heparin administration had no impact on the incidence of lymphocysts.

Many randomized trials have been performed to evaluate the effectiveness of biological glues in reducing the incidence of lymphocele. The fibrin was one of the most studied substances even if with contrasting results; Dapunt and Waclawiczek in a prospective randomized study of patients undergoing pelvic lymphadenectomy, conclude that the prophylactic use of fibrin reduces the rate of post-operative lymphocele and lymphorrhea [34]. Grunberger and Weber did not find lymphocele in patients who were applied fibrin after pelvic lymphadenectomy [35]. Scholz et al. performed a randomized, prospective trial to assess the impact of fibrin glue on the incidence of lymphocysts after systematic pelvic or pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. Ninety-three women were randomized during surgery to be treated with fibrin glue or not. The authors found

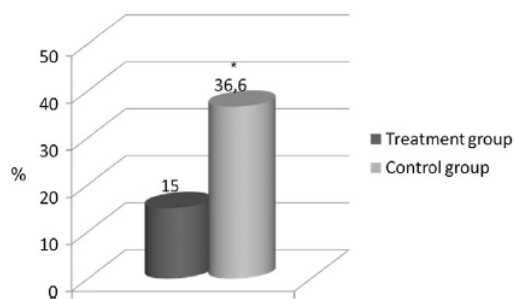


Fig. 2. Incidence of pelvic lymphocele. \* $p < 0.01$  vs Group A.

no significant differences between patients who received fibrin glue and those who did not with no impact on any follow-up parameters [36].

The cyanoacrylic glue (n-butyl cyanoacrylate) is a modified synthetic glue (Glubran 2 – GEM s.r.l., Italy) with marked hemostatic and adhesive properties. This substance when in contact with living tissue and moist cures rapidly to form a thin elastic film. Normally, this film is eliminated by a process of hydrolytic degradation [37]. The cyanoacrylate glue has been used in traditional surgery, laparoscopic surgery, in digestive endoscopy and interventional radiology. Bardari et al. have tested the effectiveness of this glue in the treatment of urinary fistulas; the authors strongly suggest the use of this glue as a new approach for the treatment of urinary complications [38]. Several studies have tested the use of cyanoacrylate for the prevention of complications in laparoscopic surgical; Esposito et al. have shown that the cyanoacrylate glue allows a good hemostasis in the course of interventions on spleen and liver [39]. The cyanoacrylate glue Glubran 2 is certified CE 0476 (CERMET) and obtained the Canadian Licence and the Australian TGA, but there is no FDA clearance yet. The use of the cyanoacrylate glue has not been tested in the gynecological surgery. Our study is the first to investigate the use of cyanoacrylate glue (N-butyl-cyanoacrylate) (Glubran 2 – GEM s.r.l., Italy) in gynecological surgery.

The results of our study suggest that the use of Glubran 2 in the pelvis is associated with a significant reduction in post-operative lymphorrhea and a reduction in the incidence rate of pelvic lymphocele in patients undergoing radical surgery for gynecological malignancy.

The amount of lymph in the post-operative period is statistically lower at all times evaluated (36, 48, 72 and 96 h) in patients treated with cyanoacrylate glue; also the volume of the lymph lost at each of the times evaluated was lower than the previous. This data also implied earlier removal of drainage; indeed in patients treated with Glubran 2 glue removal of drains post-operative two days in advance of the untreated patients occurred.

The rate of the post-operative complications between the two groups was similar; indeed cases of fever and deep vein thrombosis are statistically similar. These data make us support the hypothesis that the cyanoacrylate glue has a unique mechanical action on the leakage of lymph and does not meddle with other pathogenetic mechanisms that cause post-surgical complications.

Our study is a preliminary investigation conducted on a small number of patients. We have evaluated only patients with endometrial cancer and cervical cancer stage I and II undergoing pelvic lymphadenectomy. Indeed, we have not assessed lymphorrhea and the incidence of lymphocele in patients undergoing pelvic and paraaortic lymphadenectomy. We believe that another limitation of this study is to have included patients undergoing laparotomy. We acknowledge that laparoscopy is progressively replacing laparotomy for the treatment of gynecological cancers, but the open approach is still largely used through-out the world so that the results of this study may be applicable to different surgical settings. Larger studies including a higher number of patients and comparison of the laparotomic and the laparoscopic approach should be performed to confirm our preliminary results.

**Table 3**  
Volume of lymphorrhea. Values are given as mean  $\pm$  SD.

Lymphorrhea (ml)	Group A (n = 40)	Group B (n = 41)	p
36 h	341.4 $\pm$ 143.4 <sup>ab</sup>	490 $\pm$ 153.7 <sup>e</sup>	0.001
48 h	245 $\pm$ 147.3 <sup>c</sup>	370 $\pm$ 75.4	0.001
72 h	173.3 $\pm$ 106.8 <sup>d</sup>	360 $\pm$ 45.5 <sup>f</sup>	0.001
96 h	130 $\pm$ 76.3	330 $\pm$ 104.2	0.001

<sup>a</sup>  $p = 0.04$  36 h vs. 48 h.

<sup>b</sup>  $p = 0.001$  36 h vs. 72 and 96 h.

<sup>c</sup>  $p = 0.01$  48 h vs. 72 and 96 h.

<sup>d</sup>  $p = 0.001$  72 h vs. 96 h.

<sup>e</sup>  $p = 0.001$  36 h vs. 48, 72, and 96 h.

<sup>f</sup>  $p = 0.05$  72 h vs. 96 h.



In conclusion, this study seems to indicate that the affixing of the glue during routine pelvic lymphadenectomy for gynecological surgery, is safe and useful for the prevention of pelvic lymphocele and reduces the time of storage of intraperitoneal drainage. Moreover, the use of Glubran 2 is easily applicable and can be considered to be a simple and viable option to reduce the incidence of post-operative lymphocele.

#### Conflict of interest statement

All authors deny any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence their work and affirm that the manuscript has not been published previously and is not being considered concurrently by another publication.

#### References

- [1] Yamamoto R, Saitoh T, Kusaka T, Todo Y, Takeda M, Okamoto K, et al. Prevention of lymphocyst formation following systematic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2000;30:397–400.
- [2] Lopes ADB, Hall JR, Monaghan JM. Drainage following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: dogma or need? *Obstet Gynecol* 1995;86:960–3.
- [3] Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008;8:8.
- [4] Hawighorst H, Schoenberg SO, Knapstein PG, Knopp MV, Schaeffer U, Essing M. Staging of invasive cervical carcinoma and of pelvic lymph nodes by high resolution MRI with a phased-array coil in comparison with pathological finding. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:75–81.
- [5] Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:855–62.
- [6] ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36.
- [7] Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M, et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2012;19:259–67.
- [8] Petru E, Tamussino K, Lahousen M, Winter R, Pickel H, Haas J. Pelvic and paraaortic lymphocysts after radical surgery because of cervical and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(4):937–41.
- [9] Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cuttito G, D'Andrea G, di Palumbo VS, Conte M, et al. A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1997;65:478–82.
- [10] Patsner B. Closed-suction drainage versus no drainage following radical abdominal hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995;57:232–4.
- [11] Pennehouat G, Mosseri V, Durand JC, Hamelin JP, Asselain B, Pilleron JP, et al. Lymphoceles et peritonisation apres lymphadenectomies pour cancers de l'uterus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1988;17:373–8.
- [12] Suzuki M, Ohwada M, Sato I. Pelvic lymphocysts following retroperitoneal lymphadenectomy: retroperitoneal partial "no-closure" for ovarian and endometrial cancers. *J Surg Oncol* 1998;68:149–52.
- [13] Logmans A, Kruyt RH, de Bruin HG, Cox PH, Pillay M, Trimbois JB. Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1999;75:323–7.
- [14] Vaxman F, Koble R, Stricher F, Zund D, Volkmar P, Gros D, et al. Does fibrin glue improve drainage after axillary lymph node dissection? Prospective and randomized study in humans. *Ann Chir* 1995;27:346–52.
- [15] Goh PM, Kum CK, Toh EH. Endoscopic patch closure of malignant esophagotracheal fistula using histoacryl glue. *Surg Endosc* 1994;8:1434–5.
- [16] Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaïd C, Nos C, Lécure F. Postoperative lymphocysts after lymphadenectomy for gynaecological malignancies: preventive techniques and prospects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:125–9.
- [17] Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaïd C, Nos C, Lécure F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:81–6.
- [18] Scholz HS, Petru E, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Winter R. Fibrin application for preventing lymphocysts after retroperitoneal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2002;84:43–6.
- [19] Suzuki M, Ohwada M, Sato I. Pelvic lymphocysts following retroperitoneal lymphadenectomy: retroperitoneal partial "no-closure" for ovarian and endometrial cancers. *J Surg Oncol* 1998;68:149–52.
- [20] Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cuttito G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2001;81:841–58.
- [21] Logmans A, Kruyt RH, de Bruin HG, Cox PH, Pillay M, Trimbois JB. Lymphedema and lymphocysts following lymphadenectomy may be prevented by omentoplasty: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1999;75:323–7.
- [22] Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, Vizzielli G, Testa A, Scambia G, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(483e):1–6.
- [23] Symmonds RE, Pratt JH. Prevention of fistulas and lymphocysts in radical hysterectomy. Preliminary report of a new technic. *Obstet Gynecol* 1961;17:57–64.
- [24] Symmonds RE. Morbidity and complications of radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection. *Am J Obstet Gynecol* 1996;94:663–78.
- [25] Nagell Jr Van, Schiwietz DP. Surgical adjuncts in radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Sur Gynecol Obstet* 1976;143:735–7.
- [26] Lopes AD, Hall JR, Monaghan JM. Drainage following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: dogma or need? *Obstet Gynecol* 1995;86:960–3.
- [27] Srisomboon J, Phongnarisorn C, Suprasert P, Cheewakrangkrai C, Siriaree S, Charoenkwan K. A prospective randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage and no peritonization following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for invasive cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28:149–53.
- [28] Franchi M, Trimbois JB, Zanaboni F, de Velden J, Reed N, Coens C, Teodorovic I, Vergote I. Randomised trial of drains versus no drains following radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group (EORTC-GGCG) study in 234 patients. *Eur J Cancer* 2007;43:1265–8.
- [29] Charoenkwan K, Kietpeerakool C. Retroperitoneal drainage versus no drainage after pelvic lymphadenectomy for the prevention of lymphocyst formation in patients with gynaecologic malignancies. *The Cochrane Library*; 2010 1.
- [30] Maitland AI, Mathieson AJ. Suction drainage. A study in wound healing. *Br J Surg* 1970;57:193–7.
- [31] Shingleton HM, Orr HW. From cancer of the cervix in diagnosis and treatment in current reviews in obstetrics and gynecology volume 5. Edinburgh: Edited by Churchill Livingstone; 1993.
- [32] Catalona WJ, Kadmon D, Crane DB. Effect of mini-dose heparin on lymphocele formation following extraperitoneal pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 1980;123:890–2.
- [33] Norstrom A. The use of ultrasound in the identification and treatment of lymphocysts after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:275–8.
- [34] Dapunt O, Wadawiczek HW. In: Wadawiczek HW, editor. Springer and Verlag: Berlin; 1987. p. 65–9.
- [35] Grunberger W, Weber K. Zur Prophylaxe von Haematomen und Lymphozelenbei. *GYNÄKOL GEBURT RUNDEN* 1989;29:370–1.
- [36] Scholz HS, Petru E, Benedicic C, Haas J, Tamussino K, Inverno R. Fibrin application for preventing lymphocysts after retroperitoneal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2002;84:43–6.
- [37] Kull S, Martinelli I, Briganti E, Losi P, Spiller D, Tonlorenzi S, et al. Glubran 2 surgical glue: in vitro evaluation of adhesive and mechanical properties. *J Surg Res* 2009;157:15–21.
- [38] Bardari F, D'Urso L, Muto G. Conservative treatment of iatrogenic urinary fistulas: the value of cyanoacrylic glue. *Urology* 2008;6:1046–8.
- [39] Esposito C, Damiano R, Settini A, De Marco M, Maglio P, Centonze A. Experience with the use of tissue adhesives in pediatric endoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004;18:290–2.