

Endometriosi: le basi eziopatogenetiche

M. Larosa, F. Facchini, G. Pozzoli, M. Leone, M. Grande, B. Monica

UOC di Urologia, Azienda AUSL Reggio Emilia, Distretto di Guastalla - Italy

Endometriosis: aetiopathogenetic basis

Endometriosis, defined by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity, is a common condition affecting 10% of women in the reproductive age. Menstrual factors reported to increase risk include dysmenorrhea, early menarche, and shorter cycle lengths. The theory of retrograde menstruation with implantation of endometrial fragments, in conjunction with peritoneal factors to stimulate cell growth is the most widely accepted.

There is a growing body of evidence that immunological factors and angiogenesis play a key role in the pathogenesis of endometriosis. In women with endometriosis, there appears to be an alteration in the function of peritoneal macrophages, natural killer cells and lymphocytes, with production of growth factors and inflammatory mediators in the peritoneal fluid. Survival, adhesion, proliferation, invasion and vascularization of endometrial tissue in abdominal cavity may be the consequence of retrograde menstruation and referred to as implantation theory.

KEY WORDS: *Endometriosis, Pathogenesis, Endometrium, Implantation*

PAROLE CHIAVE: *Endometriosi, Patogenesi, Endoemtrio, Impianto*

INTRODUZIONE

Si definisce con il termine di endometriosi la presenza di ghiandole endometriali funzionali con relativo tessuto stromale al di fuori della cavità uterina, frequentemente sui visceri e sulla superficie peritoneale della pelvi femminile. In breve, si può definire come endometrio ectopico, funzionalmente attivo, che risponde alle modificazioni ormonali come l'endometrio eutopico. Il rischio di sviluppare endometriosi si correla con l'età, durante il periodo riproduttivo, confermando la condizione di estrogeno-dipendenza (1-2). Altri fattori di rischio sono rappresentati dalla prolungata esposizione alle mestruazioni (cicli mestruali brevi, ma intensi e prolungati) (3-6), nulliparità (7), consumo di alcol e caffeina, obesità (8), fumo, un'attività fisica regolare (3), l'uso di contraccettivi orali (9-10), un'anamnesi familiare positiva per endometriosi (11-12).

L'endometriosi colpisce circa il 10% delle donne in età riproduttiva ed il 40-60% delle donne con dismenorrea (13-14). Nonostante sia uno dei più frequenti disordini ginecologici, l'eziologia dell'endometriosi rimane oscura, probabilmente a causa della sua multifattorialità. Tuttavia, vi sono sempre maggiori evidenze che indicano l'endometriosi come conseguenza di disfunzioni genetiche, ormonali, ambientali, immunologiche e anatomiche (15).

Numerose sono le teorie eziopatogenetiche che sono state espresse nel corso degli anni ognuna sulla base di riscontri clinici e rilievi scientifici. Tuttavia, nessuna di queste è in grado di spiegare pienamente i vari aspetti dell'endometriosi e le sue diverse manifestazioni. I vari modelli eziopatogenetici proposti ricalcano due concetti di base:

1) l'endometriosi si sviluppa da cellule endometriali, trasportate (per via tubarica, ematogena o linfatica) nel cavo peritoneale

2) l'endometriosi origina da processi metaplasici del peritoneo (teoria della metaplasia celomatica) o da resti embriogenetici presenti a livello del cavo peritoneale (16-17). Si è molto discusso se l'endometriosi rappresenti una sindrome in cui si identificano vari processi fisiopatologici, che determinano differenti fenotipi di malattia.

Teorie della mestruazione retrograda e dell'impianto

La teoria di Sampson (1927) dell'impianto è basata sull'assunto che le cellule endometriali raggiungono l'addome per via retrograda e per rigurgito attraverso le tube (mestruazione retrograda) e ivi si impiantano sulla superficie peritoneale degli organi pelvici. Alcune evidenze a supporto di tale ipotesi sono:

- 1) la presenza dimostrata di cellule endometriali nel liquido peritoneale
- 2) la possibilità di impiantare in vitro l'endometrio e accrescerlo all'interno della cavità peritoneale
- 3) tutte le donne presentano un certo grado di mestruazione retrograda
- 4) vi è un'associazione tra efflusso mestruale ostruito ed endometriosi (18-20).

Esperimenti condotti da Witz dimostrano come l'endometrio, nella sua componente stromale ed epiteliale, può facilmente e rapidamente aderire al mesotelio intatto. Il mesotelio di per sé non rappresenta una barriera difensiva all'adesività di frammenti endometriali, che quindi non richiedono una discontinuità del lining mesoteliale che ne favorisca l'adesione (21-22). La formazione di nuclei endometriosisici, tuttavia, dal punto di vista eziopatogenetico, richiede una serie di eventi, che favoriscano l'impianto (adesione, invasione, proliferazione e neovascolarizzazione), in presenza di una inadeguata risposta immunitaria e di anomalie genetiche, che garantiscano la sopravvivenza e la crescita delle lesioni (23-24).

Tuttavia la teoria dell'impianto non è in grado di spiegare tutti i meccanismi eziopatogenetici dell'endometriosi, come quelli dell'endometriosi ovarica, o dell'endometriosi infiltrante il setto retto-vaginale. Inoltre non supporta la possibilità di sviluppo di endometriosi in siti lontani dalla pelvi (polmoni, pelle, mammella) e nel retroperitoneo. Infine è stato dimostrato come il 90% delle donne presenti un flusso mestruale retrogrado, pur non sviluppando endometriosi. Ciò suggerisce la necessità di altri fattori favorevoli lo sviluppo di nuclei endometriosisici (alterazioni del

microambiente peritoneale, riduzione della risposta immunitaria, aumentata capacità di sopravvivenza delle cellule endometriali ed alterazione del sistema immunitario, maggiore capacità angiogenetica, riduzione dei meccanismi apoptotici, aumentata espressione di steroidi e citochine) (25-26).

È stato ipotizzato che alcuni cambiamenti a livello endometriale che favoriscono lo sviluppo della malattia possano dipendere da specifiche alterazioni geniche, come quelle che determinano un'alterata produzione di enzimi proteolitici, quali le metalloproteinasi di matrice, di molecole di adesione modificate, quali le integrine, di alterazioni recettoriali a livello leucocitario e macrofagico, di alterazione nella produzione di ormoni (estrogeni e progestinici) e dei relativi recettori. Ulteriori mutazioni somatiche potrebbero coinvolgere il metabolismo di sostanze chemiotattiche, tossine, regolatori del ciclo cellulare, che risulta meno efficiente, conferendo alle cellule una maggiore invasività. Questo modello avallerebbe l'eziologia poligenica e multifattoriale dell'endometriosi e spiegherebbe il 5-8% di malattia all'interno di una stessa famiglia (27-28).

Teorie della metaplasia

Per quanto riguarda l'endometriosi ovarica sono stati proposti nel tempo tre modelli eziopatogenetici:

- 1) l'inversione e invaginazione progressiva della corteccia ovarica, dopo l'accumulo di detriti mestruali sulla superficie peritoneale dell'ovaio
- 2) interessamento secondario di cisti ovariche funzionali, da parte di detriti endometriali localizzati sulla superficie ovarica
- 3) metaplasia dell'epitelio celomatico che riveste l'ovaio. Nella prima ipotesi, descritta inizialmente da Hughedson e successivamente da Brosens, il primo passo sarebbe comunque sempre il rigurgito di cellule endometriali, per via retrograda tubarica, nel cavo peritoneale e sulla superficie ovarica, ed adesione e crescita cellulare; successivamente si formerebbe un endometrioma, per invaginazione della corteccia ovarica sui detriti endometriali (29-30). La seconda ipotesi è supportata dall'osservazione di ampi endometriomi con caratteristiche di cisti ovariche luteali o follicolari (31-32). La terza ipotesi, proposta da Meyer nel 1919, trova alcune evidenze nella possibilità che lo strato mesoteliale che riveste l'ovaio possa invaginarsi all'interno della corteccia, formando inclusi mesoteliali, la cui trasformazione metaplasica possa dare luogo a nuclei di endometriomi.

Questa ipotesi si basa sul potenziale metaplasico del mesotelio pelvico (33-35). A questa ipotesi si associa la teoria della müllerianosi, che consiste nell'aberrante differenziazione e migrazione dei dotti di Müller, che può causare la diffusione di cellule o segmenti tissutali nella via di migrazione dell'organogenesi fetale, attraverso il pavimento pelvico posteriore. Ciò può convenientemente spiegare la presenza di endometriosi in zone come il legamento utero-sacrale, il legamento largo, il setto retto-vaginale o la vescica, altrimenti impossibile (endometriosi infiltrante profonda) (35-37).

Distribuzione anatomica di lesioni endometrioidiche

Se lo sviluppo di endometrio ectopico fosse dovuto alla mestruazione retrograda, la distribuzione delle lesioni dovrebbe essere regolata da variabili anatomiche e fisiologiche che interferiscono con la diffusione e l'impianto nel cavo addominale delle cellule endometriali (38). Al contrario, tale evento non si dovrebbe verificare se si avallasse la teoria della metaplasia celomatica. Probabilmente quando le lesioni hanno un'origine ovarica intrinseca, queste hanno una distribuzione simmetrica bilaterale; quando la causa è legata al reflusso ed all'impianto di cellule endometriali sul lining mesoteliale, la distribuzione delle lesioni endometrioidiche è influenzata da fattori anatomici che determinano l'asimmetrica incidenza dell'endometriosi ovarica (39). La regione annessiale di sinistra è maggiormente protetta dal sigma che crea una sorta di protezione sull'ovaio, meno esposto ai movimenti in senso orario delle "correnti" peritoneali (40). Ciò favorirebbe l'adesione e l'impianto delle cellule endometriali sul versante sinistro del cavo peritoneale, rispetto alla regione destra, ove maggiore è la quota di fluido peritoneale circolante e maggiore è la clearance protettiva macrofagica. Per la stessa ragione, percentualmente, è maggiormente coinvolto l'uretere sinistro rispetto al destro (63-64%) (41-42).

Endometriosi come malattia infiammatoria pelvica cronica

L'endometriosi peritoneale viene considerata una malattia infiammatoria pelvica cronica, caratterizzata da un incremento dell'attività macrofagica peritoneale ed aumento nella secrezione di molecole quali citochine, adesine, fattori di crescita ed angiogenetici nel liquido peritoneale.

Numerosi mediatori dell'infiammazione sono stati ampiamente studiati nell'ambito dell'endometriosi e tra questi un ruolo chiave viene svolto dal ferro peritoneale e dal suo metabolismo, dall'attivazione del nuclear factor-kappa B (NF-kB), dalla produzione di TNF- α e dalla biosintesi delle prostaglandine (43-45).

Metabolismo del ferro peritoneale

Numerosi studi hanno dimostrato un sovraccarico marziale nel comparto peritoneale delle pazienti con endometriosi. Alti livelli di ferro, ferritina ed emosiderina, nel liquido peritoneale sembrano essere correlati alla severità della malattia. I macrofagi pelvici regolano la risposta infiammatoria e l'omeostasi del ferro (46-47). I macrofagi hanno la funzione di fagocitare gli eritrociti ed il complesso emoglobina-apto-globina, formatosi dalla lisi degli eritrociti, giunti nello scavo pelvico con la mestruazione retrograda. Dal metabolismo dell'emoglobina e dell'eme viene liberato ferro, che viene immagazzinato dalla ferritina e dall'emosiderina nei macrofagi e dalla transferrina nel liquido peritoneale. I macrofagi sono in grado di liberare ferritina e transferrina nel liquido peritoneale. La transferrina e l'emoglobina successivamente possono essere incorporate da cellule endometriali ectopiche e metabolizzate in ferritina ed emosiderina. Ne consegue un sovraccarico marziale a livello macrofagico e a livello delle cellule endometriali ectopiche, soprattutto nei casi di flussi mestruali abbondanti ed uno stress ossidativo, con un danno a carico dei macrofagi peritoneali, delle cellule mesoteliali ed endoteliali e successivo incremento nella produzione di nuclear factor-kappa B (NF-kB) proinfiammatorio (48-50).

Attivazione del NF-kB

La sua attivazione è regolata da diversi stimoli pro infiammatori come la produzione di IL-1 β , TNF- α , lipopolisaccardi (LPS) e dallo stress ossidativo (51).

L'iperespressione di NF-kB stimola l'espressione di geni coinvolti nella patogenesi dell'endometriosi, come citochine e chemochine, fattori di crescita dell'adesività cellulare, dell'invasione, proliferazione e angiogenesi ed enzimi inducibili come la cicloossigenasi 2 (COX-2), coinvolta nella biosintesi delle prostaglandine (49-50).

Tutti questi fattori risultano espressi a livello dei macrofagi peritoneali nelle pazienti con endometriosi e risultano coinvolti nei meccanismi di adesività cellulare, invasione, proli-

ferazione, ed angiogenesi (Fig. 1).

L'attivazione del NF- κ B risulta significativamente maggiore nelle lesioni endometriosiche rosse rispetto a quelle nere, dimostrando il maggior pattern infiammatorio delle prime (49).

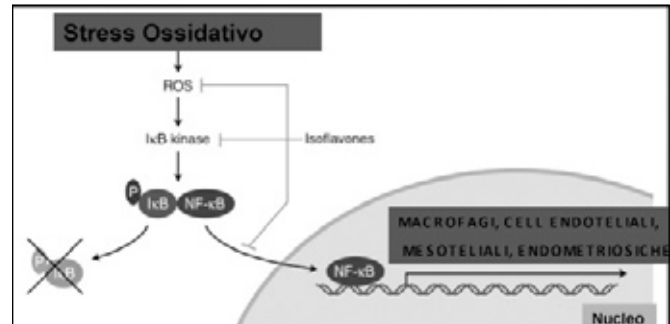
TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alfa)

È una delle citochine cui è stata rivolta particolare attenzione nello studio della fisiopatologia dell'endometriosi. Essa è coinvolta nella regolazione della fase proliferativa e secretiva dell'endometrio (52). Livelli significativamente elevati di TNF- α sono stati riscontrati nel liquido peritoneale di donne con endometriosi rispetto ai controlli e la sua concentrazione si può correlare con la stadio della malattia (53-54). Esso viene prodotto da un'ampia varietà di cellule, tra cui fibroblasti, macrofagi, linfociti T e B (44). Ciò ha suggerito un locale rilascio da parte di macrofagi peritoneali attivati e la possibilità che possa stimolare la proliferazione di cellule stromali endometriosiche attraverso l'induzione del gene per l'IL-8 e la produzione di proteine (55-56). Inoltre favorirebbe i meccanismi di adesività delle cellule stromali endometriali al lining mesoteliale per interferenza con specifiche molecole della matrice extracellulare (57). Sarebbe coinvolto nei meccanismi di invasione per up-regulation di numerosi MMPs (metalloproteinasasi di matrice) e di angiogenesi, per stimolazione del gene per l'IL-8 (56, 58).

Oltre al TNF- α , altre citochine (IL-6 e IL-1) e chemochine (ICAM-1, MCP-1, IGF, RANTES) risultano iperprodotte nel liquido peritoneale di donne con endometriosi, con evidenza di un loro probabile coinvolgimento nello sviluppo e mantenimento della malattia (44).

Biosintesi delle prostaglandine (PG)

Le PG, anch'esse implicate nella patogenesi dell'endometriosi, rappresentano il gruppo maggiore di acidi grassi ossigenati noto come eicosanoidi, implicati in svariati processi infiammatori. Recenti studi in vitro hanno dimostrato come una maggiore sintesi di PG giochi un ruolo nella proliferazione cellulare, nell'inibizione dell'apoptosi, nel promuovere l'angiogenesi, nell'aumentare il potenziale metastatico delle cellule epiteliali, nell'immunosoppressione, per inibizione delle cellule B e T e nella regolazione dell'attività macrofagica (59), quindi nei processi cellulari e molecolari che portano allo sviluppo di lesioni endometriosiche peritoneali (60). Tra le PG, l'espressione delle Cox-2



CITOCHEINE, ATTIVATORI DEL PLASMINOGENO, IL 1-6-8, TNF α , E ME OSSIGENASI, COX-2, I-NOS, ENZIMI DI BIOSINTESI DELLE PG

Fig. 1 - Lo stress ossidativo a livello peritoneale determina una iperproduzione di Nuclear Factor κ B pro-infiammatorio.

è fondamentalmente regolata dalla via delle NF- κ B (61).

È stato dimostrato l'incremento della concentrazione delle PG nel liquido peritoneale delle pazienti con endometriosi, così come l'aumentata espressione di isoforme di Cox-2 a livello di macrofagi peritoneali. Ciò può determinare la progressione della malattia per inibizione dell'attività macrofagica, incremento dell'attività proliferativa e angiogenetica (60,62). Inoltre le PGE₂ sono considerate dei potenti induttori dell'attività aromatasica nelle cellule stromali di derivazione endometriosica. L'aromatasi determina un incremento nella sintesi di estrogeni, che per feedback positivo stimolano la produzione ulteriore di Cox-2, amplificando la via di produzione delle PG (63-64).

Processi favorenti l'impianto e lo sviluppo ectopico di endometrio

La mestruazione retrograda, di per sé parafisiologica, come fenomeno critico nello sviluppo dell'endometriosi giustifica la patologia solo in un ristretto gruppo di donne. Negli ultimi anni, sono state identificate alterazioni molecolari delle cellule endometriali eutopiche ed ectopiche, che favoriscono l'impianto e che spiegano gran parte dei processi endometriosici ad esso connessi. Inoltre sono state identificate molecole coinvolte nei processi di apoptosi, di adesione, fattori di crescita ed angiogenetici, metalloproteinasasi di matrice (MMPs) ed i meccanismi coinvolti nell'immunosorveglianza. Ciò giustifica il modello eziopatogenetico dell'endometriosi come poligenico e multifattoriale (polimorfismo genetico) (27-28).

Meccanismi dell'apoptosi

La morte cellulare programmata, ovvero apoptosi, è un processo fisiologico fondamentale che mantiene l'omeostasi negli organismi multicellulari. Anche a livello endometriale, l'apoptosi mantiene l'omeostasi, attraverso l'eliminazione degli strati superficiali dell'endometrio andati incontro a processi di senescenza, nella fase secretoria e mestruale (65). In donne con endometriosi tuttavia, la quota di cellule endometriali che va incontro ad apoptosi risulta notevolmente ridotta, continuando a mantenere attività fisiologica (66). Ciò si correla, nelle donne con endometriosi, ad una aumentata espressione del gene anti-apoptotico Bcl-2 (67).

Immunosorveglianza

Ancora poco chiari sono i meccanismi con cui le cellule endometriali rigurgitate nel cavo peritoneale vengono eliminate attraverso il sistema immunitario. Tuttavia sembra ormai assodato come la patogenesi della malattia sia legata alla capacità delle cellule endometriali di sfuggire all'immunosorveglianza locale (68-69). Questa peculiarità si esprime attraverso diversi meccanismi:

- 1) modifiche nell'espressione del complesso di istocompatibilità (AgHLA), coinvolto nei meccanismi di riconoscimento immunitario (70)
- 2) produzione di antigeni circolanti che competono con antigeni di superficie, importanti nel riconoscimento immunitario (71)
- 3) induzione dell'apoptosi in cellule immunitarie (72).
- 4) a causa dell'abbondante flusso mestruale retrogrado, l'eccessiva presenza peritoneale di cellule ematiche ed endometriali supererebbe la capacità di clearance dei macrofagi, normalmente presente nel cavo peritoneale.

La notevole concentrazione di macrofagi e la loro attivazione porterebbe alla produzione di citochine in gran quantità, tra cui TGF- β e PGE₂ in grado di stimolare la proliferazione e differenziazione delle cellule T, ma anche l'inibizione e alterazione di specifiche popolazioni linfocitarie e macrofagiche. I macrofagi infine sono in grado di indurre la proliferazione di fibroblasti e cellule endoteliali, coinvolte nei processi dell'infiammazione, di riparazione tissutale e di neovascolarizzazione (73). Il TGF- β può significativamente inibire l'attività di cellule quali i linfociti T e B ed i linfociti citotossici Natural Killer (NK) (74). Oosterlynck et al hanno evidenziato come una riduzione

dell'attività delle NK nel liquido peritoneale di donne con endometriosi sia secondaria ad un aumento dell'attività del TGF- β e che donne con endometriosi in stadio III e IV presentino concentrazioni di TGF- β più elevate rispetto a donne con endometriosi in stadio iniziale (75). Le NK sono normalmente presenti nel cavo peritoneale e sono in grado di limitare l'impianto e la crescita di cellule endometriali ectopiche, loro target specifico. Un'alterazione della loro capacità di processo e lisi cellulare a livello peritoneale viene considerata una delle basi eziopatogenetiche dell'endometriosi (76). Recenti lavori hanno dimostrato un aumento dei livelli di KIR (recettori inibenti le NK) sulle stesse NK in donne affette da endometriosi. Il legame delle molecole KIR di superficie con alcuni antigeni HLA determinerebbe una inibizione della capacità citotossica delle NK stesse (77-78).

Meccanismi di adesione

L'espressione di integrine e caderine, molecole di adesione, che partecipano alle interazioni tra cellule e tra cellula e matrice, può rappresentare un importante momento nell'adesività di cellule esfoliate (79). A differenza delle ghiandole endometriali eutopiche, le lesioni endometriose peritoneali esprimono una popolazione cellulare con una minore quota di E-caderina. L'assenza di E-caderina rappresenta un fenotipo dell'invasività e della capacità metastatizzante delle cellule (80-81).

Molte molecole della famiglia delle integrine vengono prodotte dall'endometrio durante il ciclo mestruale. Le integrine insieme alle MMPs (metalloproteinasi di matrice) formano dei complessi sulla superficie cellulare, che favoriscono la degradazione della matrice cellulare, la motilità e l'invasività cellulare (82). È probabile perciò che l'endometrio ectopico aderisca alla matrice extracellulare per intermediazione di molecole iperespresse quali integrine e laminine, importante componente delle membrane basali (83).

Di recente riscontro è l'interazione delle cellule endometriali e il mesotelio peritoneale per intermediazione di acido ialuronico, espresso normalmente dalle cellule mesoteliali in una matrice peri ed extracellulare, e CD44, principale recettore dell'acido ialuronico, espresso dall'epitelio e dallo stroma endometriale (Fig. 2). Il legame acido ialuronico-CD44 potrebbe rappresentare il *primum movens* dell'iniziale adesione dell'endometrio al mesotelio peritoneale, sebbene non sia stata dimostrata alcuna

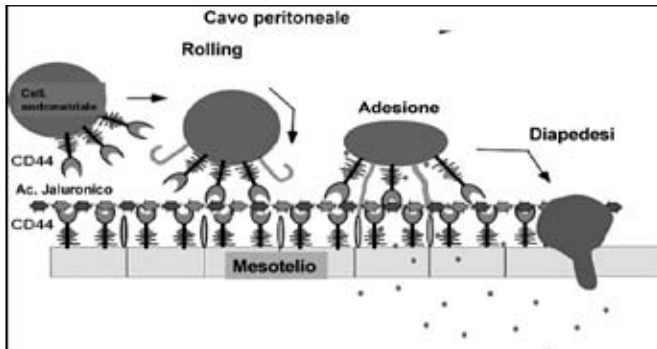


Fig. 2 - L'interazione tra cellule endometriali e mesotelio si realizza per mezzo del legame tra l'acido ialuronico ed il suo principale recettore, il CD44, espresso sulla superficie endometriali.

differenza di espressione di questi fattori in donne con e senza endometriosi (84).

Invasione del lining peritoneale

La formazione primaria di nuclei endometriosici a livello peritoneale richiede, dopo l'adesione delle cellule al lining peritoneale, una proteolisi della matrice extracellulare, composta da una rete di molecole complesse quali collageni, proteoglicani, glicoproteine, tra cui fibronectine e laminine. La degradazione ed il rimodellamento della matrice extracellulare è principalmente regolato dalle MMPs (metalloproteinasi di matrice) (85). Le MMPs vengono espresse in grandi quantità nella fase mestruale ed in misura notevolmente inferiore durante quella proliferativa e secretiva del ciclo mestruale (86). Il loro ruolo sembra essere essenziale nel favorire l'invasione del peritoneo da parte delle lesioni endometriosiche. I TIMPs (specifici inibitori tissutali) rappresentano i loro naturali inibitori a livello tissutale. L'attività delle MMPs è sotto il controllo genico, la cui attivazione è mediata da fattori di crescita, ormoni (gli estrogeni sono un potente induttore, il progesterone un inibitore), citochine infiammatorie (IL-1 e IL-6), TNF α , EGF, bFGF (87-89).

Abnorme espressione di MMPs e TIMPs sono state identificate in donne con endometriosi sia a livello dell'endometrio eutopico che ectopico: una alterata sintesi e secrezione di MMPs a livello delle lesioni endometriosiche, in associazione ad una aberrante produzione di TIMPs nel liquido peritoneale, potrebbe alterare il normale mezzo proteolitico della cavità peritoneale, inducendo un com-

portamento aggressivo e favorendo l'invasività da parte di cellularità ectopica (90-91).

Neovascolarizzazione

La vascolarizzazione dei nuclei endometriosici impiantati rappresenta un fattore importante nel processo di invasione. L'ambiente peritoneale esprime una grossa quantità di fattori angiogenetici soprattutto nel liquido peritoneale di donne con endometriosi (92-93).

L'angiogenesi è sotto il controllo di numerosi fattori inducenti, tra cui il FGF, EGF, TGF- α e β , ed inibenti, tra cui angiostatina, endostatina, trombospondina (93). Tra i fattori di crescita più rilevanti vanno menzionati il VEGF (vascular endothelial growth factor) e l'IL-8, che stimolano la neoangiogenesi e la vascolarizzazione di impianti cellulari ectopici. Sono state rilevate elevate concentrazioni di VEGF e IL-8 nel cavo peritoneale di donne con endometriosi ed è stata dimostrata una correlazione positiva tra severità dell'endometriosi e concentrazione di VEGF e IL-8 nel liquido peritoneale (94-95).

L'espressione di VEGF, maggiore durante la fase secretoria del ciclo mestruale, è notevolmente stimolata in vitro dall'estradiolo, dall'ipossia, da IL-1 β , TGF- β , EGF, e PGE₂ (94).

Sopravvivenza cellulare post-impianto

L'endometriosi è una patologia estrogeno-dipendente, richiede cioè la produzione di estrogeni per una continua crescita ed in loro assenza tende a regredire (96). La biosintesi degli estrogeni è modulata dalla produzione di aromatasi, un enzima facente parte del citocromo P₄₅₀, che catalizza la conversione di androgeni in estrogeni (97-98). Il maggiore induttore dell'attività aromatasica nelle cellule endometriali è stato identificato nelle prostaglandine PGE₂. A loro volta, gli estrogeni, con meccanismo di feedback positivo regolano la produzione di PGE₂, stimolando l'attività enzimatica della ciclo-ossigenasi 2. Si stabilisce un loop continuo estrogeni - PGE₂ - estrogeni, che amplifica il processo. Ciò suggerisce come l'aberrante espressione di aromatasi nel tessuto endometriosico sarebbe coinvolto nel promuovere la sopravvivenza e la crescita delle lesioni stesse (99).

Insieme all'attività degli estrogeni, sono stati identificati specifici fattori di crescita favorevoli la proliferazione cellulare. Tra questi il basic fibroblast growth factor (bFGF), coinvolto nei processi di proliferazione, differenziazione cellulare ed angiogenesi, è presente nell'endometrio uma-

no eutopico ed ectopico e risulta coinvolto nelle modificazioni endometriali durante il ciclo mestruale (100-101) (Fig. 3). La secrezione di bFGF da parte delle cellule endometriali aumenta in risposta all'estradiolo e viene inibita dal progesterone (102).

Se la crescita di lesioni endometriose viene stimolata dall'attività estrogenica, vi sono evidenze che suggeriscono una resistenza al progesterone da parte delle stesse lesioni. Tale resistenza sarebbe dovuta all'espressione di un inibitore specifico del recettore progestinico nella sua isoforma A e dall'assenza di stimolazione dell'isoforma B del recettore o da una sua mancata espressione (103).

CONCLUSIONI

L'endometriosi è una patologia multifattoriale, che comporta una anomala infiammazione pelvica cronica, ma anche una alterazione ormonale, genetica, immunologica e dell'ambiente peritoneale.

Essa è il risultato di complesse interazioni tra l'ambiente peritoneale e il tessuto endometriale, giunto nel cavo peritoneale principalmente con il meccanismo della mestruazione retrograda transtubarica. Quando si stabiliscono delle condizioni per cui il sistema di sorveglianza immunitario

intraperitoneale non riesce a liberarsi dell'eccessivo carico cellulare ivi giunto, il tessuto endometriale ectopico aderisce al lining mesoteliale del peritoneo. L'innata capacità delle cellule endometriali di invadere e stimolare la neovascolarizzazione favorisce il processo di impianto cellulare. Si stabilisce un processo infiammatorio cronico, nel cavo peritoneale, ove fattori immunologici, di crescita ed angiogenetici giocano un ruolo decisivo nella patogenesi della malattia.

La produzione locale di estrogeni, conseguenza di una iperespressione dell'enzima aromatasi, fornisce uno stimolo locale continuo alla crescita ed espansione delle lesioni (Fig. 4).

Tuttavia, un elemento di criticità negli studi del microambiente peritoneale in donne con endometriosi è rappresentato dal fatto che tutti i fattori sopra descritti sono stati valutati in donne che abbiano già sviluppato la malattia. Quindi potrebbero considerarsi come una conseguenza della malattia e non già come causa della stessa. Gli effetti di citochine e fattori di crescita e i cambiamenti immunologici locali determinano un intreccio di relazioni cellula-mezzo peritoneale talmente complesso, che molti elementi di tali correlazioni sono ancora a noi oscuri e molto deve essere fatto per chiarirne i singoli ruoli nella patogenesi della malattia.

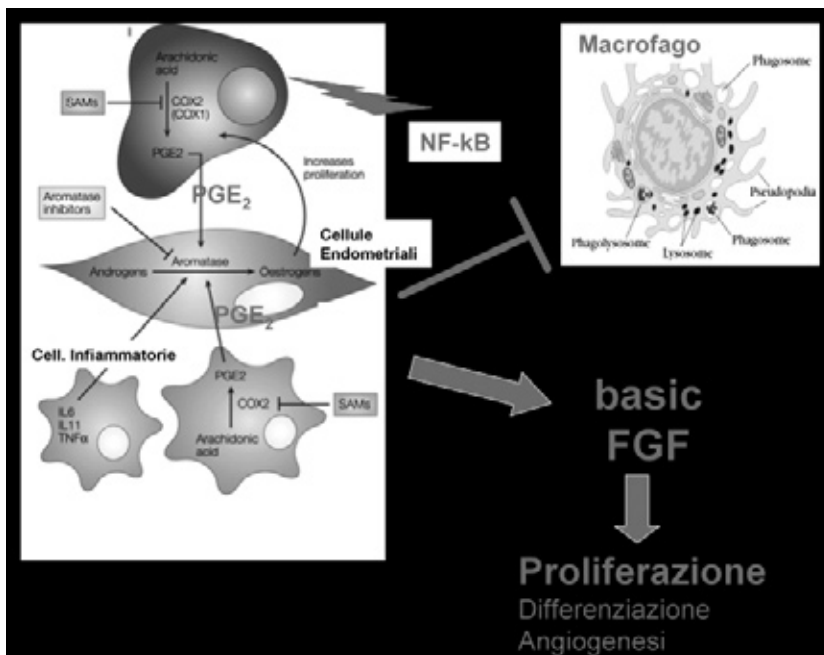


Fig. 3 - La produzione di estrogeni, per incremento della produzione di PGE₂, stimola la proliferazione delle cellule endometriali per intermediazione del basic fibroblast growth factor (bFGF). Inoltre contribuisce all'inibizione dell'attività macrofagica.

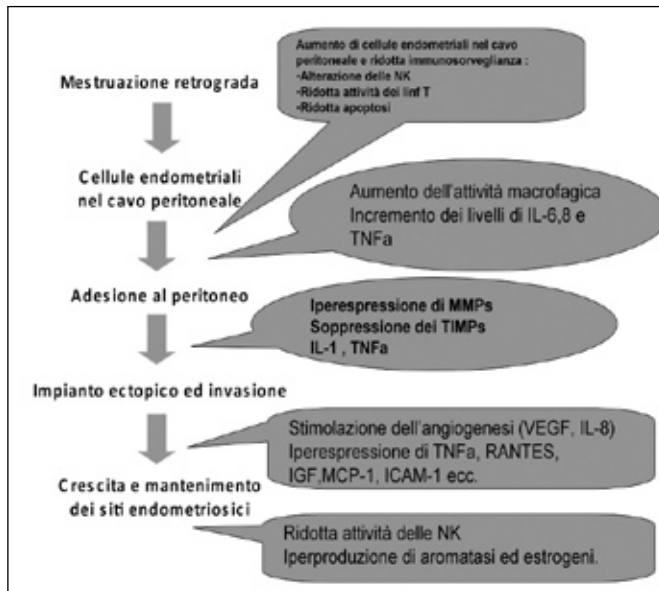


Fig. 4 - L'endometriosi è il risultato di complesse interazioni tra il tessuto endometriale e l'ambiente peritoneale, ove si verificano alterazioni ormonali, genetiche ed immunologiche, che conducono allo sviluppo di una malattia infiammatoria cronica.

RIASSUNTO

L'endometriosi, definita come la presenza di tessuto endometriale ectopico, cioè al di fuori della cavità uterina, è una patologia comune, che interessa circa il 10% delle donne in età riproduttiva. Fattori che si correlano significativamente con la possibilità di sviluppare endometriosi sono la dismenorrea, un menarca precoce e cicli mestruali corti con flussi abbondanti. La teoria più ampiamente accettata è quella della mestruazione retrograda, con impianto di frammenti di endometrio a livello del cavo peritoneale, favorito da fattori locali, che permettono la sopravvivenza, la proliferazione, l'adesione e l'invasione dei nuclei di tessuto endometriotico. Esistono sempre maggiori evidenze che fattori immunologici ed angiogenetici giochino un ruolo importante nella patogenesi dell'endometriosi. Donne con endometriosi pelvica presentano alterazioni nella funzione dei macrofagi peritoneali, delle natural killer e dei linfociti, con una conseguente produzione abnorme di fattori di crescita e mediatori dell'infiammazione nel cavo peritoneale.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article.

Indirizzo degli Autori:
 Michelangelo Larosa, MD
 Divisione di Urologia
 Ospedale Civile di Guastalla
 Azienda USL di Reggio E.
 larosa@ausl.re.it

BIBLIOGRAFIA

1. D.E. Houston. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 167-191.
2. D.E. Houston, K.L. Noller, L.J. Melton, III et al. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 787-800.
3. D.W. Cramer, E. Wilson, R.J. Stillman et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 1986; 255: 1904-1908.
4. L.B. Signorello, B.L. Harlow, D.W. Cramer et al. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 267-274.
5. S.L. Darrow, J.E. Vena, R.E. Batt et al. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 1993; 4: 135-142.
6. H. Meiling, P.L. Lingya, W. Baozhen et al. A case-control epidemiologic study of endometriosis. *Chinese Medical Science Journal* 1994; 9: 114-118.
7. Gruppo Italiano per lo studio dell'endometriosi, Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994; 9: 1158-1162.
8. F. Parazzini, F. Chiaffarino, M. Surace et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 2004; 19:1755-9.
9. B. Kirshon and A.N. Poindexter, III, Contraception: a risk factor for endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 829-831.
10. F. Parazzini, M. Ferraroni, L. Bocciolone et al. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994; 49: 47-55. |
11. M.H. Moen and P. Magnus, The familial risk of endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1993; 72: 560-564.
12. M.H. Moen, Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 59-62.
13. Wheeler JM. Epidemiology an prevalence of endometriosi. *Infertile Reprod Med North Am* 1992; 3: 545-9.
14. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosi. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235-58.
15. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-1799.
16. Oral E, Araci A. Pathogenesis of endometriosi. *Obstet Gyne-*

- col Clin North Am 1997; 24: 219-33.
17. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, and Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003; 9: 223-8.
 18. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-69.
 19. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, Viganò P. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002; 78: 665-78.
 20. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18: 177-200.
 21. C.A. Witz, I.A. Montoya-Rodriguez and R.S. Schenken. Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril* 1999; 71: 56-60.
 22. C.A. Witz, M.R. Thomas, I.A. Montoya-Rodriguez et al. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium. *Fertil Steril* 2001; 75: 385-390.
 23. Siristatidis C, Nissotakis C, Charalambos C, Iacovidou. H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 162-70.
 24. Tariverdian N; Siedentopf F; Rütcke M; Blois S M; Klapp B F; Kentenich H; Arck PC. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 193-210.
 25. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 1: 123.
 26. Podgaec S; Abrao M S; Dias J A; Rizzo L V; de Oliveira R M; Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod* 2007; 22: 1373-9.
 27. J.L. Simpson, Z.B. Farideh, A. Kamat et al. Genetics of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 21-40.
 28. F.Z. Bischoff and J.L. Simpson, Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 37-44.
 29. P.E. Hughesdon, The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957; 64: 481-487.
 30. I.A. Brosens, P.J. Puttemans and J. Deprest, The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61: 1034-1038.
 31. J.A. Sampson, Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Archives of Surgery* 1921; 3: 245-323.
 32. F. Nezhat, C. Nezhat, C.J. Allan et al. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med* 1992; 37: 771-776.
 33. Meyer R. Über den Staude der Frage der adenomyosites adenomyoma in Allgemeinen und adenomyonitis sarcoma toza. *Zentralbl Gynakol* 1919; 36: 745-59.
 34. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JL, Dunselman GA. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 233-44.
 35. M. Nisolle and J. Donnez, Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585-596.
 36. E. Somigliana, M. Infantino, M. Candiani et al. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: etiopathogenetic implications. *Hum Reprod* 2004; 19: 168-171.
 37. P. Vercellini, G. Aimi, S. Panazza et al. Deep endometriosis conundrum: evidence in favor of a peritoneal origin. *Fertil Steril* 1999; 106: 1043-1046.
 38. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1018-21.
 39. Vercellini P, Busacca M, Aimi G, Bianchi S, Frontino G, Crosignani PG. Lateral distribution of recurrent ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril.* 2002; 77: 848-9.
 40. Vercellini P, Pisacreta A, Vicentini S, Stellato G, Pesole A, Crosignani PG. Lateral distribution of nonendometriotic ovarian cysts. *BJOG* 2000; 107: 556-8.
 41. Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A, et al. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? *BJOG* 2000; 107: 559-61.
 42. Vercellini P, Chapron C, Fedele L, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG. Evidence for asymmetric distribution of lower intestinal tract endometriosis. *BJOG* 2004; 111: 1213-7.
 43. Harada R, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 1-10.
 44. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123: 217-226.
 45. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is Endometriosis Associated with Systemic Subclinical Inflammation? *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62: 139-47.
 46. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Iron overload in the peritoneal cavity of women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 712-718.
 47. Lousse JC, Defrère S, Van Langendonck A, Gras J, Gonzalez-Ramos R, Colette S, Donnez J. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of patients with endometriosis and correlates with iron overload in the peritoneal fluid. *Fertil Steril* 2009; 91: 1668-75.
 48. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 861-870.
 49. González-Ramos R, Donnez J, Defrère S, Leclercq I, Squifflet J, Lousse JC, Van Langendonck A. Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2007; 13: 503-509.
 50. Lousse JC, Van Langendonck A, González Ramos R, Defrère S, Renkin E, Donnez J. Increased activation of nuclear fac-

- tor-kappa B (NF-B) in isolated peritoneal macrophages of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90: 217-20.
51. Viatour P, Merville MP, Bours V, Chariot A. Phosphorylation of NF-kappaB and IkappaB proteins: implications in cancer and inflammation. *Trends Biochem Sci* 2005; 30: 43-52.
 52. D.W. Bullimore, Endometriosis is sustained by tumor necrosis factor-alfa. *Med Hypotheses* 2003; 60: 84-88.
 53. H. Mori, M. Sawairi, M. Nakagawa et al. Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26: 62-67.
 54. C. Overton, S. Fernandez-Shaw, B. Hicks et al. Peritoneal fluid cytokines and the relationship with endometriosis and pain. *Hum Reprod* 1996; 11: 380-386.
 55. J. Halme, Release of tumor necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1718-1725.
 56. T. Iwabe, T. Harada, T. Tsudo et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 824-829.
 57. C.A. Witz, I.A. Montiya-Rodriguez, R.V. Doucet et al. Tumor necrosis factor-(alpha) increases endometrial stromal cell adhesion to extracellular matrix proteins 44th Annual meeting of the Society for Gynecologic Investigation, San Diego, California (1997).
 58. M. Sillem, S. Prifti, A. Koch et al. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in uterine endometrial cells of patients with and without endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 167-174.
 59. Sales K, Jabbour H. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003; 126: 559-667.
 60. M. Wu, Y. Shoji, P. Chuang and S. Tsai. Endometriosis: disease pathophysiology and the role of prostaglandins. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9:1-20.
 61. Lindstrom T, Bennett P. Transcriptional regulation of genes for enzymes of the prostaglandin biosynthetic pathway. *Prostaglandins, Leukot and Essent Fatty Acids*. 2004; 70: 115-35.
 62. Meng-Hsing Wu, H.Sunny Sun, Chen-Chung Lin, Kuei-Yang Hsiao, Pei-Chin Chuang, Hsien-An Pan and Shaw-Jenq Tsai. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol. Hum.Reprod* 2002; 8: 1103-10.
 63. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Simpson E, Sasano H. Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11: 22-7.
 64. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E₂ Stimulates Aromatase Expression in Endometriosis-Derived Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 600-6.
 65. W.P. Dmowski, J. Ding, J. Shen et al. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16: 1802-1808.
 66. H.M. Gebel, D.P. Braun, A. Tambur et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1042-1047.
 67. G.F. Meresman, S. Vighi, R.A. Buquet et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 760-766.
 68. T.M. D'Hooghe, C.S. Bimbra, B.M. Raeymaekers et al. The effects of immunosuppression on development and progression of endometriosis in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril* 1995; 64: 172-178.
 69. D.P. Braun and W.P. Dmowski, Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 365-369.
 70. C. Semino, S. Barrocci, A. Semino et al. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 909-916.
 71. E. Somigliana, P. Vigano, B. Gaffuri et al. Human endometrial stromal cells as a source of soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecules. *Hum Reprod* 1996; 11:1190-1194.
 72. J.A. Garcia-Velasco, A. Arici, T. Zreik et al. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 642-650.
 73. J. Hirata, Y. Kikuchi, E. Imaizumi et al. Endometriotic tissues produce immunosuppressive factors. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 43-47.
 74. Rook AH, Kehrl JH, Wakefield LM, Roberts AB, Sporn MB, Burlington DB, Lane HC, Fauci AS. Effects of transforming growth factor beta on the functions of natural killer cells: depressed cytolytic activity and blunting of interferon responsiveness. *J Immunol*. 1986; 136: 3916-20.
 75. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR. Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1994; 83: 287-92.
 76. T.M. D'Hooghe, J.P. Scheerlinck and P.R. Koninckx, Anti-endometrial lymphocytotoxicity and natural killer cell activity in baboons (*Papio anubis* and *Papio cynocephalus*) with endometriosis. *Hum Reprod* 1995; 10: 558-562.
 77. N. Maeda, C. Izumiya, Y. Yamamoto et al. Increased killer inhibitory receptor KIR2DL1 expression among natural killer cells in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 297-302.
 78. N. Maeda, C. Izumiya, H. Oguri et al. Aberrant expression of intercellular adhesion molecule-1 and killer inhibitory receptors induces immune tolerance in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 679-683.
 79. A. Beliard, J. Donnez, M. Nisolle and J.M. Foidart, Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 266-272.

80. U.H. Frixen, J. Behrens, M. Sachs et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991; 113: 173-185.
81. M. Takeichi, Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 806-811.
82. P.C. Brooks, S. Sromblad, L.C. Sanders et al. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha_vbeta₃. *Cell* 1996; 85: 683-693.
83. C.A.M. Koks, P.G. Groothuis, G.A.J. Dunselman et al. Adhesion of menstrual endometrium to extracellular matrix: the possible role of integrin alpha₆beta₁ and laminin interaction. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 170-177.
84. H. Dechaud, A. Craig, I.A. Monotoya-Rodriguez et al. Mesothelial cell-associated hyaluronic acid promotes adhesion of endometrial cells to mesothelium. *Fertil Steril* 2001; 76: 1012-1018.
85. M.D.E.H. Spuijbroek, G.A.J. Dunselman, P.P.C.A. Menheere and J.L.H. Evers, Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil Steril* 1992; 58: 929-933.
86. D.L. Hulboy, L.A. Rudolph and L.M. Matrisian, Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 27-45.
87. W.H. Rodgers, L.M. Matrisian, L.C. Giudice et al. Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. *J Clin Invest* 1994; 94: 946-953.
88. N. Malik, B.W. Greenfield, A.F. Wahl and P.A. Kiener, Activation of human monocytes through CD40 induces matrix metalloproteinases. *J Immunol* 1996; 156: 3952-60.
89. U. Schonbeck, F. Mach, G.K. Sukhova et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes. *Circ Res* 1997; 81: 448-454.
90. T.J. Rawdanowicz, A.L. Hampton, H. Nagase et al. Matrix metalloproteinase production by cultured human endometrial stromal cells: identification of interstitial collagenase, gelatinase-A, gelatinase-B, and stromelysin-1 and their differential regulation by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 530-536.
91. H.W. Chung, J.Y. Lee, H.S. Moon et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2002; 78: 787-795.
92. D.L. Healy, P.A. Rogers, L. Hii and M. Wingfield, Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 736-740.
93. J. McLaren, Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 45-55.
94. J. Donnez, P. Smoes, S. Gillerot et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1686-1690.
95. A.E. Koch, P.J. Polverini, S.L. Kunkel, R.M. Strieter et al. Interleukin 8 as a macrophage derived mediator of angiogenesis. *Science* 1992; 258: 1798-1801.
96. Bergqvist A, Ljungberg O, Skoog L. Immunohistochemical analysis of oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium. *Hum Reprod* 1993; 8: 1915-22.
97. A. Noble, S.E. Simpson, A. Johns and S.E. Bulun, Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 174-179.
98. J. Kitawaki, T. Noguchi, T. Amatsu et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997; 57: 514-519.
99. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999;72:961-9.
100. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*. 2002 ;123: 217-26.
101. J. Fujimoto, M. Hori, S. Ichigo and T. Tamaya, Expression of basic fibroblast growth factor and its mRNA in uterine endometrium during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 193-197.
102. Presta M. Sex hormones modulate the synthesis of basic fibroblast growth factor in human endometrial adenocarcinoma cells: implications for the neovascularization of normal and neoplastic endometrium. *J Cell Physiol* 1988;137: 593-7.
103. G.R. Attia, K. Zeitoun, D. Edwards et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2897-2902.

Endometriosi: procedure e linee guida terapeutiche sequenziali e di necessità

Valerio M. Jasonni

Università di Modena e Reggio Emilia - Italy

Endometriosis: necessary and sequential therapeutic procedures and guidelines

OBJECTIVES. *To define the actual guidelines about the therapy of endometriosis.*

Methods. *A brief review of the literature for the correct diagnosis of endometriosis and the medical and surgical approach.*

RESULTS. *It is well accepted that the gold standard of endometriosis diagnosis is the direct vision of the disease with laparoscopy or the presence of endometriosis implants in vagina or cervix. Staging must be performed along with the distribution, and depth and bowel involvement must be noted. Symptoms intensity is not related to the degree of endometriosis. Therapy, medical or surgical, should be chosen in relation to symptoms and the disease degree, keeping in mind that surgery is the approach that may offer better results.*

CONCLUSIONS. *The direct vision of the disease is the only method to obtain the correct diagnosis and an accurate staging. However, ultrasound can be helpful in cases of pelvic localization and in the follow-up of the disease. Moreover, MRI can be employed, especially in cases with particular endometriosis implant, e.g. gluteus muscle. Surgery offers the best results but some medical therapy, especially hormonal therapy, is often employed for the relief of pains.*

KEY WORDS: *Endometriosis, Diagnosis, Therapeutic approaches*

PAROLE CHIAVE: *Endometriosi, Iter diagnostico, Approcci terapeutici*

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI DELL'ENDOMETRIOSI

Diagnosticare la presenza di endometriosi solo sulla base dei sintomi è difficile per la varietà della sintomatologia che spesso è simile a quella di altre condizioni, dal colon irritabile alla flogosi pelvica, tanto che a volta la diagnosi definitiva viene posta dopo parecchio tempo (Arruda et al, 2003). I sintomi di seguito riportati possono essere causati dall'endometriosi che in queste situazioni deve sempre essere sospettata:

- Dismenorrea severa
- Dispareunia profonda
- Dolore pelvici cronici
- Dolore periovulatori

- Dolore ciclici o perimestruali (associati o meno a sintomi intestinali o vescicali)
- Infertilità
- Stato di affaticamento cronico.

È evidente che i soli sintomi non sono sufficienti alla diagnosi definitiva.

Il golden standard diagnostico è attualmente riconosciuto nell'indagine laparoscopica che permette sia la visione diretta delle lesioni endometriosiche sia una stadiazione della malattia e anche di poter eseguire biopsie per una ulteriore conferma istologica, indispensabile secondo alcuni specie in presenza di lesioni rosse o bianche. Si ricordi infatti che le lesioni endometriosiche possono essere distinte in nere, rosse e bianche, ognuna con differenze istologiche

specifiche. La stadiazione avviene generalmente eseguita secondo i criteri della American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 1997), ma non vi è correlazione tra stadio e sintomatologia.

Il valore dell'ecografia pelvica transvaginale (TVS) nella diagnosi di endometriosi è importante anche se ovviamente non raggiunge la specificità della diagnosi laparoscopica. In mani esperte tuttavia può indirizzare alla diagnosi con molta attendibilità e risulta utilissima nel follow-up dei soggetti operati per la verifica di recidive ovariche o per la presenza di endometriomi del Douglas.

L'ecografia TVS appare poi utilissima nella diagnosi di localizzazioni vescicali e del setto retto-vaginale (Fedele et al, 1998). La risonanza magnetica (MR) non sembra offrire vantaggi rispetto alla TVS, ma tuttavia può essere utile nell'individuare localizzazioni particolari, per esempio all'interno del muscolo gluteo nei casi di endometriosi profonda e diffusa tale da coinvolgere ureteri e intestino. L'endometriosi infatti anche se ha caratteri istologici di benignità si può comportare come una malattia maligna i termini di invasività, danni irreversibili e rischio di recidive.

La determinazione dei livelli plasmatici del CA-125 che può essere elevato in presenza di endometriosi, non offre comunque maggiore accuratezza rispetto alla laparoscopia (Mol et al, 1998).

Terapia

Una recente Cochrane Review (Moore et al, 1997; Prentice et al, 2000) evidenzia come non vi siano vantaggi particolari nell'impiego di uno o altro progestinico in commercio.

I progestinici hanno un primo effetto di decidualizzazione dell'endometriosi e quindi provocano atrofia. L'endometriosi è infatti simile, ma non uguale, al tessuto endometriale che subisce un effetto proliferativo da parte degli estrogeni ed un effetto inibente da parte dei progestinici. Per questo motivo i progestinici dovrebbero essere la prima scelta nella terapia medica dell'endometriosi.

I dosaggi sono relativi al tipo di progestinico. Il medrossiprogesterone acetato (MPA) appare efficace con somministrazioni giornaliere di 30 mg aumentando la dose a seconda della risposta (Luciano et al, 1988) per alcuni mesi, mentre ad esempio il Danazolo viene proposto a 600-800 mg/die per 6-8 mesi, iniziando con 400 mg/die ed aumentando la dose a seconda della risposta (Wingfield and Healy, 1993).

Deve infine essere ricordato che sistemi intrauterini a rilas-

scio di progestinici possono migliorare situazioni relative ad endometriomi del Douglas e dolori pelvici da adenomiosi (Lockhat et al, 2005)

Le associazioni estro-progestiniche contenenti 30-35 microgrammi di etinil-estradiolo appaiono efficaci sia nella riduzione della sintomatologia sia nel ridurre il rischio di recidive, 10-17% circa, e possono avere effetti benefici anche a lungo termine con costi contenuti (Moore et al, 1997).

Gli agonisti del GnRH provocano è noto una down regulation della sintesi e della secrezione delle gonadotropine, pertanto viene a cessare la produzione di steroidi ovarici ed in conseguenza si crea uno stato di pseudo menopausa. Vari agonisti di GnRH sono reperibili in commercio e tutti sono attivi per via orale e devono essere somministrate per via i.m o per via sottocutanea o per via nasale. Se da un lato sopprimendo l'attività ovarica gli analoghi sono i farmaci di maggior effetto immediato gli effetti collaterali sono da tener presente. Oltre a quelli classici della menopausa — vampate di calore, secchezza vaginale ecc. — si ha anche una diminuzione della densità ossea che è reversibile sembra nel giro di 12 mesi se la terapia è durata 6 mesi (Makita et al, 2005), ma diventa più problematica in caso di terapie prolungate oltre i 6 mesi. Attualmente è proposta una terapia add-back per migliorare i sintomi menopausali: progestinici, estro-progestinici e composti quali il tibolone possono risolvere gran parte della sintomatologia ma hanno modesta efficacia contro l'osteoporosi (Riis et al, 1990, Taskin et al, 1997, Franke et al, 2000). Un tentativo di evitare l'osteoporosi viene suggerito dalla draw-back therapy dove un agonista come il nafarelin viene somministrato per 1 mese a 400 microgrammi/die seguito da 5 mesi a 200 microgrammi/die con simili livelli di estradiolo (30pg/ml) ma con minor perdita di massa ossea (Tahara et al, 2000).

Gli inibitori delle aromatasi hanno un presupposto teorico nella terapia dell'endometriosi, ma attualmente non esistono studi in questo senso, verisimilmente in un prossimo futuro si avranno dati per comprendere l'utilità o meno di questi composti in campo di endometriosi.

Chirurgia

In presenza di formazioni ovariche ≥ 4 cm si impone la chirurgia per escludere all'istologia ogni forma di malignità, mentre per formazioni ovariche di minor grandezza o per endometriomi del Douglas si può anche procedere con terapia medica. Tuttavia, poiché il rischio degenerativo delle cisti endometrioidiche ovariche seppur modesto esiste,

l'aggressione chirurgica appare indicata, mentre in caso di recidiva e con una formazione che non mostra tendenza alla crescita è possibile procedere a terapia medica con opportuno follow-up.

Il goal della chirurgia è l'asportazione il più completa possibile delle localizzazioni endometriotiche, cosa non sempre facile e priva di rischi. Infatti le localizzazioni del Douglas possono comportare l'ablazione di un tratto del sigma retto, i frequenti foci sui legamenti utero sacrali devono essere rimossi con cautela e cercando di individuare le vie nervose per evitare conseguenze spesso irreversibili come la paresi vescicale. Un approccio con tecniche da neurochirurgia sembra prendere piede sfruttando le potenzialità delle attuali tecniche laparoscopiche o robotiche. La neurectomia presacrale in alcuni casi permette buoni risultati, ma deve essere considerata come ultima ratio. L'ablazione utero-ovarica a volte appare come l'unico rimedio possibile e certamente la scelta tra chirurgia conservativa o demolitrice, ma definitiva, deve essere presa in pieno accordo con la paziente, salvo ovviamente casi particolari di endometriosi che coinvolge profondamente la pelvi con occlusioni ureterali e o intestinali, dove la chirurgia demolitiva non ha alternative (Fedele et al, 2004a, Lefebvre et al, 2002, Namnoum et al, 1995).

RIASSUNTO

L'indagine laparoscopica è il golden standard per la diagnosi di endometriosi poiché permette sia una stadiazione della malattia sia un prelievo bioptico; ultrasuoni, dosaggio del Ca-125, RM possono essere impiegati come esami aggiuntivi ma non possono essere considerati di per sé conclusivi. Tuttavia mentre in caso di formazione ovarica di 4 o più cm l'asportazione della cisti è doverosa per esclu-

dere la presenza di atipie cellulari, in altre situazioni — per esempio adolescenti — la diagnostica per immagini e la risposta alle terapie possono fortemente indirizzare al sospetto di endometriosi.

La terapia dei dolori pelvici verosimilmente dovuti all'endometriosi, senza una diagnosi definitiva prevede l'uso di progestinici, contraccettivi orali, sistemi intrauterina con rilascio di levonorgestrel (non nelle adolescenti), analoghi del GnRH che però presentano effetti collaterali importanti. Non chiarita l'efficacia dei NSAIDs, naprossene in particolare. Tuttavia l'approccio ideale è la diagnosi istologica e la rimozione del tessuto endometriotico per quanto possibile. L'approccio chirurgico con la risoluzione di eventuali aderenze migliora la fertilità in caso di endometriosi lieve. In conclusione: in primis, diagnosi laparoscopica con ablazione del tessuto endometriotico per quanto possibile, contemporaneamente si ottiene la stadiazione della malattia che tuttavia non sempre risponde alla realtà; progestinici e estroprogestinici per i dolori pelvici e in casi di endometriosi lieve sembrano avere un effetto inibente la progressione della malattia; impiego degli analoghi del GnRH solo nei soggetti che hanno raggiunto la maturità ossea. In caso di sospetto di endometriosi senza diagnosi definitiva, la terapia ormonale può fornire ex juvantibus sospetti fondati di presenza di endometriosi.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article.

Indirizzo degli Autori:
Valerio Maria Jasonni, MD
Università di Modena e Reggio Emilia
vjasonni@libero.it

BIBLIOGRAFIA

1. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS and Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003; 18: 4-9.
2. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
3. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 444-8.
4. Mol, BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van-der VF and Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1101-8.
5. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S and Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultra-

- sound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 630-4.
6. Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 323-7.
 7. Wingfield M, Healy DL. Endometriosis: medical therapy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 813-38.
 8. Lockhat FB, Emembolu JO, and Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20: 789-93.
 9. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S and Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20, 630-4.
 10. Makita K, Ishitani K, Ohta H, Horiguchi F, Nozawa S. Long-term effects on bone mineral density and bone metabolism of 6 months' treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues in Japanese women: comparison of buserelin acetate with leuprolide acetate. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23: 389-94.
 11. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 74, 2000; 534-9.
 12. Tahara M, Matsuoka T, Yokoi T, Tasaka K, Kurachi H, Murata Y. Treatment of endometriosis with a decreasing dosage of a gonadotropin-releasing hormone agonist (nafarelin): a pilot study with low-dose agonist therapy ("draw-back" therapy). *Fertil Steril* 2000; 73, 799-804.
 13. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1020-4.
 14. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, Vilos G, Arneja J, Birch C and Fortier M. SOGC clinical guidelines. Hysterectomy. *J Obstet Gynecol Can* 2002; 24, 37-61.
 15. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL and Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64, 898-902.

Indicazioni e limiti delle procedure endourologiche nell'endometriosi dell'apparato urinario

G. Marino, D. Piras, M. Pedalino, O.G. Di Primio, R. Vella, E. Vercesi

S.C. Urologia – S.C. Anatomia Patologica ASL T0 5 Chieri (Torino) - Italy

Indications and limits to endourologic procedures for endometriosis of the urinary tract

INTRODUCTION. *The incidence of Urinary tract endometriosis (UTE) ranges from 1% to 3%; bladder is the most affected organ (85% of UTE), followed by ureter (12 - 14% of UTE), for which we distinguish an intrinsic very rare form and an extrinsic variety most frequently occurring in advanced pelvic endometriosis. Materials and Methods. From 1997 to 2010, 33 surgical procedures for urologic endometriosis were performed, involving the urinary tract, in 28 patients with mean age of 31 years (25-43). The localization of endometriosis were: 7 cases in the bladder, 2 cases in the vesicoureteral tract, and 19 cases of ureteral tract only. Of these, two cases were diagnosed with an intrinsic localization.*

RESULTS. *Overall, we performed 3 TURB, 5 partial cystectomies (2 with open surgical approach and 3 by laparoscopy procedure), 12 laparoscopic ureterolysis and simultaneous protection of the upper urinary tract with stent, 9 cases of ureterocystoneostomy (UCNS) according to Lich-Gregoire procedure, and 3 according to Boari-Kuess procedure. Of the 12 patients who underwent ureterolysis with laparoscopic and stenting procedure, five cases required a UCNS according to Lich-Gregoire technique for persistent ureteral obstruction.*

CONCLUSIONS. *The limits of endoscopic procedures in endometriosis of the urinary tract are correlated both to the degree of extension and the localization of the disease. It is mandatory to achieve an interdisciplinary consensus in order to ensure the disease removal and the simultaneous functional results of the upper urinary tract.*

KEY WORDS: *Endometriosis, Urinary endometriosis, Urological complications*

PAROLE CHIAVE: *Endometriosi, Endometriosi urinaria, Complicanze urologiche*

INTRODUZIONE

L'endometriosi descritta la prima volta da Rokitansky nel 1860 (1, 2) consiste nella presenza di ghiandole endometriali funzionanti al di fuori della cavità uterina. L'età media è compresa dai 25 ai 40 anni e oggi la diagnosi avviene prevalentemente a seguito di procedure laparoscopiche eseguite per infertilità nel 20% o per dolore pelvico nel 24%.

Le principali teorie eziopatogenetiche sono oggi rappresentate da quella metastatica, metaplasica ed embrionale e quella induttiva (3-5). Nella teoria metastatica si ipotizza un impianto retrogrado mestruale nella cavità peritoneale e tale teoria è suffragata dall'ipotesi di disseminazione pelvica dopo chirurgia uterina. Nella teoria metaplasica si ritiene che vi sia una differenziazione e migrazione anomala di isole cellulari del celoma. Accanto a questa teoria si

interpone quella della trasformazione cellulare da parte di residui Mulleriani abnormemente migrati durante il processo di embriogenesi. Infine nella teoria induttiva si ipotizza la stimolazione del mesenchima da parte di fattori di crescita e immunitari geneticamente indotti. L'endometriosi urinaria EU ha un'incidenza che varia dall'1% al 3% dei casi, l'organo percentualmente più colpito risulta la vescica EUV (85%) con maggior interessamento della cupola e della parete postero superiore (6-8). Per ciò che concerne l'endometriosi ureterale EUU (12-14% dell'EU) occorre distinguere una forma molto rara endoluminale, o intrinseca, da una forma estrinseca più frequente diagnosticabile nelle forme pelviche estese con prevalente interessamento marginale della sierosa ureterale. Scopo del presente lavoro è quello di puntualizzare il reale ruolo terapeutico delle procedure endourologiche effettuate dall'urologo e condivise con gli specialisti ginecologi e chirurghi generali.

MATERIALI E METODI

Dal 1997 al 2010 sono state effettuate 33 procedure chirurgiche urologiche per endometriosi coinvolgente l'apparato urinario in 28 pazienti con età media di 31 (25- 43; Tab. I). In 7 casi l'interessamento era vescicale, in 2 casi vescico ureterale e in 19 casi soltanto ureterale. Dei 19 casi con interessamento ureterale solo in due casi si è riscontrata una localizzazione ureterale intrinseca. Nove pazienti su 28 sono state diagnosticate dall'urologo mentre i restanti casi dallo specialista ginecologo. Dal punto di vista diagnostico 12 su 28 pazienti sono state sottoposte a Uro TC prima della terapia, mentre nel restante numero dei pazienti la diagnosi sospetta prelaparoscopica è stata effettuata mediante ecografia e RM.

RISULTATI

Complessivamente sono state effettuate 3 TURB, 2 cistectomie parziali chirurgiche e 3 con tecnica laparoscopica, 12 ureterolisi laparoscopiche e simultanea protezione della via urinaria con stent, 9 casi di ureterocistostomia UCNS secondo la tecnica di Lich Gregoire e 3 secondo la tecnica di Boari - Kuss. Dei 12 pazienti con interessamento ureterale sottoposti a stenting, in cinque casi dopo la rimozione del J è stato necessario effettuare un reimpianto uretero vescicale per la comparsa di ostruzione ureterale

TABELLA I - NUMERO DI PAZIENTI AFFETTI DA ENDOMETRIOSI URINARIA E PROCEDURE UROLOGICHE E GINECOLOGICHE

7 vescicali	2 TURB 2 Cist. parziale chirurgica 3 Cist. parziale laparoscopica con simultaneo endoscopia trans uretrale
2 vescicali e ureterali	2 TURB e simultanea ureterolisi laparoscopica protetta da stent tipo J
19 ureterali*	12 ureterolisi e stenting (di essi 5 sottoposti a Revisione chirurgica UCNS dopo la rimozione J) 4 UCNS bilaterale sec Lich-Gregoire (1 caso di EU) 3 Cist. parziale e UCNS sec Boari- Kuss (1 caso di EU)

EUI Endometriosi ureterale intrinseca

pelvica. Non ci sono state complicanze postoperatorie. Nei pazienti sottoposti a TURB con intento radicale il catetere è stato mantenuto per 10 giorni, in relazione alla profondità della resezione al limite del pericistio. Nei pazienti sottoposti a UCNS, lo stent tipo doppio J è stato rimosso entro il 30 giorno. Il follow-up eco radiologico ha rilevato in tutti i casi una perfetta via escrettrice.

DISCUSSIONE

Le principali procedure terapeutiche endourologiche nell'EU vescicale sono costituite dalla TURB nelle forme a prevalente crescita endoluminale vescicale e dalla cistectomia parziale laparoscopica o chirurgica. Nell'EU ureterale intrinseca la diagnosi è molto rara ed è generalmente incidentale in corso di procedure chirurgiche o laparoscopiche. Nei casi rari ove è stato possibile una diagnosi radiologica ed ureteroscopica di esclusiva EU intrinseca è proponibile una ablazione con laser per via ureteroscopica in alternativa ad una procedura chirurgica convenzionale. Nei restanti casi di EU ureterale estrinseca l'approccio diagnostico e terapeutico è effettuato generalmente dal ginecologo con procedura laparoscopica. Durante la ureterolisi dalle isole di endometriosi pelvica non è raro provocare delle lesioni ureterali per effetto dell'emostasi con lo strumento bipolare, sia delle vere e proprie trazioni meccaniche

che con microlacerazioni. In detti casi spesso può essere difficile diagnosticare immediatamente la microlesione ureterale sia per effetto del pneumoperitoneo che per l'esile microscopico danno coagulativo ureterale. Dopo tali ureterolisi laparoscopiche, l'uretere si trova ad essere non più in sede retro peritoneale bensì intraperitoneale evidenziando pertanto nei casi complicati nel post operatorio un urinoma intraperitoneale. Il tamponamento da parte delle anse intestinali contribuisce al quadro clinico con reazione peritonitica e simultaneo quadro di ostruzione ureterale pelvica. In tal caso i veri limiti di un trattamento endolaparoscopico sono correlati all'esperienza dell'operatore il quale deve a priori diagnosticare precocemente eventuali microlesioni. Di grande utilità sono l'osservazione a bassissima pressione endoperitoneale e un carico diuretico con blu di metilene che possono adjuvare la tempestiva diagnosi. Pertanto i limiti di una procedura endoscopica per il trattamento dell'endometriosi urinaria sono caratterizzati da fattori anatomico funzionali, dalla sede e dal grado di estensione della patologia ad organi adiacenti che ne condizionano l'approccio multidisciplinare specialistico e dall'esperienza degli stessi (10). Nella nostra esperienza in due casi a localizzazione urinaria vescicale il trattamento è stato esclusivamente endoscopico trans uretrale dopo terapia medica ormonale. Per proporre tale procedura occorre una corretta stadiazione anatomico topografica della patologia e una esperienza endoscopica maturata. In molti casi in cui si sceglie un approccio TUR è raccomandabile altresì in base alla estensione e alla sede topografica vescicale il simultaneo controllo laparoscopico per sorvegliare la procedura trans uretrale (11). Nei 12 casi sottoposti a ureterolisi laparoscopica per endometriosi pelvica avanzata EPA con interessamento ureterale lo stent è stato posizionato dall'urologo simultaneamente alla procedura laparo ginecologica in accordo collegiale a protezione di eventuali microlesioni ureterali misconosciute. Nella nostra esperienza tuttavia in 5 casi è stato necessario effettuare una UCNS con reimpianto uretero vescicale. Occorre inoltre sottolineare che il follow-up di una paziente sottoposta a stenting deve essere seguito dall'urologo per la valutazione funzionale della via urinaria dopo la rimozione della protesi.

CONCLUSIONI

Le principali procedure terapeutiche endourologiche nell'EU sono costituite dalla TURB nelle forme di interes-

samento vescicale a prevalente crescita endoluminale e dalla cistectomia parziale laparoscopica o chirurgica nelle forme a prevalente interessamento parietale ed estrinseca. Vi è inoltre in casi selezionati, la possibilità di un approccio laparoscopico con simultaneo controllo endoscopico trans uretrale per entrambi le forme a sviluppo estrinseco o estrinseco. Nella rara forma di EU ureterale intrinseca è proponibile l'ablazione con laser per via ureteroscopica in alternativa ad una procedura chirurgica convenzionale ureterale. Le procedure endoscopiche devono tener conto sia del grado di estensione che della sede di malattia, e quando utilizzate devono garantire la simultanea ablazione del tessuto patologico e la restitutio ab integrum morfo funzionale della via urinaria.

RIASSUNTO

INTRODUZIONE. L'endometriosi urinaria (EU) ha una incidenza che varia dall'1% al 3% dei casi, la vescica risulta l'organo percentualmente più colpito (85% dell'EU), seguito dall'uretere (12 - 14% dell'EU) dove si distingue una forma molto rara intrinseca e una estrinseca più frequentemente diagnosticabile nelle forme pelviche avanzate.

MATERIALI E METODI. Dal 1997 al 2010 sono state effettuate 33 procedure chirurgiche urologiche per endometriosi coinvolgente l'apparato urinario in 28 pazienti con età media di 31 anni (25-43). In 7 casi l'interessamento era vescicale, in 2 casi vescico ureterale e in 19 casi soltanto ureterale. Dei 19 casi con interessamento ureterale solo in due casi è stata diagnosticata una localizzazione intrinseca.

RISULTATI. Complessivamente sono state effettuate 3 TURB, 5 cistectomie parziali (di cui 2 con procedura chirurgica e 3 con tecnica laparoscopica), 12 ureterolisi laparoscopiche e simultanea protezione della via urinaria con stent, 9 casi di ureterocistoneostomia UCNS secondo la tecnica di Lich Gregoire e 3 secondo la tecnica di Boari - Kuss. Dei 12 pazienti con interessamento ureterale sottoposti a ureterolisi laparoscopica e stenting in cinque casi dopo la rimozione del J è stato necessario effettuare per la comparsa di una ostruzione ureterale pelvica una ureterocistoneostomia UCNS secondo la tecnica di Lich Gregoire.

CONCLUSIONI. I limiti delle procedure endoscopiche nell'endometriosi urinaria sono correlabili al grado di estensione e alla sede della malattia. È necessario un consenso

specialistico multidisciplinare per garantire l'ablazione del tessuto patologico e la simultanea restituzione ab integrum morfo funzionale della via urinaria.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article.

Indirizzo degli Autori:
Gaetano Marino, M.D.
Via Alessandria 2 B
10022 San Mauro Torinese
tanomarino@libero.it

BIBLIOGRAFIA

1. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):449-63. Epub 2006 Mar 2.
2. Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 1996 Sep-Oct;2(5):371-84.
3. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 May;96(1):21-34.
4. Robboy SJ, Bean SM. Pathogenesis of endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2010 Jul;21(1):4-5. Epub 2010 Apr 18.
5. Koovor E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of Bladder: Outcomes after Laparoscopic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Jul 24.
6. Darai E, Ballester M, Chereau E, Coutant C, Rouzier R, Wafo E. Laparoscopic versus laparotomic radical en bloc hysterectomy and colorectal resection for endometriosis. *Surg Endosc.* 2010 Jun 8.
7. Tisserand B, Pirès C, Ouaki F, Orget J, Lereboure H, Briffaux R, Irani J, Doré B. Surgical management of urinary tract endometriosis: 12 cases. *Prog Urol.* 2009 Dec;19(11):850-7. Epub 2009 May 5.
8. Calvo Pulido J, Márquez Moreno AJ, Julve Villalta E, Antuña Calle FM, Ortega Jiménez MV, Sánchez Carrillo JJ, Amores Ramírez F, Martín Palanca A. Obstructive uropathy secondary to vesico-ureteral endometriosis: clinical, radiologic and pathologic features. *ch Esp Urol.* 2009 Oct;62(8):653-6.
9. Bortnowski L, Zabkowski T, Syryto T, Piotrowicz G, Zieliński H. Tumour in the ureter stump 13 years after nephrectomy--a rare case of endometriosis. *Ginekol Pol.* 2009 Jun;80(6):453-5.
10. Nezhat C, Rottenberg H. Laparoscopic ureteroneocystostomy and vesicopsoas hitch with double ureter for infiltrative endometriosis: a case report. *Reprod Med.* 2009 Jun;54(6):407-10.
11. Seracchioli R, Manuzzi L, Mabrouk M, Solfrini S, Frascà C, Manferrari F, Pierangeli F, Paradisi R, Venturoli S. : A multidisciplinary, minimally invasive approach for complicated deep infiltrating endometriosis. *Steril.* 2010 Feb;93(3):1007.e1-3. Epub 2009 Nov 25.

Quali fattori permettono di prevedere la diagnosi di carcinoma prostatico nei pazienti con PIN? Studio su 546 pazienti

Alessandro Antonelli, Regina Tardanico¹, Luca Giovanessi, Nicola Pesenti, Lorenzo Gatti, Tiziano Zambolin, Danilo Zani, Claudio Simeone, Sergio Cosciani Cunico

Cattedra e Divisione di Urologia, Università di Brescia, Spedali Civili Hospital Brescia - Italy

¹Secondo Servizio di Anatomia Patologica, Università di Brescia, Spedali Civili Hospital Brescia - Italy

Which factors allow to anticipate the diagnosis of prostate cancer in pin patients? a study on 546 patients

AIM OF THE STUDY. *To analyze which factors allow to assess the risk of finding a prostate cancer (PCa) at repeated biopsies in patients with diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN).*

PATIENTS AND METHODS. *At our institute all patients with a diagnosis of PIN undergo a 6-monthly control biopsy until the achievement of a benign histology or up to a maximum of 4 consecutive biopsies. For this study a retrospective review of clinical and bioptic data of patients with a diagnosis of isolated PIN (i.e. without associated atypical small acinar proliferation or small cancer foci) was carried out. The correlation between these features and the probability to find PCa at the first re-biopsy or at a further re-biopsy was independently analyzed.*

RESULTS. *The data of 546 patients subjected to a median number of 3 biopsies, (mean: 10.8 and 12.9 cores at initial biopsy and at first re-biopsy, respectively), and with a mean "bioptic" follow-up time of 14.8 months, were analyzed. PCa was found in 174 cases (31.8%); for 116 of them it took place at the first re-biopsy, with a mean latency of 7.8 months from PIN diagnosis, whereas for 58 at a further re-biopsy, with a mean latency of 21.6 months. The risk of diagnosing PCa at the first re-biopsy was statistically correlated with the PSA value – for which a cut-off value of 7 ng/mL was identified – and with an anomalous rectal prostatic examination at the time of the initial biopsy. Differently, the risk of diagnosing PCa after the first re-biopsy correlated with the number of cores positive for PIN at the initial biopsy – for which a cut-off of 4 was identified – and to the ratio between these and the total number of cores, defined as PIN density – for which a cut-off of 50% was determined.*

DISCUSSION AND CONCLUSIONS. *It is possible to suggest a tailored protocol of controls in patients with a diagnosis of PIN on the basis of the data available at the initial biopsy:*

- a) high PSA value and/or an anomalous prostatic rectal examination: the diagnosis of PCa is probably just unacknowledged by the initial sampling and it is advisable to carry out an early re-biopsy;*
- b) number of cores with PIN equal to or higher than 4 and/or PIN density equal to or higher than 50%: a true transition from PIN to PCa is likely to happen with time and it is advisable to carry out a delayed re-biopsy;*
- c) no risk factors: just clinical and PSA monitoring to establish the indication to re-biopsy.*

KEY WORDS: *Prostatic intraepithelial neoplasia, Prostate carcinoma, Prostate biopsy, Re-biopsy*

PAROLE CHIAVE: *Neoplasia prostatica intraepiteliale, Carcinoma prostatico, Biopsia prostatica*

INTRODUZIONE

Benché vi siano opinioni discordanti in letteratura, la neoplasia prostatica intrapiteliale (PIN) è generalmente considerata un precursore del carcinoma prostatico ma, rispetto quanto inizialmente segnalato, il rischio di riscontrare un carcinoma ad una biopsia di controllo si è nettamente ridotto con l'attuale adozione di un campionamento biottico più esteso che permette di evitare una quota dei carcinomi in precedenza solo misconosciute dalla biopsia. Benché il riscontro di una PIN sia estremamente comune, la sua gestione clinica non è ancora codificata con precisione e le opinioni di diversi autori spaziano dall'indicazione a controlli biottici precoci e ripetuti fino al solo monitoraggio clinico e del PSA.

Nel presente studio viene rivista la nostra esperienza nei casi con una PIN isolata sottoposti a follow-up biottico per cercare di individuare i fattori predittivi della successiva diagnosi di carcinoma e delineare un iter di controlli diversificato.

PAZIENTI E METODI

Presso la nostra istituzione viene eseguita una biopsia prostatica nei pazienti con valore di PSA superiore a 4 ng/ml o riscontro rettale o ecografia transrettale sospette. La procedura è condotta in anestesia locale e per via transperineale eco-guidata. Dal 2001 al 2005 è stato generalmente seguito uno schema di campionamento della regione periferica con 8/10 prelievi, aumentati successivamente sino a 12 prelievi; le aree sospette ecograficamente sono state campionate separatamente; la regione di transizione è stata abitualmente campionata solo nelle biopsie successive. Nei pazienti con riscontro di una PIN è stata sempre indicata la ripetizione della biopsia, ad intervalli semestrali fino all'ottenimento di un esito istologico di benignità o, generalmente solo nei pazienti candidabili ad una terapia radicale (età minore di 70 anni, comorbidità scarse), fino ad un massimo di 4 biopsie consecutive. Solo un uro-patologo esperto (RT) ha valutato tutti i preparati istologici provenienti dalle biopsie prostatiche eseguite presso la nostra istituzione.

Per il presente studio sono stati rivisti tutti i casi con una PIN isolata osservati dal 2001 al 2009 e sottoposti ad almeno una biopsia di controllo. È stato analizzato separatamente il rischio di diagnosticare un carcinoma alla seconda

biopsia o ad una biopsia successiva alla seconda, valutando la correlazione tra questi due eventi ed i dati clinici (età, PSA, riscontro rettale ed ecografia prostatica ad ogni biopsia) e biottici (esito e latenza di biopsie precedenti a quella con diagnosi di PIN, numero di prelievi per biopsia, numero di prelievi con PIN per biopsia, latenza tra biopsie consecutive, esame istologico di ogni biopsia, gleason score biottico dei casi con carcinoma). Per il riscontro rettale, e per quello ecografico, è stato definito *negativo* un quadro di completa normalità, *positivo* ogni quadro alternativo, comprendendo quindi anche i casi giudicati come dubbi dagli esaminatori.

Analisi statistica

Per il confronto tra variabili nominali è stato utilizzato il Person's chi-square e, dove appropriato, il Fisher's exact test; per il confronto tra variabili continue è stato invece generalmente adottato il Mann-Whitney U test o, dove appropriato, lo Student's t test. Per tutte le analisi è stato utilizzato il software SPSS (SPSS inc, versione 17, Chicaco, IL, USA).

RISULTATI

Sono stati analizzati i dati di 546 pazienti con un'età media 64.9 anni (range 45-87 anni) sottoposti complessivamente ad numero mediano di 3 biopsie/paziente (range 2-6 biopsie/paziente), per un numero medio di 10.8 prelievi/biopsia (range 6-23 prelievi/biopsia) alla prima biopsia e di 12.9 (range 6-37 prelievi/biopsia) alla seconda, un intervallo medio tra biopsie successive pari a 5.1 mesi (range 1-39.5 mesi) ed un tempo medio di follow-up biottico complessivo di 14.8 mesi (range 2-102 mesi). In 55 pazienti era stata eseguita una biopsia con esito benigno mediamente 34.3 mesi prima (range 6-113 mesi) di quella che condusse alla diagnosi di PIN.

Complessivamente in 174 pazienti (31.8%) è stata riscontrato un carcinoma prostatico nel corso dei controlli biottici. Tale riscontro è avvenuto in 116 casi (21.2% del totale) alla seconda biopsia, ad una distanza media di 7.8 mesi e in 58 (10.6%) ad una biopsia successiva alla seconda, mediamente dopo 3.36 biopsie e ad una distanza media di 21.6 mesi dalla prima.

Nelle Tabelle I e II è riassunta l'analisi delle correlazioni tra i fattori considerati ed il riscontro di carcinoma alla seconda

Quali fattori permettono di prevedere la diagnosi di carcinoma prostatico nei pazienti con PIN?

TABELLA I – ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DEL RISCHIO DI RICONTRARE UN CARCINOMA ALLA SECONDA BIOPSIA (546 PAZIENTI)

ESITO 2A BIOPSIA	CARCINOMA	ALTRO	p
Nessuna biopsia precedente	22.2%	77.8%	0.119
Biopsia precedente con esito benigno	12.7%	87.3%	
PSA 1a biopsia	8.617 ng/ml	7.202 ng/ml	0.004
PSA 1a biopsia <7	16.9%	83.1%	0.003
PSA 1a biopsia >=7	28.1%	71.9%	
Differenza PSA 1a-2a biopsia	-0.0811 ng/ml	0.2244 ng/ml	0.617
Riscontro rettale negativo	18.8%	81.2%	0.014
Riscontro rettale positivo	29.8%	70.2%	
Ecografia negativa	21.2%	78.8%	0.456
Ecografia positiva	22.0%	78.0%	
N° prelievi 1a biopsia	10.55	10.89	0.368
N° prelievi PIN 1a biopsia	2.57	2.39	0.617
N° prelievi PIN 1a biopsia <4	19.4%	80.6%	0.425
N° prelievi PIN 1a biopsia >=4	24.0%	76.0%	
Densità PIN 1a biopsia	0.2768	0.2537	0.296
Densità PIN 1a biopsia <50%	19.6%	80.4%	0.455
Densità PIN 1a biopsia >=50%	24.0%	76.0%	
Latenza 1a-2a biopsia	7.85 mesi	7.08 mesi	0.648

biopsia o ad una biopsia successiva alla seconda. Si può notare che il riscontro di carcinoma alla seconda biopsia si è correlato significativamente solo al valore del PSA e

ad un riscontro rettale positivo; per il valore di PSA è stato possibile individuare un valore soglia pari a 7 ng/ml. La diagnosi di carcinoma ad una biopsia successiva alla se-

TABELLA II – ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DEL RISCHIO DI RICONTRARE UN CARCINOMA AD UNA BIOPSIA SUCCESSIVA ALLA SECONDA (281 PAZIENTI)

ESITO BIOPSIA 3A O SUCCESSIVA	CARCINOMA	ALTRO	p
Nessuna biopsia precedente	19.9%	80.1%	0.473
Biopsia precedente con esito benigno	26.7%	73.3%	
PSA 1a biopsia	7.435 ng/ml	6.993 ng/ml	0.235
PSA 1a biopsia <7	18.9%	81.1%	0.283
PSA 1a biopsia >=7	24.5%	75.5%	
Riscontro rettale negativo	23.2%	76.8%	0.198
Riscontro rettale positivo	14.5%	85.5%	
Ecografia negativa	21.6%	78.4%	0.878
Ecografia positiva	20.2%	79.8%	
N° prelievi 1a biopsia	9.98	10.84	0.156
N° prelievi PIN 1a biopsia	3.23	2.44	0.085
N° prelievi PIN 1a biopsia <4	15.2%	84.8%	0.013
N° prelievi PIN 1a biopsia >=4	34.1%	65.9%	
Densità PIN 1a biopsia	0.3602	0.2626	0.036
Densità PIN 1a biopsia <50%	16.1%	83.9%	0.025
Densità PIN 1a biopsia >=50%	34.4%	65.6%	
Latenza media tra biopsie consecutive	5.95 mesi	6.49 mesi	0.836

TABELLA III – STRATIFICAZIONE DEI CASI IN GRUPPI DI RISCHIO

Biopsia con riscontro di carcinoma	2A		3A o SUCCESSIVA	
Fattore di rischio				
PSA <7 ng/ml e RR negativo	13.9%	p=0.000	21.0%	p=1.000
PSA >=7 ng/ml e/o RR positivo	28.0%		21.2%	
No. prelievi PIN <4 e densità PIN <50%	20.1%	p=1.000	14.6%	p=0.015
No. prelievi PIN >=4 e/o densità PIN >=50%	20.4%		30.9%	

conda si è invece correlata al numero di prelievi con PIN presenti nella prima biopsia ed al rapporto tra questi ed il numero totale di prelievi, sempre alla prima biopsia, definito come “densità di PIN”; è stato possibile individuare i valori soglia di 4 prelievi con PIN e del 50% di densità di PIN. La definizione di un rischio basso o alto in base a questi cut-off permette una predizione sensibile e specifica del rischio di riscontrare un carcinoma alla seconda biopsia o ad una biopsia successiva, come dimostrato nella Tabella III. L'esito istologico della seconda biopsia non si è dimostrato correlato alla possibilità di un successivo riscontro di carcinoma, avvenuto infatti nel 15.7% dei casi con un esito benigno rispetto al 21.7% di quelli con una persistenza della PIN (p=0.444).

I carcinomi riscontrati alla seconda biopsia hanno avuto una quota di casi con Gleason score pari o superiore a 7 significativamente superiore rispetto ai carcinomi riscontrati ad una biopsia successiva alla seconda (16.0% vs 5.3%, p=0.049). Sui 174 pazienti con riscontro di carcinoma, 88 sono stati sottoposti a prostatectomia radicale e, pur in assenza di differenze statisticamente significative, nei pazienti in cui la diagnosi è avvenuta alla seconda biopsia, rispetto a quelli con diagnosi successiva, è stata rilevata una quota maggiore di casi con Gleason score pari o superiore a 7 (27.9% vs 16.7%, p=0.404) ed una quota maggiore di neoplasie extracapsulari (10.9% vs 0.0%, p=0.183).

DISCUSSIONE

La PIN fu inizialmente descritta nel 1969 da McNeal (1), ma la sua attuale definizione venne formulata da Bostwick e Brawer nel 1987 (2) per essere poi formalizzata in una consensus conference sulle lesioni preneoplastiche prostatiche del 1989. Essa da un punto di vista citologico è esattamente sovrapponibile al carcinoma prostatico, ma se ne differenzia per quello istologico perché la membrana basale è integra. Esiste un cumulo di evidenze che supportano l'ipotesi secondo cui la PIN sarebbe il principale precursore del carcinoma prostatico. È stato infatti dimostrato che la PIN: è una lesione abitualmente multifocale, come il carcinoma; è più frequente nei pazienti con carcinoma; ha una distribuzione per decenni di età sovrapponibile al carcinoma; può degenerare verso il carcinoma con una transizione progressiva (3-6). Alcuni autori hanno però confutato tale ipotesi analizzando alcune casistiche cliniche, non particolarmente numerose, dove si dimostra nei pazienti con PIN una probabilità di diagnosi di carcinoma bassa o, comunque, non superiore a quella osservata nei casi con una iniziale diagnosi biptica benigna (7-11). Certamente negli ultimi anni l'introduzione della biopsia estesa a 10/12 prelievi ha nettamente ridimensionato il tasso di diagnosi di carcinoma dopo PIN dai valori fino all'80% segnalati nell'era della biopsia a sestanti al 20-30% attuale: un campionamento prostatico più ampio consente quindi una

stima più corretta riducendo la quota di diagnosi tumorali solamente misconosciute dalla prima biopsia (12). È quindi dibattuto se sia opportuno ripetere una biopsia in tutti i pazienti con un riscontro di una PIN, sebbene essa sia diffusamente eseguita nella pratica clinica. Le linee guida europee (13) non contemplano l'indicazione obbligatoria al controllo bioptico, ma suggeriscono genericamente un controllo precoce solo nei casi con PIN multifocale. Diversi studi hanno infatti verificato che il numero dei campioni positivi per PIN in una biopsia a sestanti (14) o estesa (15-17) correla con il rischio di riscontrare un carcinoma alla biopsia successiva, ma, ancora, vi sono anche dati contrari a questa ipotesi (18, 19). È comunque interessante notare che in più di uno degli studi a favore della correlazione tra numero di cores positivi per PIN e carcinoma ricorre il valore soglia dei 4 prelievi, condizione definita da Epstein e Netto come "widespread PIN" (20) e gravata da un rischio che raggiunge il 40% circa. Per quanto riguarda il timing dei controlli bioptici la letteratura riporta opinioni che spaziano dal controllo precoce – entro 6 mesi – ripetuto ed intensivo – semestrale per due anni e quindi annuale (21) – al controllo unico e dilazionato – dopo 36 mesi (22) – al solo monitoraggio clinico e del PSA senza alcun controllo bioptico.

Il presente studio, da una popolazione di circa 5500 pazienti sottoposti a biopsia prostatica, rivede retrospettivamente i dati di 546 casi con una PIN isolata tutti sottoposti ad una biopsia di controllo a breve distanza di tempo e, in una proporzione pari al 65% dei casi, monitorati con almeno 3 biopsie. L'inizio dell'esperienza del presente studio nel 2001, quando era già diffusa l'indicazione alla biopsia estesa, giustifica un numero medio di prelievi per biopsia elevato con una media di circa 11 e 13 prelievi alla prima ed alla seconda biopsia, ma deve anche essere notato che residua comunque un 13% dei pazienti sottoposti solo a 6 prelievi. Benché anche nella nostra esperienza nei casi con diagnosi di carcinoma il numero medio di prelievi alla prima biopsia sia minore (Tabelle I e II) – suggerendo che vi sia quindi una quota di diagnosi misconosciute per un campionamento inadeguato – queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica e possono quindi essere giudicate come marginali. A conferma di ciò, si noti che il tasso di riscontro di carcinoma alla seconda biopsia nei casi in cui sono stati eseguiti alla prima biopsia 6 prelievi o più di 6 prelievi è sostanzialmente sovrapponibile (13/69, pari al 18.8% vs 101/472, pari al 21.4%; $p=0.752$). Diversamente da quanto riportato da altri autori, nel pre-

sente studio la possibilità di ritrovare un carcinoma alla seconda biopsia è dipesa dai valori di PSA e dal riscontro rettale della prima biopsia. Considerando la breve latenza a cui è stata eseguita la biopsia di controllo e che la presenza della PIN non può giustificare né l'alterazione del PSA né il riscontro rettale anomalo (23), è ragionevole sospettare che in questi casi già alla prima biopsia fosse presente un carcinoma **associato** alla PIN. Nei casi in cui la diagnosi di carcinoma è avvenuta dopo la seconda biopsia, invece, è stata rilevata una correlazione con la diffusione della PIN nei prelievi della prima biopsia e in particolare con il numero dei cores positivi per PIN e con la "densità di PIN", così come è stata definita nella sezione *Risultati*. In questi pazienti la latenza prolungata tra la prima biopsia ed il riscontro di carcinoma – mediamente 21 mesi – e l'esecuzione di almeno due biopsie e di circa 24 prelievi prima della diagnosi fanno sì che sia perlomeno improbabile che questa fosse stata misconosciuta e rendono invece più plausibile la reale **evoluzione** da PIN a carcinoma. L'esito della seconda biopsia – benignità o persistenza di PIN – non ha mostrato un'influenza sulla possibilità di un successivo riscontro di carcinoma e questo dato quindi non dovrebbe modificare l'atteggiamento clinico; in particolare, è discutibile l'interruzione del monitoraggio bioptico sulla base di una biopsia con esito di benignità.

Dall'analisi condotta è stato possibile individuare un valore cut-off di PSA pari a 7 ng/ml che, insieme al riscontro rettale, ha definito soggetti con un rischio doppio (28.0% vs 13.9%) di ritrovare un carcinoma alla seconda biopsia. Per i riscontri di carcinoma ad una biopsia successiva alla seconda anche nella nostra casistica si conferma il valore cut-off dei 4 prelievi con PIN alla prima biopsia, supportando l'ipotesi formulata da altri autori che una widespread PIN sia un'entità a sé stante. Inoltre, è stato dimostrato il valore predittivo anche della "densità di PIN", individuando un valore soglia del 50%. Infatti, nei casi con 4 o più prelievi positivi per PIN o con il 50% o più di densità di PIN il rischio di riscontrare un carcinoma ad un controllo bioptico eseguito a distanza di tempo è stato doppio (30.9% vs 14.6%).

La stratificazione dei casi adottando questi cut-off dimostra una completa indipendenza sulle due tipologie di rischio – carcinoma alla seconda biopsia o carcinoma ad una biopsia successiva – e questo ne supporta la validità predittiva (Tabella III).

Si conferma anche nella nostra esperienza che il tasso di diagnosi di carcinoma dopo PIN è prossimo al 30%

(31.8%), ma una volta escluse le diagnosi probabilmente misconosciute alla prima biopsia secondo quanto argomentato sopra, il reale rischio di evoluzione a carcinoma della PIN scenderebbe al 10% circa. Con un tasso così esiguo è possibile giustificare le perplessità che molti autori esprimono sulla reale necessità di un controllo bioptico indiscriminato in tutti i casi di PIN.

A nostro giudizio, è possibile riconoscere nei pazienti con una diagnosi bioptica di PIN isolata tre condizioni differenti determinabili con i dati disponibili alla prima biopsia e meritevoli di modalità di controllo diversificate:

- a) casi con fattori di rischio per carcinoma – PSA elevato e riscontro rettale non normale – nei quali è indicata una biopsia di controllo estesa o di saturazione appena sia trascorso un intervallo sufficiente per la guarigione dagli esiti della biopsia, per non inficiare la lettura dei preparati, stimabile intorno ai 2/4 mesi
- b) casi con fattori di rischio per l'evoluzione da PIN a carcinoma – numero di cores con PIN maggiore o pari a 4 o densità di PIN superiore al 50% – nei quali è indicata una biopsia di controllo a distanza, indicativamente dopo 24-36 mesi; il riscontro di carcinomi mediamente meno aggressivi in questi casi conforta la possibilità di dilazionare il controllo per aumentare il tasso di riscontri senza incorrere nel rischio di una diagnosi tardiva
- c) casi senza alcuno di questi fattori di rischio, dove è invece consigliabile solo il monitoraggio clinico e del PSA sulla base dei quali può eventualmente essere indicata la ripetizione della biopsia.

RIASSUNTO

SCOPO DELLO STUDIO. Valutare quali fattori permettono di stimare il rischio di riscontrare un carcinoma ai controlli bioptici nei pazienti con neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN).

PAZIENTI E METODI. Tutti i pazienti con diagnosi di PIN presso la nostra istituzione vengono sottoposti ad una biopsia di controllo a scadenza semestrale fino all'ottenimento di un esito negativo o fino ad un massimo di 4 biopsie complessive. Per il presente studio è stata condotta una revisione retrospettiva dei dati clinici e bioptici dei pazienti con PIN isolata. È stata analizzata la correlazione tra tali fattori e la possibilità di riscontrare un carcinoma alla seconda biopsia o ad una biopsia successiva alla seconda.

RISULTATI. Sono stati analizzati i dati di 546 pazienti con PIN

isolata, sottoposti ad un numero mediano di 3 biopsie, per un numero medio di 10.8 e 12.9 prelievi alla prima ed alla seconda biopsia, con un tempo di follow-up bioptico medio di 14.8 mesi. È stato riscontrato un carcinoma in 174 casi (31.8%): tale riscontro è avvenuto alla seconda biopsia, con una latenza media di 7.8 mesi, per 116 casi, ad una biopsia successiva alla seconda, con una latenza media di 21.6 mesi, per 58 casi. È stata dimostrata una correlazione statisticamente significativa tra diagnosi alla seconda biopsia con valore del PSA, per il quale è stato individuato un valore cut-off di 7 ng/ml e con un riscontro rettale anormale alla prima biopsia. Una diagnosi ad una biopsia successiva alla seconda si è invece correlata con il numero di cores positivi per PIN alla prima biopsia, per il quale è stato individuato un cut-off di 4, e con il rapporto tra questi ed il numero di prelievi complessivi, definita come densità di PIN, per la quale è stato determinato un cut-off del 50%.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI. Nei pazienti con una diagnosi di PIN è possibile riconoscere tre condizioni differenti, determinabili sulla base dei dati disponibili già alla prima biopsia e che devono essere monitorati in modo diversificato:

- a) casi con PSA elevato, nella nostra esperienza maggiore di 7 ng/ml, e riscontro rettale anomalo nei quali la diagnosi di carcinoma è verosimilmente solo misconosciuta dalla prima biopsia, per i quali è quindi consigliabile una biopsia di controllo precoce, dopo un'attesa sufficiente alla guarigione dagli esiti della biopsia, stimabile intorno ai 2/4 mesi
- b) casi con numero di cores con PIN pari o superiore a 4 e/o densità di PIN pari o superiore al 50% nei quali è probabile una reale evoluzione dalla PIN al carcinoma, per i quali è consigliabile una biopsia di controllo a distanza di tempo, indicativamente dopo 24-36 mesi
- c) casi senza alcuno di questi fattori di rischio, dove è consigliabile solo il monitoraggio clinico e del PSA.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article. Written informed consent was obtained from the patients before clinical examination. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Indirizzo degli Autori:
Alessandro Antonelli, MD
Cattedra e Divisione di Urologia,
Università di Brescia, Spedali Civili Hospital Brescia - Italy
alxanto@hotmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* 1969; 23: 24-34.
2. Bostwick DG and Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; 59: 788-94.
3. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate* 2003; 54: 238-47.
4. Epstein JI, Cho KR and Quinn BD. Relationship of severe dysplasia to stage A (incidental) adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 65: 2321-7.
5. Quinn BD, Cho KR and Epstein JI. Relationship of severe dysplasia to stage B adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 65: 2328-37.
6. Shin M, Takayama H, Nonomura N, Wakatsuki A, Okuyama A, Aozasa K. Extent and zonal distribution of prostatic intraepithelial neoplasia in patients with prostatic carcinoma in Japan: analysis of whole-mounted prostatectomy specimens. *Prostate* 2000; 42: 81-7.
7. Gallo F, Chiono L, Gastaldi E, Venturino E, Giberti C. Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG PIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology* 2008; 72: 628-32.
8. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006; 175: 820-34.
9. Chin AI, Dave DS, Rajfer J. Is repeat biopsy for isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary? *Rev Urol* 2007; 9: 124-31.
10. Moore CK, Karkehali S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol*. 2005; 173: 70-2.
11. Ploussard G, Plennevaux G, Allory Y, Salomon L, Azoulay S, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implications for patient care and surveillance. *World J Urol* 2009; 27: 587-92.
12. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol* 2006; 175: 121-4.
13. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008; 53: 68-80.
14. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high grade PIN on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1079-1085.
15. De Nunzio C, Trucchi A, Miano R, Stoppacciaro A, Fattahi H, Cicione H, Tubaro A. The number of cores positive for high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial biopsy is associated with prostate cancer on second biopsy. *J Urol* 2009; 181: 1069-75.
16. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R et al. Monofocal and pluri-focal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004; 63: 1105-10.
17. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, Cai C, Wang Y, Nelson JB. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU Int* 2007; 99: 765-9.
18. Naya Y, Ayala AG, Tamboli P, Babaian RJ. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology* 2004; 63: 503-8.
19. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J et al. Outcome for repeated biopsy of the prostate: roles of serum PSA, small atypical glands, and prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 648-51.
20. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1184-8.
21. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Mechanisms of disease: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and other proposed preneoplastic lesions in the prostate. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 321-32.
22. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, et al. Follow-up interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002; 168: 1415-8.
23. Zynger DL, Yang X. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia of the prostate: the precursor lesion of prostate cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 327-38.

Persistenza di alfa-fetoproteina elevata dopo orchietomia. Su di un caso ad etiologia inusuale

Paolo Chierigo¹, Oliviero Puccetti², Alfonsino Visonà³, Franco Bassan², Mojtaba Rahmati¹, Maurizio Lazzarotto¹, Nicola Franzolin¹

¹U.O. di Urologia, Azienda Ulss 4 "Alto Vicentino", Presidi Ospedalieri di Thiene e Schio - Italy

²U.O. di Oncologia, Azienda Ulss 4 "Alto Vicentino", Presidi Ospedalieri di Thiene e Schio - Italy

³U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ulss 4 "Alto Vicentino", Presidi Ospedalieri di Thiene e Schio - Italy

High alpha-fetoprotein persistence after orchietomy. On a case of uncommon etiology

BACKGROUND. *The following report describes a case of inherited elevation of alpha-fetoprotein (AFP) in a young male suspected for testicular cancer. AFP shows very high values during fetal life. After birth the synthesis of AFP decreases dramatically, and only trace amounts are detected in the adult. From this age on, serum AFP can rise above normal in some diseases, e.g. liver disorders, and in some kind of tumors. A condition in which persistent high levels of AFP are found, named Hereditary Persistence of AFP (HPAFP), was first reported in 1983 by Ferguson-Smith, and then recorded in the literature only on eleven occasions till 2004. The occurrence of HPAFP may be underestimated. HPAFP can be easily confirmed by testing AFP levels in blood-related family members.*

METHODS. *An elevated serum AFP (about 20 µg/mL) was found in a 27-year-old white man with an unremarkable medical history, who was concerned to have left testicular cancer. By our examination, his left testis was markedly reduced in size. β-HCG, LDH, and liver function were normal. Surgical inguinal exploration with testis and spermatic cord excision was carried out. Postoperative repeated AFP levels remained persistently elevated, in the range from 20 to 30 µg/mL. Careful evaluation for occult cancer showed no abnormality. Histology showed necrotic tissue and could not make a reliable diagnosis. A literature search was done using PubMed by key word "alpha-fetoprotein" and "elevation". Thinking of a hereditary trait, we decided to screen patient's blood-related family members.*

RESULTS. *AFP was found to be elevated in another four out of six relatives within three generations, unrelated to any disease. This pedigree was consistent with an autosomal dominant inheritance pattern.*

CONCLUSIONS. *HPAFP could mislead the physician. Failure to recognize HPAFP can lead to unsuitable treatments. The existence of this clinically benign condition needs to be considered in both children and adults with unexplained and persistent elevation of AFP, e.g. those diagnosed or suspected for germ cell tumor.*

KEY WORDS: *Alpha-fetoprotein, Hereditary persistence*

PAROLE CHIAVE: *Afa-fetoproteina, Persistenza ereditaria*

INTRODUZIONE

Lo scopo del presente lavoro è descrivere, alla luce delle evidenze presenti in Letteratura, un caso di persistenza ereditaria di alfa-fetoproteina (HPAFP) in un paziente da noi sottoposto ad orchifuniculectomia sinistra per sospetto clinico di neoplasia testicolare. L'alfa-fetoproteina (AFP) è stata individuata nel 1956 nel feto umano da Bergstrand e Czar (1). È una glicoproteina di circa 600 aminoacidi, con peso di 64.000 Dalton, elettroforeticamente una alfa1globulina, in grado di attraversare la barriera placentare; ha emivita di 3-6 giorni (2). Il gene che codifica per l'AFP è situato sul braccio lungo del cromosoma 4 (4q1-22) (3-4). In condizioni di normalità è sintetizzata dall'endoderma viscerale del sacco vitellino, dal fegato fetale ed in misura minore dall'intestino, a partire dalla quarta settimana e soprattutto durante il secondo trimestre di gravidanza (5). Dalla sedicesima alla ventesima settimana la concentrazione plasmatica materna di AFP corrispondente al 50° percentile è di circa 30-75 µg/ml. Le funzioni dell'AFP durante la vita fetale sono poco note. Pare che essa concorra a regolare la pressione osmotica, abbia funzioni di trasporto plasmatico, promuova la tolleranza immunitaria materno-fetale e partecipi, in sinergia con altri fattori di crescita, alla differenziazione ed alla proliferazione cellulare (6-7). Durante la gravidanza il dosaggio dell'AFP nel sangue materno è utilizzato come screening di alcune gravi malattie del feto: abitualmente essa risulta aumentata nei difetti di chiusura del tubo neurale ed in altre malformazioni fetali, e diminuita nella sindrome di Down e nella trisomia 18 (8). Nel terzo trimestre la sua produzione decresce sensibilmente; dopo la nascita cessa, così che a 4-5 settimane di vita il suo livello plasmatico diviene <10 µg/ml, e resta tale per tutta la vita (9). Da questa epoca di vita in avanti la AFP potrà risultare elevata in presenza di alcune condizioni patologiche (10-11). La causa più frequente di elevazione dell'AFP è la presenza di disfunzioni epatiche: epatopatie esotossiche (da alcol, da farmaci, da avvelenamento), epatiti, cirrosi, trauma epatico, epatopatia da fibrosi cistica, alcuni casi di rigenerazione epatica (12). Altra causa non rara di incremento dell'AFP è rappresentata da alcuni tipi di neoplasie. La AFP viene utilizzata come marker specifico nelle neoplasie germinali contenenti cellule del sacco vitellino (in tutte le loro possibili localizzazioni, che sono principalmente le gonadi ed il sistema nervoso centrale) (13-14), nell'epatoblastoma, nell'epatocarcinoma (15-16). Più raramente troviamo un incremento dell'AFP anche nel carci-

noma del pancreas (circa nel 23% dei casi), nel carcinoma gastrico (circa nel 20% dei casi), nel carcinoma del colon (circa nel 5% dei casi), nel carcinoma bronchiale (circa nel 7% dei casi). Occasionalmente si può riscontrare un incremento dell'AFP nel carcinoma dell'esofago, dell'intestino tenue, della colecisti, della mammella, dell'endometrio, del rene, della prostata. Esistono inoltre cause molto rare di elevazione dell'AFP, come alcune malattie congenite (la tirosinemia ereditaria, a motivo della grave epatopatia che essa produce; la sindrome atassia-teleangectasia, nei casi in cui si associ ad una disfunzione epatica) (10). Nel 1983 Ferguson-Smith descrisse il primo caso di persistenza ereditaria dell'AFP. Egli, dosando la AFP in una gravida al secondo trimestre per lo screening dei difetti di chiusura del tubo neurale, riscontrò un valore elevato, non secondario a patologie fetali o materne, e persistente anche dopo il parto (17). Ipotizzando che tale condizione fosse geneticamente determinata, dosò la AFP nei consanguinei della paziente, trovandola elevata in 22 individui su 72, secondo un modello di trasmissione autosomico dominante. Ad oggi in letteratura sono stati descritti solo 11 casi di HPAFP, l'ultimo nel 2003 (18-24). Pare che essa non abbia alcuna espressione clinica. In questi casi l'AFP mostra abitualmente valori di circa 20-40 µg/ml, fluttuanti; a volte valori più alti, ma di norma inferiori a 100 µg/ml. Studi di genetica molecolare hanno individuato due differenti mutazioni puntiformi del promoter genico dell'AFP, nell'epatocita, responsabili della HPAFP (25-30). È previsto che si possa giungere alla diagnosi di HPAFP o dosando l'AFP nei familiari o cercando le mutazioni del promoter genico dell'AFP mediante un test, rapido, semplice e non costoso, basato sul polimorfismo da lunghezza dei frammenti di restrizione (restriction fragment length polymorphism: RFLP) (31, 32). Il mancato riconoscimento della HPAFP, in un paziente con AFP elevata, può condurre ad esami diagnostici o a scelte terapeutiche non necessarie.

MATERIALI E METODI

Un paziente di 27 anni, sano, seguito presso altra sede per esiti di danno ischemico testicolare sinistro a seguito di intervento di Tauber effettuato 1 anno prima, è giunto alla nostra attenzione per dubbio palpatorio ed ecografico testicolare sinistro. Al dosaggio dei markers di neoplasia testicolare, l'AFP risultava 26 µg/ml (valore normale: <10), la β-HCG 0 mU/ml (valore normale: <5), l'LDH 226 mU/ml

(valore normale: <190). A scopo prudenziale, e considerando che il testicolo sinistro era verosimilmente ipofunzionante a causa del danno ischemico, abbiamo eseguito orchifuniculectomia sinistra. Il dosaggio dell'AFP in 1° giornata è risultato 17, in 4° giornata 21. La TAC toraco-addominale eseguita in 10° giornata mostrava un adenoma surrenalico sinistro di 2 cm e null'altro di rilievo. Un nuovo dosaggio dell'AFP eseguito in 10° giornata risultava 17, in 28° giornata 18. L'esame istologico, disponibile ad 1 mese dall'intervento, descriveva atrofia parenchimale, con aree necrotiche costituite da ombre cellulari atipiche non ulteriormente definibili, di possibile natura neoplastica. La valutazione immunoistochimica per AFP, citocheratina, β -HCG, PLAP era negativa. Per cercare di spiegare gli elevati valori di AFP, nel sospetto di una malattia neoplastica residua occulta, l'Oncologo consigliava una PET-TAC total body a tre mesi. Il dosaggio dell'AFP a due mesi ed a tre mesi dall'intervento risultava 29. La PET-TAC a 3 mesi mostrava una aumentata attività metabolica a livello del surrene sinistro, e non altri riscontri patologici. Il paziente presentava assoluto benessere, salvo lo stato d'ansia reattivo alla situazione; aveva transaminasi, γ -Gt e fosfatasi alcalina nella norma, e markers dell'epatite A, B, C negativi. Una lunga ed accurata revisione della letteratura riguardante l'incremento dell'AFP nel maschio adulto evidenziava come possibile rara causa quella ereditaria. È stato quindi chiesto al paziente di sottoporre tutti i propri familiari consanguinei al dosaggio dell'AFP e di cercare eventuali dosaggi dell'AFP da loro eseguiti in precedenza.

RISULTATI

Il padre e la sorella avevano valori di AFP normali. La madre, il fratello, la zia materna e la nonna materna valori fra 30 e 40. Quindi 4 parenti su 6, appartenenti a 3 generazioni, avevano AFP elevata. Nessuno di loro era affetto da patologie che potessero motivare tale alterazione.

DISCUSSIONE

Nel nostro paziente la orchifuniculectomia sinistra avrebbe potuto essere evitata. Questo intervento non ha comunque arrecato un danno significativo al paziente, non essendovi state complicanze intraoperatorie o postoperatorie e trattandosi di un testicolo già ipotrofico. Anche se nello scarso

parenchima testicolare residuo non è mai stata dimostrata la presenza di neoplasia, secondo il patologo il riscontro di necrosi con atipie cellulari non risultava spiegabile con l'anamnesi di danno testicolare ischemico remoto. In assenza di una diagnosi istopatologica di certezza risultava quindi inevitabile uno stretto follow-up radiologico, nel sospetto di una neoplasia insorta su testicolo ischemico ed associata a persistenza di AFP elevata, suggestiva per possibili localizzazioni metastatiche. La revisione della Letteratura ha consentito di fare luce su una condizione di rarissimo riscontro (individuata nel 1983, e sino al 2003 descritta solo in 11 famiglie) e di portare a soluzione questo caso clinico.

CONCLUSIONI

Nel sospetto clinico di una neoplasia testicolare, il riscontro una concentrazione non normale di AFP va considerato in modo critico, tenendo presenti tutte le altre possibili cause di elevazione dell'AFP, non esclusa quella ereditaria. La HPAFP, condizione poco nota e probabilmente sottostimata, dovrebbe essere considerata nei casi di incremento di AFP non altrimenti spiegabili, per evitare ulteriori esami diagnostici o scelte terapeutiche non utili, soprattutto se chirurgiche.

RIASSUNTO

Descriviamo un caso di Persistenza Ereditaria di alfa-feto-proteina (HPAFP) in un paziente sottoposto ad orchifuniculectomia sinistra per sospetta neoplasia testicolare. L'AFP risulta elevata solo durante la vita fetale. Dopo la nascita la sua produzione cessa; la sua concentrazione diviene <10 μ g/ml e resta tale per tutta la vita. Può risultare elevata nelle epatopatie ed in alcune neoplasie. Viene utilizzata come marker nelle neoplasie contenenti cellule del sacco vitellino e nel carcinoma epatocellulare. Esistono cause congenite di elevazione dell'AFP, fra cui la HPAFP, autosomica dominante, individuata nel 1983 da Ferguson-Smith e fino al 2003 evidenziata solo in 11 famiglie. Un giovane adulto è stato sottoposto ad orchifuniculectomia per innalzamento dell'AFP e dubbio clinico relativo ad un testicolo sinistro ipotrofico. Dopo l'intervento l'AFP è restata a valori simili a quelli pre-operatori. Non vi erano segni di danno epatico. La PET-TAC total body era negativa. L'esame isto-

logico non poneva una diagnosi certa di neoplasia. Una revisione della letteratura individuava come possibile rara causa di elevazione dell'AFP quella ereditaria. Il dosaggio dell'AFP nei familiari ha evidenziato valori normali nel padre e nella sorella, mentre la madre, il fratello, la zia materna e la nonna materna mostravano valori fra 30 e 40, in assenza di patologie responsabili. Il mancato riconoscimento della HPAFP può condurre ad esami o a terapie non necessarie. Per esempio, nel nostro paziente la orchifuniculectomia avrebbe potuto essere evitata. La HPAFP, condizione probabilmente sottostimata, dovrebbe essere considerata nei casi di incremento di AFP non altrimenti spiegabili, per evitare esami o scelte terapeutiche non utili, soprattutto se chirurgiche.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Indirizzo degli Autori:
Paolo Chierigo, MD, FEBU
Unità Operativa di Urologia, Ospedale De Lellis
Via De Lellis 1, 36015 Schio (VI)
paolo.urologia@libero.it

BIBLIOGRAFIA

1. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956; 8: 174.
2. Adinolfi A, Adinolfi M, Lessof MH. Alpha-feto-protein during development and in disease. *J Med Genet* 1975; 12: 138.
3. Nahon JL. The regulation of albumin and alpha-fetoprotein gene expression in mammals. *Biochimie* 1987 May; 69: 445-59.
4. Belanger L, Baril P, Guertin M, Gingras MC, Gourdeau H, Anderson A, Hamel D, Boucher JM. Oncodevelopmental and hormonal regulation of alpha 1-fetoprotein gene expression. *Adv Enzyme Regul* 1983; 21: 73-99.
5. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of AFP by liver, yolk sac and intestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 1972; 32: 970-2.
6. Lamerz R, Fateh-Moghadam A. [Carcinofetal antigens. I. alpha-fetoprotein (author's transl)][Article in German] *Klin Wochenschr* 1975 Feb 15; 53: 147-69.
7. Sell S, Becker FF, Leffert HL, Watabe H. Expression of an Oncodevelopmental Gene Product (α -Fetoprotein) during Fetal Development and Adult Oncogenesis. *Canc Res* 1976 Nov; 36: 4239-49.
8. Ferguson-Smith MA, Rawhanson HA, May HM et al. Avoidance of anencephalic and spina bifida births by maternal serum-alpha-fetoprotein screening. *Lancet* 1978; 1: 1330-3.
9. Ball D, Rose E, Alpert E. Alpha-fetoprotein levels in normal adults. *Am J Med Sci* 1992; 303: 157-9.
10. Knöpfle G, Becker M, Rotthauwe HW. [Alpha1-fetoprotein: physiology, pathology and diagnosis especially in childhood (author's transl)][Article in German] *Klin Padiatr* 1977 Jul; 189: 207-26.
11. Staples J. α -Fetoprotein, cancer and benign conditions. *Lancet* 1986; 2: 1277 (Letter).
12. Chandra RK, Madhvankutty K, Way RC. Serum a-fetoprotein levels in patients with cystic fibrosis and their parents and siblings. *BMJ* 1975; 1: 714-5.
13. Ho DM, Liu H-C. Primary intracranial germ cell tumor. Pathological study of 51 patients. *Cancer* 1992; 70: 1577-84.
14. Fléchon A, Droz JP. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein in testis disease. *J Urol*. 2001 Jun;165(6 Pt 1): 2004.
15. Abelev GI. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv Cancer Res* 1971; 14: 295-358.
16. Sell S, Sala-Trepat JM, Sargent TD, Thomas K, Nahon JL, Goodman TA, Bonner J. Molecular mechanisms of control of albumin and alpha-fetoprotein production: a system to study the early effects of chemical hepatocarcinogens. *Cell Biol Int Rep* 1980 Mar; 4: 235-54.
17. Ferguson-Smith MA, May HM, O'Hare E, Aitken DA. Hereditary persistence of α -fetoprotein: a new autosomal dominant trait identified in an antenatal screening programme for spina bifida. *J Med Genet* 1983; 20: 438 (Abstr).
18. Greenberg F, Rose E, Alpert E. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein. *Gastroenterology* 1990 Apr; 98: 1083-5.
19. Feng YZ, Liu J, Zhou XR. [Hereditary persistence of alpha-fetoprotein] [Article in Chinese] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1994 Jan; 16: 54-5.
20. Schefer H, Mattmann S, Joss RA. Hereditary persistence of -fetoprotein. Case report and review of the literature. *Annals of Oncology* 1998; 9: 667-72.
21. Tsuchida Y, Ikeda H, Yamashita K, Kaneko M. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein and its origin. *Med Pediatr Oncol* 2000 Nov; 35: 506-8.
22. Platini C. [Hereditary persistence of alpha-fetoprotein: report

- of a case] [Article in French] *Rev Med Interne* 2002 Feb; 23: 182-8.
23. Blesa JR, Giner-Durán R, Vidal J, Lacalle ML, Catalán I, Bixquert M, Iguál L, Hernandez-Yago J. Report of hereditary persistence of alpha-fetoprotein in a Spanish family: molecular basis and clinical concerns. *J Hepatol*. 2003 Apr; 38: 541-4.
 24. Li X, Alexander S. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Mar; 52: 403-5.
 25. Ferguson-Smith MA, May HM, Aitken DA et al. Hereditary persistence of α -fetoprotein (HPAFP); linkage studies with chromosome 4 markers. *Cytogenet Cell Genet* 1984; 37: 469 (Abstr).
 26. McVey JH, Michaelides K, Hansen LP, Ferguson-Smith M, Tilghman S, Krumlauf R, Tuddenham EG. A G-->A substitution in an HNF I binding site in the human alpha-fetoprotein gene is associated with hereditary persistence of alpha-fetoprotein (HPAFP). *Hum Mol Genet* 1993 Apr; 2: 379-84.
 27. Lazarevich NL. Molecular Mechanisms of Alpha-Fetoprotein Gene Expression. *Biochem (Moscow)* 2000; Vol. 65, No. 1: 117-133. Translated from *Biokhimiya* 2000; Vol. 65, No. 1: 139-58.
 28. Alj Y, Georgiakaki M, Savouret JF, Mal F, Attali P, Pelletier G, Fourré C, Milgrom E, Buffet C, Guiochon-Mantel A, Perlemuter G. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein is due to both proximal and distal hepatocyte nuclear factor-1 site mutations. *Gastroenterology* 2004 Jan; 126: 308-17.
 29. Yeh SH, Kao JH, Chen PJ. Heterogeneity of hereditary persistence of alpha-fetoprotein. *Gastroenterology*. 2004 Aug; 127: 687. Author reply 688.
 30. Nagata-Tsubouchi Y, Ido A, Uto H, Numata M, Moriuchi A, Kim I, Hasuike S, Nagata K, Sekiya T, Hayashi K, Tsubouchi H. Molecular mechanisms of hereditary persistence of alpha-fetoprotein (AFP) in two Japanese families. A hepatocyte nuclear factor-1 site mutation leads to induction of the AFP gene expression in adult livers. *Hepatol Res* 2005 Feb; 31: 79-87. Epub 2005 Jan 26.
 31. Blesa JR, Vidal J, Giner-Duran R, Lacalle ML, Catalan I, Hernandez-Yago J. Detection of Hereditary Persistence of α -Fetoprotein by Conformation Sensitive Gel Electrophoresis Analysis. *Clin Chem* 2003; 49, No. 12: 2102-3.
 32. Alj Y, Milgrom E, Guiochon-Mantel A. Rapid Determination of α -Fetoprotein Gene Promoter Mutations in Hereditary Persistence of α -Fetoprotein. *Clin Chem* 2004; 50, No. 9: 1706-7.

COMUNICAZIONE

La diagnosi e il trattamento del paziente neoplastico ultra-ottantenne. Le neoplasie vescicali

Paolo Destefanis, Alessandro Bisconti, Fedele Lasaponara, Dario Fontana

Divisione Universitaria di Urologia 2 - Ospedale San Giovanni Battista "Molinette", Torino - Italy

Diagnosis and treatment of octogenarian neoplastic patients: bladder cancers

Age is a risk factor for the occurrence of bladder cancer and bladder cancer is a disease of the elderly. The choice of treatment relays on the staging into non-invasive and muscle-invasive bladder cancer. Non-invasive bladder cancer is usually treated with transurethral resection of the bladder (TURB) followed by intravesical therapy with BCG or chemotherapeutic agents. The gold standard in the treatment of muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy.

The elderly and, in particular, the octogenarian have a worse tolerance for aggressive therapies, due to the higher incidence of side effects and complications. This problem could significantly occur for intravesical BCG therapy and for radical cystectomy.

When the urologist faces the treatment of an octogenarian affected by bladder cancer, he should answer many questions:

- 1. In case of a non-invasive bladder cancer, is it possible to use the same drugs that we use for younger patients (BCG vs chemotherapeutic agents)? Should the timing and the kind of follow-up be the same?*
- 2. Should the octogenarian affected by muscle-invasive bladder cancer undergo radical cystectomy or a less invasive treatment? What kind of diversion should be preferred? Is it possible to propose an orthotopic neobladder to an octogenarian patient?*

The choice of the treatment should be made on the basis of a careful evaluation of the patient, considering not only the patient's age but also comorbidities and life expectancy.

KEY WORDS: *Bladder cancer, Elderly patient, Diagnosis, Treatment*

PAROLE CHIAVE: *Carcinoma della vescica, Paziente anziano, Diagnosi, Trattamento*

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, l'importante aumento della vita media che si è osservato nei paesi industrializzati, ha imposto agli Urologi di confrontarsi con il trattamento e la gestione di tumori urologici in una popolazione sempre più anziana. Negli Stati Uniti, la popolazione anziana (al di sopra di 65 anni) è cresciuta dal 1950 ad oggi con un ritmo doppio rispetto alla restante popolazione.

In Italia la situazione è ancora più drammatica. L'Italia è il Paese al mondo in cui il tasso di invecchiamento della popolazione è il più intenso e veloce, come confermato anche dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità). Nel 2009 a fronte di una popolazione complessiva di 60 milioni di abitanti, gli ultra-sessantacinquenni sono 12 milioni, cioè il 20%. Gli ultra-ottantenni sono più di 3 milioni e cioè il 5%. Come è noto tale situazione, che si definisce "invecchiamento della popolazione", dipende sia dalla di-

minuzione del tasso di natalità (fenomeno che si è osservato nel ventennio 1980-2000) sia dall'aumento della vita media. La speranza di vita alla nascita in Italia è attualmente (dati del 2009) di 78,9 anni per gli uomini e 84,2 per le donne, in leggera crescita rispetto ai dati del 2005 (78,1 e 83,7 rispettivamente). Sempre nel 2009 la speranza di vita a 65 anni, ovvero il numero di anni che in media una persona che ha attualmente 65 anni ha ancora da vivere, è di 18,2 per gli uomini e 21,7 per le donne. Il progresso è notevole se si considera che nel 1880 in Italia la speranza di vita alla nascita era di 35,4 anni, divenuti 42,8 nel 1900, 54,9 nel 1930 e 65,5 nel 1959.

Per quanto riguarda il rapporto tra età e tumori, circa il 60% dei tumori si presenta nell'anziano e il 70% della mortalità per cancro si registra proprio nella popolazione anziana (1, 2). È per questo motivo che l'età avanzata è il più importante fattore di rischio per l'occorrenza della maggior parte delle neoplasie. Questo fenomeno è sicuramente vero e, forse, è ancora più accentuato per le neoplasie vescicali. L'età media di incidenza del carcinoma vescicale è 69 anni per gli uomini e 71 per le donne, ma in alcuni paesi può essere nettamente superiore come accade per esempio in California dove il registro tumori locale riporta il picco di incidenza a 85 anni (3).

INVECCHIAMENTO E NEOPLASIE DELLA VESCICA

Si dice comunemente che i tumori nei soggetti anziani abbiano un comportamento meno aggressivo. Tale credenza non trova sicuramente supporto nel caso delle neoplasie della vescica. L'età avanzata può essere associata con una prognosi peggiore anche se i fattori di rischio principali rimangono grado e stadio della malattia. L'età avanzata sembra aumentare il rischio di diagnosticare un carcinoma vescicale infiltrante rispetto a uno superficiale e, in caso di carcinoma superficiale, di trovarsi di fronte a una malattia di alto grado (4-6).

Tutto questo potrebbe essere spiegato con il fatto che l'invecchiamento e la cancerogenesi condividono alcuni fondamentali meccanismi biologici cellulari. Esistono crescenti evidenze che con l'avanzare dell'età alcuni meccanismi molecolari che proteggono dalla cancerogenesi divengano meno efficienti e che altri percorsi molecolari siano condivisi da cancro e invecchiamento (7).

Una delle teorie più vecchie al riguardo, risalente al 1956,

è quella relativa ai radicali liberi dell'ossigeno (8). Secondo questa teoria l'invecchiamento è determinato dall'accumularsi dei danni provocati dai radicali liberi dell'ossigeno a livello cellulare. È però ben noto a tutti che i danni dei radicali liberi dell'ossigeno sono uno dei fattori promuoventi la cancerogenesi di molti tumori. È quindi evidente quanto forte sia, in questo specifico caso, la relazione tra invecchiamento e neoplasie e quanto la minore efficienza della risposta al danno da radicali liberi dell'ossigeno, nel soggetto anziano, esponga a un maggiore rischio di cancerogenesi.

Oltre all'ipotesi sui radicali liberi dell'ossigeno, esistono molti altri processi molecolari della cellula implicati sia nella cancerogenesi che nell'invecchiamento: questi comprendono l'accorciamento dei telomeri, l'apoptosi e la senescenza cellulare, la teoria della via dell'IGF (Insuline-like Growth Factor), i meccanismi di riparazione del DNA, i meccanismi di controllo del ciclo cellulare, l'invecchiamento delle stem cells, le vie di mTOR e di p53 (2, 7).

IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA VESCICALE NEL PAZIENTE ULTRA-OTTANTENNE

La popolazione anziana, e soprattutto l'ultraottantenne, è particolarmente delicata: sia perché gli anziani sono, generalmente, soggetti con molteplici e talora importanti comorbidità, sia perché l'età avanzata e la biologia del carcinoma vescicale possono influenzare la prognosi e la sopravvivenza di tali pazienti.

Nel preparare la lettura per questa Tavola Rotonda ci siamo chiesti quali siano i problemi specifici del trattamento del carcinoma vescicale nel paziente ultra-ottantenne. Ovviamente i problemi sono differenti a seconda che si tratti di neoplasie superficiali o di neoplasie infiltranti.

Nel caso delle neoplasie vescicali superficiali i problemi sono sostanzialmente due. Si possono usare gli stessi farmaci endovesicalici che si usano nel paziente più giovane? In particolare è proponibile la immunoprofilassi con il bacillo di Calmette-Guérin, che, come è noto, è spesso gravato da complicanze? Il secondo problema riguarda il follow-up del paziente. È possibile sottoporre un paziente ultra-ottantenne a un follow-up endoscopico, spesso aggressivo e pesante anche per soggetti più giovani?

Nel caso delle neoplasie infiltranti, i problemi sono ancora più complessi, dato che il trattamento di elezione è la cistectomia radicale. Nei pazienti ultra-ottantenni la cistectomia radicale

è gravata da un maggior numero di complicanze? Che tipo di derivazione occorre scegliere per questi pazienti? Si può candidare il paziente al confezionamento di una neovescica ortotopica? Oppure dovremmo preferire per questi pazienti il trattamento radioterapico, più conservativo?

La disamina della letteratura insieme con l'esame della nostra esperienza ci ha permesso almeno in parte di rispondere a questi interrogativi.

Le neoplasie superficiali

Esistono pochissimi studi in letteratura che abbiano preso in considerazione il trattamento delle neoplasie vescicali superficiali nel paziente anziano e, ancor più, in quello ultra-ottantenne. Nella revisione retrospettiva di uno studio di fase II sulla immunoterapia endovescicale con BCG si è osservato che la risposta complessiva nei pazienti ultra-ottantenni era significativamente inferiore rispetto a quelli più giovani (39% vs 61%) (9). Un altro studio effettuato su una popolazione di pazienti di un singolo centro ha confermato questo dato: la risposta al BCG e la percentuale di pazienti liberi da recidiva si riduce con l'età avanzata (10). In aggiunta a questo, i potenziali effetti collaterali e le complicanze dell'immunoprofilassi con BCG possono essere peggio tollerati da un paziente ultra-ottantenne le cui riserve polmonari, vascolari, cardiache e immunologiche potrebbero non essere in grado di sovrastare effetti sistemici della terapia, come confermato da alcuni lavori. (11) Se i dati di cui disponiamo relativamente ai trattamenti endovescicali sono scarsi, quelli relativi al regime di follow-up sono pressoché inesistenti. In ogni caso, dal momento che il carcinoma della vescica nell'anziano non è sicuramente meno aggressivo che nel giovane e poiché la risposta alle terapie è meno buona, non vi sono motivi oncologici per effettuare un follow-up meno intenso che nel giovane. Tuttavia non sono disponibili dati su quanto il follow-up per il carcinoma della vescica sia tollerato nel paziente ultra-ottantenne. È evidente, quindi, che occorre valutare caso per caso, considerando le condizioni generali e l'aspettativa di vita del soggetto per decidere quanto aggressivo debba essere il nostro trattamento e il relativo follow-up.

Le neoplasie vescicali infiltranti

I dati relativi al trattamento delle neoplasie vescicali infiltranti nei pazienti anziani e ultra-ottantenni sono fortunatamente più consistenti.

Esistono dati ricavati dai registri del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) che dimostrano che soggetti con più di 75 anni con carcinoma vescicale infiltrante hanno una più elevata prevalenza di cardiopatie, precedenti altre neoplasie, anemia cronica e un ASA score più elevato (4). Dalla stessa serie di dati emerge come i pazienti più anziani vengano meno spesso candidati alla cistectomia di quelli più giovani e probabilmente questo dato è spiegato proprio dal fatto che sono gravati da maggiori comorbidità che tendono a non portare verso la chirurgia maggiore. In quella popolazione di pazienti soltanto il 19% dei soggetti ultra-ottantenni veniva candidato alla cistectomia radicale.

Un buon numero di studi ha valutato i risultati della cistectomia radicale in pazienti anziani, ma i pazienti ultra-ottantenni inclusi e i relativi dati sono ancora scarsi. Uno degli studi più interessanti si è posto l'obiettivo di valutare se il beneficio di sopravvivenza della cistectomia radicale nel trattamento delle neoplasie infiltranti si mantiene anche nel paziente ultra-ottantenne. I dati sono relativi a 10807 pazienti di cui 8034 sottoposti a cistectomia radicale e 2773 trattati con radioterapia (12). Il beneficio di sopravvivenza globale negli ultra-ottantenni è risultato modesto (18 mesi contro i 15 mesi dei pazienti radiotrattati) rispetto a quanto accade in soggetti più giovani, dove il vantaggio della chirurgia sulla radioterapia è molto più evidente. Il beneficio sulla sopravvivenza è però più significativo nei pazienti ultra-ottantenni sottoposti a una contestuale linfadenectomia. Le conclusioni degli autori evidenziano l'importanza della selezione dei pazienti, al fine di individuare quelli che potrebbero maggiormente beneficiare del trattamento radicale.

Per quanto concerne invece le complicanze del trattamento chirurgico, esiste una correlazione statisticamente significativa tra età e complicanze perioperatorie (13). L'impatto è importante, tanto che in una casistica di 117 pazienti ultra-ottantenni sottoposti a cistectomia radicale presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center la mortalità perioperatoria risultava tripla rispetto a pazienti più giovani (3,4% vs 1,2 %). Un dato importante che emerge dalla letteratura è che le complicanze continuano a essere rilevante anche estendendo il periodo perioperatorio a 90 giorni rispetto ai 30 abitualmente considerati. Infatti la mortalità a 90 giorni nel paziente con più di 80 anni arriva anche all'11% (13).

Sulla base di questi dati si evince che il trattamento di un paziente ultra-ottantenne affetto da carcinoma vescicale infiltrante dovrebbe essere attentamente pianificato, effet-

tuando valutazioni multidisciplinari che tengano conto della fragilità di questi pazienti e delle molte possibili comorbidità al fine di poterli indirizzare verso il trattamento ideale e di gestirne prontamente le molte possibili complicanze.

LA NOSTRA ESPERIENZA

Nell'ambulatorio di Uro-geriatria dell'AOU San Giovanni Battista Molinette di Torino, con la convinzione che il trattamento del paziente anziano debba essere multidisciplinare, dal maggio 2000 si è realizzata una collaborazione tra la S.C. di Geriatria D.U. e l'Urologia (dapprima la SC Urologia 3, diretta dal Dott. U. Ferrando, poi con la SC DU Urologia 2 diretta dal Prof. D. Fontana) del nostro ospedale con la creazione di un servizio ambulatoriale di uro-geriatria (seguito da uno degli autori, FL), che vede lavorare in sinergia urologo e geriatra, al fine di porre una maggior attenzione diagnostica, un più specifico inquadramento terapeutico ed eventualmente riabilitativo della patologia urologica dell'anziano, specie se fragile, affetto da molteplici comorbidità e con segni di deterioramento cognitivo. Tale attività ambulatoriale, precedentemente rivolta solo a pazienti provenienti dai reparti di degenza per acuti del nostro ospedale, è ora estesa anche a soggetti afferenti dal territorio. In origine l'ambulatorio era indirizzato verso il trattamento dell'incontinenza urinaria, ma ha presto conquistato un ruolo primario il trattamento delle neoplasie urologiche. La valutazione prevede un approccio multidimensionale del paziente geriatrico ed è finalizzata ad un inquadramento diagnostico, alle eventuali possibilità terapeutiche e/o riabilitative. La maggior parte dei pazienti geriatrici non necessita di indagini estensive per impostare il trattamento: un'anamnesi completa (raccolta anche attraverso il personale infermieristico a seconda delle capacità cognitive).

Nei dieci anni di attività si sono effettuate 961 visite. L'afferenza al servizio è progressivamente cresciuta (il numero di visite è più che raddoppiato negli ultimi 5 anni) (Fig. 1). I pazienti sono per il 73% maschi e per il 27% femmine, età media di 72 anni.

L'ambulatorio di urogeriatria è un peculiare laboratorio in cui coniugare e far convivere esperienze di diverse estrazioni con l'unico interesse della salvaguardia della centralità specifica del paziente anziano. A tutt'oggi non siamo a conoscenza di altri Centri ove tale collaborazione sia estesa contestualmente in ambito ospedaliero ed extra-ospedaliero.

LA CISTECTOMIA RADICALE NEL PAZIENTE ULTRA-OTTANTENNE

Per verificare quanto descritto in letteratura, relativamente a risultati e soprattutto complicanze della cistectomia radicale nel paziente ultra-ottantenne abbiamo effettuato una analisi, seppure sommaria, degli ultimi 100 pazienti sottoposti a cistectomia radicale presso la Divisione Universitaria di Urologia 2 tenendo conto del fattore età e considerando in particolare modo i pazienti ultra-ottantenni. L'età media della popolazione di pazienti analizzata è risultata di 68,2 anni (range 37-85). I pazienti ultra-ottantenni nel gruppo erano l'11%. La degenza media è risultata di 16,08 giorni per i pazienti con meno di 80 anni e di 14,4 per gli ultra-ottantenni, con una differenza non statisticamente significativa ($p=0,22$). Allo stesso modo non abbiamo registrato differenze statisticamente significative nelle complicanze perioperatorie. Non si sono registrati casi di mortalità perioperatoria nei due gruppi di pazienti (dati non pubblicati). Per quanto riguarda le derivazioni urinarie eseguite nessun paziente ultra-ottantenne è stato sottoposto al confezionamento di una neovescica ortotopica. I risultati osservati, più ottimistici di quelli riscontrati dall'analisi della letteratura, sono verosimilmente il frutto di una accurata selezione dei pazienti.

LA NEOVESCICA ORTOTOPICA NEL PAZIENTE ULTRA-OTTANTENNE

Concludiamo cercando di rispondere all'ultimo dei quesiti

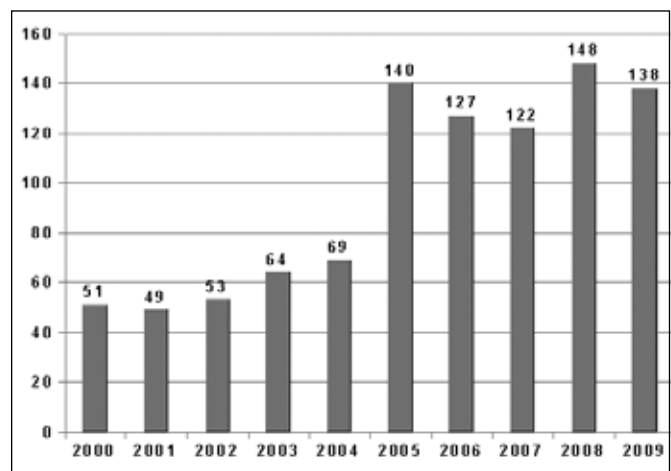


Fig. 1 - L'attività dell'Ambulatorio di Uro-Geriatria dell'Ospedale San Giovanni Battista Molinette di Torino, presso l'IRV (numero di visite per anno).

relativi al trattamento del carcinoma vescicale infiltrante, cioè a quale tipo di derivazione cui candidare il paziente ultra-ottantenne. Il paziente anziano deve sempre essere sottoposto a una derivazione urinaria esterna oppure, almeno in casi selezionati, può essere candidato alla sostituzione della vescica con un neoserbatoio ortotopico? I dati in letteratura sono estremamente scarsi. In linea di massima, non esistono controindicazioni assolute al confezionamento di una neovescica ortotopica anche se sembra emergere che la continenza urinaria sia peggiore nei pazienti più anziani (13).

L'unico studio che può fornire qualche indicazione in questo senso ha analizzato una casistica di 111 pazienti sottoposti a cistectomia radicale e confezionamento di neovescica ortotopica sopravvissuti per più di 5 anni all'intervento (14). La continenza notturna nei pazienti ultra-ottantenni era peggiore (continenti: 60% dei pazienti con meno di 80 anni vs 38% dei pazienti ultra-ottantenni) con una differenza non statisticamente significativa. Il flusso massimo risultava lievemente inferiore, ma l'unica differenza statisticamente significativa nel gruppo di pazienti ultra-ottantenni era la posizione in cui vuotavano abitualmente la neovescica, in quanto la maggioranza di questi pazienti mingevo in posizione seduta.

CONCLUSIONI

Sulla base dell'analisi della letteratura, non esistono sostanziali differenze nelle indicazioni al trattamento e al follow-up nel paziente ultra-ottantenne. Nel caso di neoplasie superficiali occorre particolare attenzione in quanto il paziente ultra-ottantenne sembra rispondere meno bene al trattamento con BCG ed essere gravato da maggiori effetti collaterali. Il follow-up deve tenere conto di questi aspetti ma anche delle comorbidità e dell'aspettativa di vita del paziente.

In caso di pazienti candidati alla cistectomia radicale è essenziale la selezione del paziente, un adeguato studio preoperatorio delle comorbidità e la multidisciplinarietà nelle valutazioni preoperatorie e postoperatorie. Non esistono controindicazioni assolute al confezionamento di una neovescica ortotopica in un paziente ultraottentenne, anche se è probabile che i risultati funzionali in termini di continenza siano meno soddisfacenti.

RIASSUNTO

L'età è uno dei fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma della vescica e il carcinoma della vescica è una malattia neoplastica che interessa in larga misura l'anziano.

La pianificazione del trattamento del carcinoma della vescica si basa sulla stadiazione in neoplasie vescicali e infiltranti. Il trattamento della malattia superficiale si basa sulla resezione endoscopica (TURB) seguita dalla profilassi endovescicale con BCG o con chemioterapici. Il trattamento di elezione della malattia infiltrante è la cistectomia radicale.

Il paziente anziano e, a maggior ragione, l'ultraottantenne tollerano meno bene le terapie invasive essendo più soggetti a incontrare effetti collaterali. Tale problema è particolarmente vivo per terapie già gravate di importanti effetti collaterali, quali l'immunoprofilassi con BCG e la chirurgia radicale.

Di fronte al paziente ultra-ottantenne affetto dal carcinoma della vescica l'urologo si trova a dover affrontare numerose questioni:

1. nel caso di caso di neoplasie superficiali occorre usare gli stessi farmaci che nel paziente più giovane (BCG vs chemioterapici)? I ritmi e le modalità del follow-up endoscopico devo essere stretti come nel paziente più giovane?
2. nel caso di neoplasie infiltranti è opportuno sottoporre a cistectomia radicale il paziente o potrebbe essere utile rivolgersi a trattamenti meno invasivi? Quale tipo di derivazione è preferibile? Nel paziente ultraottantenne è proponibile una sostituzione con neovescica ortotopica?

La scelta della terapia deve quindi essere effettuata sulla base di un'attenta valutazione del paziente che tenga conto non solo dell'età anagrafica ma anche delle comorbidità e dell'aspettativa di vita.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article. Written informed consent was obtained from the patients before clinical examination. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Indirizzo degli Autori:
Paolo Destefanis, M.D.
Divisione Universitaria di Urologia 2
Ospedale "San Giovanni Battista, Molinette"
Corso Bramante 88 - 10126 Torino
pdestefanis2@molinette.piemonte.it

BIBLIOGRAFIA

1. Bassi P. Geriatric urologic oncology: a field coming of age. *Urol Oncol.* 2009; 27: 617-9.
2. Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol.* 2009; 27: 653-67.
3. Taylor JA 3rd, Kuchel GA. Bladder cancer in the elderly: clinical outcomes, basic mechanisms, and future research direction. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6: 135-44.
4. Prout GR Jr et al. (2005) Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 104: 1638-47.
5. Konety BR and Joslyn SA (2003) Factors influencing aggressive therapy for bladder cancer: an analysis of data from the SEER program. *J Urol* 170: 1765-1771.
6. Briggs NC et al. (1992) Age as a predictor of an aggressive clinical course for superficial bladder cancer in men. *Cancer* 69: 1445-51.
7. Bassi P, Sacco E. Cancer and aging: the molecular pathways. *Urol Oncol.* 2009 Nov-Dec; 27: 620-7.
8. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11: 298-300.
9. Joudi FN et al. (2006) The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. *J Urol* 175: 1634-1639.
10. Herr HW (2007) Age and outcome of superficial bladder cancer treated with bacille Calmette- Guérin therapy. *Urology* 70: 65-68.
11. Heiner JG, Terris MK. Effect of advanced age on the development of complications from intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Urol Oncol* 2008; 26: 137-40.
12. Chamie K et al. (2008) Cystectomy in the elderly: does the survival benefit in younger patients translate to the octogenarians? *BJU Int* 102: 284- 90.
13. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol.* 2009 Sep; 56: 443-54. Epub 2009 May 18.
14. Takenaka A, Soga H, Terakawa T, Kumano M, Furukawa J, Muramaki M, Kurahashi T, Miyake H, Tanaka K, Yamanaka N, Fujisawa M. Assessment of voiding function of orthotopic neobladders in elderly patients with long-term survival. *BJU Int.* 2009; 103: 927-30.

COMUNICAZIONE

Caso di schistosomiasi cronica a quattro anni dalla infestazione

M. Pedalino, E. Vercesi, C. Manini, D. Piras, OG. Di Primio, R. Vella, G. Marino

S.C. Urologia - S.C. Anatomia Patologica ASL T0 5 Chieri (Torino) - Italy

A case of chronic schistosomiasis four years after infestation

Authors present a case of bilharziosis incidentally diagnosed in a patient undergoing TURB for suspected bladder cancer. The patient, who in 2005 had gone to Malaysia, had been suffering from recurrent hemorrhagic cystitis since 2007, which were treated with antibiotic therapy. In November 2009 he presented to our observation for persistent hematuria, underwent ultrasound examination, fibroscopy and TURB diagnostics for suspicious lesions. The histopathology diagnosis found granulomatous lesions with typical parasites eggs due to schistosomiasis eggs. As a consequence of that, the patient underwent medical therapy. The pathologist's role becomes nullifying not only for the diagnosis of parasitic infections but also for the exclusion or evidence of urothelial squamous neoplasia. The low incidence of this rare parasitic disease in European tourists and the presence of immigrants in our country require to spread the knowledge of these parasites and the most simple tests for early detection.

KEY WORDS: *Schistosomiasis, Bladder cancer, Hematuria*

PAROLE CHIAVE: *Schistosomiasi, Neoplasia vescicale, Ematuria*

INTRODUZIONE

La schistosomiasi detta anche Bihilarziosi o Distomiasi sanguigna, è una parassitosi causata da Platelminti del genere schistosoma infestanti l'uomo. Benché conosciuta fin dall'antichità, tant'è che ritroviamo descrizioni dei sintomi principali (ematuria con disuria terminale) nei papiri egizi della XII dinastia (1900 A.C), dobbiamo attendere la fine del 1800 per una descrizione sistematizzata dell'infezione. Al 1798 si registrò un'infezione urinaria cronica nelle truppe di Napoleone stanziate nel bacino del Nilo. Nel 1851 presso l'Ospedale Kas el Aini del Cairo, vennero identificati durante un reperto autoptico, dei trematodi nei vasi mesenterici di alcuni contadini deceduti; nel 1852 Bihilarz e Griesinger, identificarono dei trematodi nei plessi vascolari della vescica e degli ureteri; nel 1958 Wendkant coniò il termine schistosoma (dal greco "corpo diviso"); nel 1859 Cobbold

coniò il nome di Bihilarzia. Nel 1923, Ruffel inaugurò la moderna parassitologia riscontrando uova calcifiche di *S. Haematobium* nel tratto urinario di due mummie egizie; nel 1923 Chestermann (1, 3). Identificò nelle feci di pazienti affetti da dissenteria le uova dello *S. Mansoni*; infine nel 1934 Fischer identificò il *Bulinus Africanus* quale ospite intermedio dello *S. Intercalatum*. Nell'ambito del genere Schistosoma, sono in grado di infestare l'uomo tre specie principali: *S. Mansoni*; *S. Haematobium*; *S. Japonicum*, oltre a numerose specie minori. Sia il *Mansoni* che il *Japonicum* si localizzano a carico delle vene dell'intestino dando manifestazioni prevalentemente epatiche. Le forme adulte di *S. Haematobium* si localizzano nelle venule del tratto urinario, dando una patologia prevalentemente a carico degli ureteri e della vescica. L'infestazione con questa specie si verificano soprattutto in Africa e nel Medio Oriente (4, 5).

In tutto il mondo sono potenzialmente infestati circa 200 milioni di individui, essendo frequente l'interessamento di intere comunità, le manifestazioni cliniche per contro sono scarse o del tutto assenti nella popolazione indigena, assumendo rilevanza solo in pochi casi soprattutto nei turisti. Nella popolazione residente in area endemica, la prima manifestazione dell'infestazione passa generalmente inosservata; diversamente nei visitatori si manifesta comunemente una malattia febbrile acuta (febbre di Katajama o schistosomiasi acuta, espressione della risposta immunitaria agli schistosomi in fase di sviluppo) con eosinofilia ed levata reattività agli antigeni dello schistosoma. Le uova di schistosoma inducono sia una reazione granulomatosa che la proliferazione fibroblastica con successiva fibrosi con quadri clinici di presentazione relativi alla sede (fibrosi portale o di Symmers, cuore polmonare, glomerulo nefrite, fibrosi degli ureteri e della vescica). La malattia nell'ospite si sviluppa parallelamente allo sviluppo del parassita, la penetrazione delle cercarie attraverso la cute integra determina un'intensa reazione immunitaria nota come "prurito del nuotatore", che molto raramente spinge il soggetto a rivolgersi alle cure mediche. Le infestazioni da *S. Haematobium* sono diffuse in vaste regioni dell'Africa e del Medio Oriente ed è per lo più circoscritta all'uomo con un periodo di latenza di 2-3 mesi, durante i quali si osservano spesso disuria ed ematuria che possono persistere per tutta la durata di attività del parassita. Inizialmente le uova provocano un'intensa reazione infiammatoria o granulomatosa che può causare ostruzione anatomica o funzionale con idrouretere, idronefrosi e la formazione di masse vescicali o ureteriche. L'esame cistoscopico può evidenziare in vescica la presenza di estese formazioni friabili, ulcerazioni, petecchie e granulomi (reversibili con l'opportuna terapia farmacologica). Facilmente s'identificano le uova dello *S. Haematobium* nelle urine dei soggetti infestati. Man mano che l'infezione progredisce cronicizzandosi la componente infiammatoria si attenua, mentre aumenta la fibrosi. La maggior parte delle lesioni più tardive consiste in ammassi di uova morte e calcifiche nel contesto di tessuto fibroso che possono essere rappresentate nelle radiografie da caratteristiche immagini denominate "chiazze sabbiose". La schistosomiasi urinaria attiva macroscopicamente si caratterizza in vescica con la presenza di formazioni polipoidi, sessili (raramente peduncolate), ricoperte da mucosa iperemica, parzialmente erosa. Microscopicamente, le formazioni polipoidi sono costituite da granulomi composti sparsi o raggruppati, separati da tessuto di granulazione

edematoso, infiltrato da eosinofili, linfociti e plasmacellule. Le coppie di vermi adulti risiedono nelle venule, mentre i granulomi composti possono essere di grandi dimensioni (simili ad ascessi) ripieni di eosinofili e di uova vive. Nella mucosa che separa le chiazze sono evidenti granulomi periovulari e lesioni più piccole. I polipi possono ostruire gli ureteri e il collo vescicale. Nell'infestazione da *S. Haematobium* generalmente non si osserva né fibrosi portale né glomerulonefrite, tuttavia il passaggio di uova nei polmoni può causare ipertensione polmonare; inoltre è rara è una disseminazione a carico del sistema nervoso centrale (più frequentemente a carico del midollo spinale), come pure rara è la poliposi intestinale; diversamente il carcinoma a cellule squamose è un'importante causa di morbosità e di mortalità. Lo stadio attivo della malattia, valutato in base al numero di uova eliminate con le urine, è epidemiologicamente importante ai fini sia della trasmissione della malattia che della sua eradicazione, poiché la terapia farmacologica presenta la massima efficacia potendo far recedere le chiazze polipoidi in solo 35 giorni. La forma inattiva di malattia si insatura dopo anni che i vermi adulti sono morti, ed è caratterizzata dall'assenza di uova vitali nei tessuti e nelle urine e dalla presenza di chiazze sabbiose, le lesioni mucose appaiono relativamente piatte macroscopicamente, mentre a livello microscopico si presentano miriadi di uova calcifiche immerse in una matrice di tessuto fibroso irregolare e denso. La terapia ha lo scopo di ridurre la quantità di vermi adulti, anche se non può ottenere la completa eradicazione del parassita. La terapia dovrebbe iniziare il più rapidamente possibile perché la sensibilità alla terapia diminuisce grandemente nelle forme più avanzate; entrambi i farmaci attualmente utilizzati, il metronidazolo e il paziquantel, sono estremamente efficaci. Il metronidazolo è un composto organo fosforico che costituisce il farmaco di prima scelta all'infezione da *S. Haematobium* nelle zone di endemia. Somministrato per bocca in compresse da 100 mg viene lentamente metabolizzato a formare il diclorvos; il suo effetto consiste nel bloccare la colinesterasi del verme paralizzandolo. Solo di rado sono stati riportati effetti collaterali come nausea, vomito e broncospasmo, il dosaggio raccomandato è di 7,5-10 mg/kg, somministrati in tre dosi per os con un intervallo di 14 giorni. Le percentuali di guarigione vanno dal 70 all'80%. Il paziquantel (un composto piperazino isochinolinico) interferisce col meccanismo di trasporto del ferro del tegumento dello schistosoma, causando una contrazione improvvisa della muscolatura del parassita. Gli effetti collaterali registrati negli studi e nella pra-

tica sono limitati a dolore epigastrico, dolenzia addominale, nausea, vomito e cefalea. La dose raccomandata è singola di 40 mg/kg. Controindicazione assoluta è rappresentata dalla gravidanza. Il follow-up va eseguito ogni 3 mesi per il primo anno al fine di valutare la guarigione, o la riduzione dell'escrezione di uova, con la necessità di un nuovo ciclo terapeutico (6-9). La chirurgia ha un ruolo limitandosi attualmente alla gestione delle complicanze che non rispondono alla terapia medica con un adeguato follow-up.

CASO CLINICO

Un paziente di 34 anni, non fumatore, non esposto a rischio professionale per neoplasie vescicali giunge alla nostra osservazione riferendo da due anni improvviso esordio di episodi recidivanti di macroematuria terminale con pollachiuria ingravescente, saltuaria emospermia e assenza di beneficio dalle terapie domiciliari con antinfiammatori e antibiotici; dall'anamnesi si evidenzia pregresso intervento ai legamenti della spalla, e abitudine a diversi viaggi in Africa subtropicale od Oriente per motivi personali e professionali. Alla diagnostica in possesso le ecografie pregresse risultano negative così come le citologie urinarie, alla cistoscopia viene evidenziata nel lume vescicale la presenza di aree mammellonate iperemiche, ulcerate simil neoplastiche, motivo per cui viene deciso di procedere a TURB bioptica. Durante la resezione profonda sino al detrusore si sono rilevate formazioni pseudo cistiche sospette per tale

parassitosi inviate al patologo. Il quadro anatomico patologico descriveva alla microscopia formazioni polipoidi costituite da granulomi composti in gruppo e separati da tessuto di granulazione edematoso, infiltrato da eosinofili, linfociti e plasmacellule annesse alle uova tipiche dello *S. Haematobium* (Fig. 1 -2) . Il paziente ha avuto un decorso regolare ed è stato dimesso con indicazione a terapia specifica con paziquantel alla dose di 40 mg prokilo. A distanza di un anno da tale procedura il paziente è libero da malattia.

DISCUSSIONE

La diffusione del turismo su vasta scala ha consentito di conoscere e visitare località fino a pochi decenni orsono praticamente inaccessibili a noi occidentali, tutto ciò ha aumentato la probabilità di contrarre e di importare in Europa nuove malattie erroneamente ritenute debellate solo perché non è presente un ospite intermedio. Allo stesso modo i flussi migratori non regolamentati e non controllati espongono oggi la popolazione alla contaminazione da possibili infestazioni parassitarie. In tal senso occorre una maggior attenzione da parte di tutti gli operatori sanitari i quali non possono sottovalutare tale rischio clinico indagabile con l'anamnesi e in molti casi diagnosticabile con un semplice esame urine a fresco. In particolare sembrerebbe che il maggior rischio di infestazione sia da attribuire ai turisti non preparati e non seguiti da tour operator internazionali . In

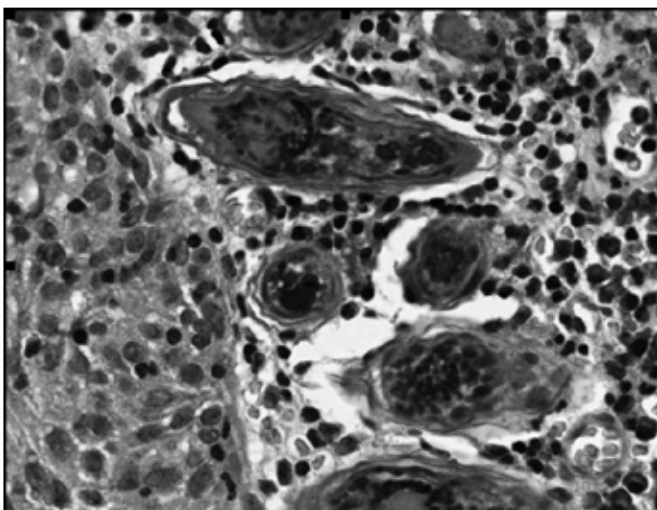


Fig. 1 - Uova di schistosoma *Haematobium* con infiltrato di granulociti eosinofili, linfociti e plasmacellule.

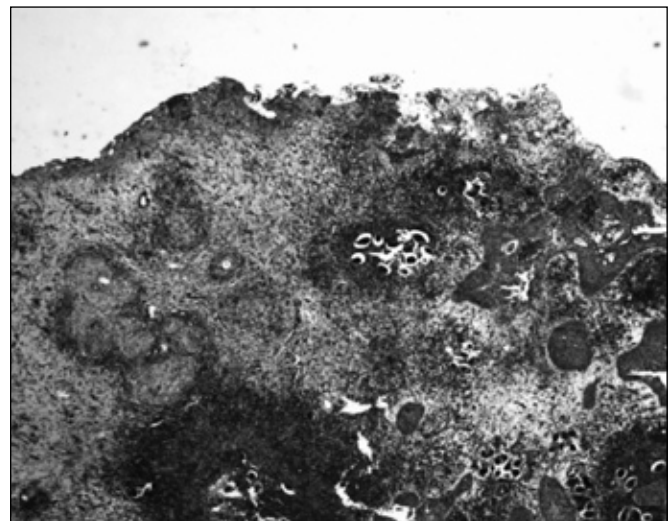


Fig. 2 - Uova di schistosoma *Haematobium* con infiltrato di granulociti eosinofili, linfociti e plasmacellule a minor ingrandimento.

tal senso sarebbe doveroso rendere obbligatorio a tutti i medici, inclusi i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, un corso di formazione sulle malattie infettive e tropicali per l'aggiornamento dell'epidemiologia, dei percorsi diagnostici e terapeutici e soprattutto per trasmettere al cittadino la preventiva informazione in caso di viaggi all'estero. Il ruolo del patologo diviene dirimente non solo per la diagnosi della parassitosi effettuabile in molti casi con l'esame delle urine a fresco, ma soprattutto per la caratterizzazione delle lesioni acute e delle forme croniche nelle quali è necessario escludere o rilevare una neoplasia uroteliale squamosa (10, 11).

CONCLUSIONE

L'anamnesi diviene dirimente e altamente significativa quanto il quadro clinico di presentazione ematurico o di cistite a carattere emorragico soprattutto se associata ad una eosinofilia. L'esame urine a fresco non centrifugato e la biopsia vescicale sono i passi successivi per la diagnosi corretta. Indubbiamente il patologo rimane il protagonista di una diagnosi che deve essere esclusa, o quanto meno investigata clinicamente. A tal proposito la non più rara diagnosi di tale parassitosi nei turisti europei in particolare di coloro che non sono seguiti dai tour operator e la presenza di immigrati nel nostro paese, induce a diffondere a livello territoriale approfondite conoscenze di tale parassitosi e i più semplici esami per una diagnosi tempestiva.

RIASSUNTO

Gli Autori presentano un caso di bilharziosi diagnosticata incidentalmente in un paziente sottoposto a TURB per sospetta neoplasia vescicale. Il paziente, che si era recato nel 2005 in Malesia, dal 2007 era affetto da cistiti a carattere emorragico recidivanti curate con terapia antibiotica. Il paziente presentatosi nel novembre 2009 alla nostra osservazione per la persistenza di ematuria, veniva sottoposto ad esame ecografico, a uretrocistofibroscopia che rilevava delle sospette lesioni endoluminali e a TURB diagnostica. La diagnosi istopatologica rilevava la presenza di lesioni granulomatosi tipiche con uova di parassiti riconducibili a uova di schistosomiasi, e per tale diagnosi il paziente è stato sottoposto a terapia medica. Il ruolo del patologo diviene dirimente non solo per la diagnosi della parassitosi, ma soprattutto per l'esclusione o la dimostrazione di una neoplasia uroteliale squamosa. La non più

rara diagnosi di tale parassitosi nei turisti europei e la presenza di immigrati nel nostro paese induce a diffondere a livello territoriale le conoscenze di tali parassitosi e i più semplici esami per una diagnosi tempestiva.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article. The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Indirizzo degli Autori:
Gaetano Marino, M.D.
Via Alessandria 2 B
10099 San Mauro Torinese (Torino)
tanomarino@libero.it

BIBLIOGRAFIA

1. Ziskind B. Urinary schistosomiasis in ancient Egypt. *Nephrol Ther.* 2009 Dec; 5 (7):658-61. Epub 2009 Jull.
2. Cox FE. (2002). History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev.* 15: 595-612.
3. Manuel Augusto Pirajà da Silva (1912). Cercarie brésilienne (*Cercaria blanchardi*) à queue bifurquée.. *Arch Parasitol* 15: 398-400.
4. Ross AGP, Sleight AC, Li Y, et al. (2001). Schistosomiasis in the People's Republic of China: Prospects and Challenges for the 21st Century.. *Clin Microbiol Rev* 14: 270-95.
5. Salvana EM, King CH. (marzo 2008). Schistosomiasis in travelers and immigrants.. *Curr Infect Dis Rep.* 10: 42-49.
6. Keiser J, N'Guessan NA, Adoubryn KD, Silué KD, Vounatsou P, Hatz C, Utzinger J, N'Goran EK. Efficacy and safety of mefloquine, artesunate, mefloquine-artesunate, and praziquantel against *Schistosoma haematobium*: randomized, exploratory open-label trial. *Clin Infect Dis.* 2010 May 1;50(9):1205-13.
7. Sayed AA, Simeonov A, Thomas CJ, Inglese J, Austin CP, Williams DL. Identification of oxadiazoles as new drug leads for the control of schistosomiasis. *Nat Med.* 2008 14: 407-412.
8. Garba A, Barkiré N, Djibo A, Lamine MS, Sofu B, Gouvras AN, Bosqué-Oliva E, Webster JP, Stothard JR, Utzinger J, Fenwick A Schistosomiasis in infants and preschool-aged children: Infection in a single *Schistosoma haematobium* and a mixed *S. haematobium-S. mansoni* foci of Niger. *Acta Trop.* 2010 Sep;115(3):212-9.
9. Casella ML, Fanni VS, Verndl DO, Basso MC, Mello LF, Gliana S. Schistosomiasis mansoni of the bladder simulating bladder cancer: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009 Sep-Oct;42(5):581-2.
10. Morales Senosiáin D, Molina J, Martínez Oríz A, Martínez Artola V, Beristáin X. Intermittent hematuria. Vesical schistosomiasis. Concerning one case. *An Sist Sanit Navar.* 2009 May-Aug;32(2):265-8.
11. Tsuboi T, Matsumoto K, Irie A, Hirayama T, Tsumura H, Hirai S, Satoh T, Iwamura M, Baba S, Takayama Y A case report: Bilharzial schistosomiasis in the urinary bladder presented with gross hematuria Hinyokika Kyo. 2006 Apr;52(4):281-3

COMUNICAZIONE

Tre casi di carcinoma renale con differenziazione sarcomatoide

O.G. Di Primio, C. Manini, R. Vella, M. Pedalino, D. Piras, E. Vercesi, G. Marino

S.C. Urologia, S.C. Anatomia Patologica - ASL TO 5 Chieri - Italy

Three cases of renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation

Renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation has an incidence of 4-6%. It occurs more frequently with clinical advanced presentation in relation to the greater biological aggressiveness. This variant was also found both in transplanted kidneys and in patients with von Hippel-Lindau syndrome. The authors present three cases of cancer all clinically evolving to rapidly progressive conditions. The pathologic staging was, respectively: Case 1 pT4 N0 M0 G4 case, Case 2 P G4 T3a N2 M0, Case 3 pT3a N0 M1 G4. The clinical responses related to protocols with VEGF drugs that seem to have better clinical response compared to immunotherapy are still being studied. From the pathologic point of view it is necessary, for all renal cell cancers, to search and identify the sarcomatoid components that, although poorly represented, give a negative prognosis.

KEY WORDS: *Cancer renal cell, Sarcomatoid renal cell, Sarcoma renal*

PAROLE CHIAVE: *Carcinoma renale, Carcinoma renale sarcomatoide, Sarcoma renale*

INTRODUZIONE

Il carcinoma renale a differenziazione sarcomatoide venne descritto per la prima volta da Farrow nel 1968 (1), primo riferimento in un articolo pubblicato da Figueredo nel 1978 (2). Tale neoplasia è riscontrabile in meno del 5% dei casi valutati all'esame clinico nelle neoformazioni solide renali dell'adulto. Tale variante è stata altresì riscontrata sia in reni trapiantati (3), che in pazienti con sindrome di von Hippel Lindau (4). Macroscopicamente si presenta di colore grigio-bianco, infiltrante e spesso contiguo ad una massa di carcinoma classico. Istologicamente si presenta con le caratteristiche cellule fusate e presenza di notevole quantità di atipie nucleari (Fig. 1 e 2). Si tratta di una forma assai più frequente del sarcoma renale vero e proprio ed è altamente maligno. Generalmente si arriva alla diagnosi in stadi avanzati della malattia, ma comunque anche i casi diagnosticati in stadio iniziale hanno un comportamento molto aggressivo con prognosi infausta. Clinicamente la

prognosi è condizionata dalla rapida evoluzione clinica. La terapia è essenzialmente chirurgica e sono in corso protocolli terapeutici con VEGF targeted therapy.

CASI CLINICI

Primo caso

Un paziente di 66 anni, di sesso maschile, sempre in buona salute, sottoposto a visita urologica a causa della comparsa di un episodio di macroematuria con numerosi coaguli sino alla ritenzione acuta d'urina. L'ecografia ad domino-pelvica evidenziava una massa renale destra con esami ematologici indicativi per Sindrome di Stauffer (caratterizzati da ipercalcemia, anemia, aumento del PTT e degli indici di colestasi). La TAC addominale conferma-

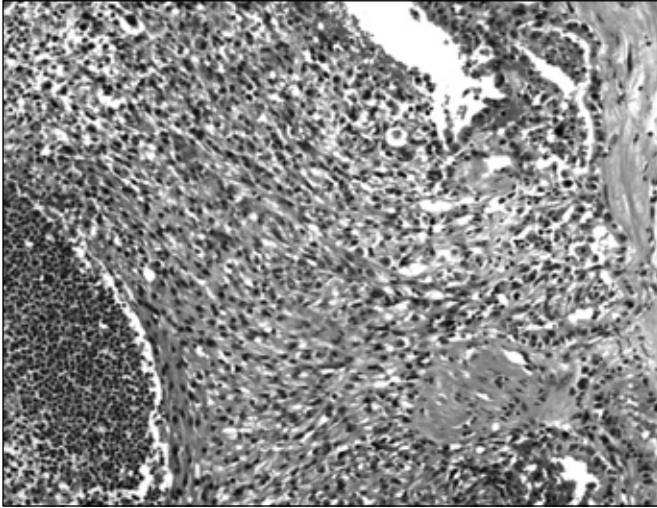


Fig. 1 - Carcinoma renale sarcomatoide con estesa infiltrazione di cellule atipiche e fusate.

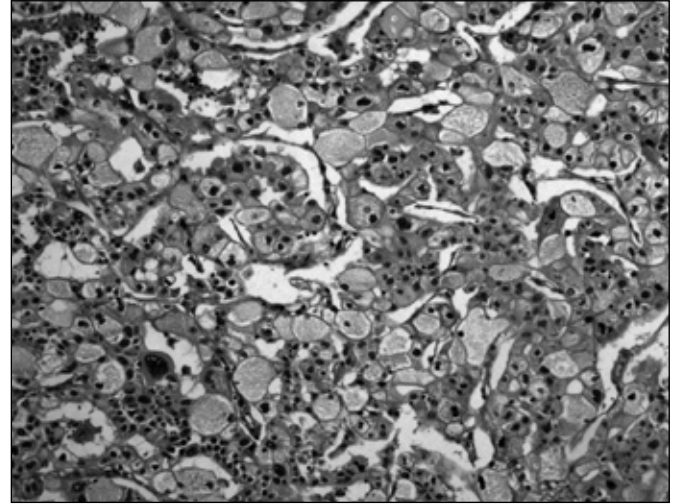


Fig. 2 - Carcinoma renale sarcomatoide con elevato grado di atipie nucleari G4.

va la presenza di neoplasia polare superiore renale destra, intracapsulare con verosimile estensione alla ghiandola surrenalica destra, non linfadenopatie. Il paziente è stato sottoposto a nefrectomia radicale destra e linfadenectomia loco regionale. Esame Istologico: carcinoma a cellule chiare (grado nucleare 4 sec. Fuhrman) con aspetti sarcomatoidi; pT3a (invasione del tessuto adiposo perirenale, surrene e strutture vascolari ilari e degli spazi vascololinfatici). Dimesso in 7° giornata il paziente è deceduto 6 mesi dopo l'intervento.

Secondo caso

Paziente di 79 anni, maschio, sempre in buona salute, presentatosi in pronto soccorso per ictus cerebrali; durante la degenza, a causa di occlusione intestinale e perforazione diverticolare, veniva sottoposto d'urgenza a resezione intestinale e colostomia; i controlli TAC ad domino-pelvici effettuati contestualmente evidenziavano una massa renale destra delle dimensioni di circa 13 cm di diametro. Il paziente veniva pertanto sottoposto a nefrectomia radicale dx e linfadenectomia loco regionale. Esame istologico: carcinoma renale con estesa differenziazione sarcomatoide, con immunofenotipo compatibile con carcinoma a cellule cromofobe, pT4No (la lesione si estendeva al tessuto adiposo perirenale e della pelvi renale). Dimesso dopo 9 giorni il paziente è deceduto dopo 11 mesi.

Terzo caso

Paziente di 59 anni, sesso femminile, sempre in buona salute, presentatasi al pronto soccorso con stranguria e macroematuria con modesta dolenzia al fianco sinistro. La TAC addominale evidenziava la presenza di massa renale sinistra. Sottoposta a nefrectomia radicale sx e linfadenectomia loco regionale. Esame istologico pT3a NoM1 G4. La paziente dimessa in 6 giornata è deceduta a 5 mesi dall'intervento.

DISCUSSIONE

I tre casi descritti pongono in risalto un comportamento clinico assai più aggressivo rispetto al classico carcinoma renale con una prognosi infausta e sopravvivenza media di poco più di 6 mesi (5, 6). Il carcinoma renale con componente sarcomatoide è il risultato finale di un processo di dedifferenziazione che può verificarsi in una qualsiasi delle diverse varianti del carcinoma a cellule renali (7, 8). È prevalente tra i maschi, età media circa 60 anni, non dimostra alcuna preferenza per un lato e la massa renale è generalmente sintomatica al momento della diagnosi (ematuria, dolore al fianco e massa spesso palpabile) (9, 10, 14, 17). Radiologicamente non vi è alcun segno che lo possa differenziare da altri carcinomi a cellule renali (18).

La maggior parte dei casi si presenta alla diagnosi in uno stadio avanzato della malattia con dimensioni della massa renale mediamente di circa 10+-2 cm con invasione della capsula renale o con metastasi a distanza (11) (17). Il trattamento chirurgico radicale di questi tumori prevede anche terapie adiuvanti. Il ruolo della radioterapia è assai limitato (17) e Culine (12) ha pubblicato uno studio di 14 pazienti in cui evidenzia un aumento della sopravvivenza nei casi sottoposti a chemioterapia, superata tuttavia dai pazienti sottoposti a terapia con interferone. Cangiano (7) e Sella (6) nei loro casi hanno osservato un aumento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad Alfa interferone rispetto a quelli sottoposti a terapia con Il2. Diverse variabili sono state prese in considerazione relativamente all'impatto che potrebbero avere sulla sopravvivenza: stadio del tumore, età, sesso, percentuale di componente sarcomatoide, percentuale di necrosi, tipo di terapia adiuvante, p53, ploidia nucleare, invasione micro vascolare (19, 20). In realtà, oltre l'intervento chirurgico l'immunoterapia con interferone ha solo modestamente aumentato la sopravvivenza (4, 5). Attualmente sono in fase di studio alcuni protocolli con VEGF targeted therapy, che sembrano avere migliori risultati rispetto all'immunoterapia (19, 21). La revisione della letteratura ha evidenziato come sia vivo il dibattito sull'uso di protocolli terapeutici oltre la chirurgia radicale e sui fattori che potrebbero condizionare la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma renale con componente sarcomatoide. Tuttavia è da notare come gli studi pubblicati siano stati effettuati su casistiche ridotte, fattore che colpisce la validazione statistica dei casi.

CONCLUSIONI

Il carcinoma renale con aspetti sarcomatoidi è una neoplasia rara, che predilige il sesso maschile e la quinta, sesta decade di vita; è una neoplasia ad alto potenziale maligno con prognosi infausta e scarsa sopravvivenza. Non sono ancora certi, visti il numero ridotto delle casistiche, quali possano essere i fattori che influiscono sulla prognosi. La

terapia è essenzialmente chirurgica radicale, anche se non ha un'efficacia paragonabile al classico carcinoma renale. Nuovi protocolli con VEGF targeted therapy sono in corso con la speranza di migliorare la prognosi e aumentare la sopravvivenza dei pazienti affetti da questa neoplasia.

RIASSUNTO

Il carcinoma renale con differenziazione sarcomatoide ha un'incidenza che varia dal 4 al 6%. Si presenta con maggior frequenza con quadri clinici avanzati in virtù della maggior aggressività biologica. Tale variante è stata altresì riscontrata sia in reni trapiantati, che in pazienti con sindrome di von Hippel Lindau. Gli autori presentano tre casi di tale neoplasia tutti clinicamente ad evoluzione rapidamente progressiva. La stadiazione patologica era rispettivamente: 1° caso G4 pT4 N0 M0, 2° caso P G4 T3a N2 M0, 3° caso G4 pT3a N0 M1. Sono ancora in fase di studio le risposte cliniche relative ai protocolli con i farmaci VEGF che sembrano avere risposte migliori dei trattamenti immunitari. Dal punto di vista anatomico patologico è necessario in tutte le neoplasie renali ricercare e saper riconoscere le componenti sarcomatoidi che, anche se poco rappresentate, conferiscono allo stesso quadro clinico una prognosi negativa.

Disclaimers

*The authors have non proprietary interest in regards to this article.
The study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.*

Indirizzo degli Autori:
Gaetano Marino, M.D.
Via Alessandria 2 B
10099 San Mauro Torinese (Torino)
tanomarin@libero.it

BIBLIOGRAFIA

1. Farrow GM, Harrison EG, Utz DC, Remine WH. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults, part III. *Cancer* 1968; 22: 556-563.
2. Figueredeo Godoy L, Nogueira March JL, Sabell Salgues F, Mata Varella J, Elosegui Martines F, Campo Blanco MC. Carcinoma renal sarcomatoide. *Arch Esp Urol* 1978; 31: 397- 406.
3. Minagawa T, Nishizawa S, Kamigaito M, Nakayama T, Okaneya T. Sarcomatoid renal cell carcinoma with von Hippel-Lindau disease: a case report. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2007 Jul; 98: 723-6.
4. Llamas F, Gallego E, Salinas A, Virseda J, Pérez J, Ortega A, Nam SH, Gómez C. Sarcomatoid renal cell carcinoma in a renal transplant recipient. *Transplant Proc.* 2009; 41: 4422-4.
5. De Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 275-284.
6. Sella A, Logothetis CJ, Ro JY, Swanson DA, Samuels ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A treatable entity. *Cancer* 1987; 60: 1313-1318.
7. Cangiano T, Liao J, Naithot J, Dorey F, Figlin R, Beldegrun A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis and response to combined surgical resection and immunotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 523-528.
6. Ro JY, Ayala AG, Sella A, Samuels ML, Swanson DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer* 1987; 59: 516-526.
7. De Lahunt B. Sarcomatoid renal carcinoma: the final common dedifferentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology* 1999; 31: 185-190.
8. Cohen RJ, Mc Neal JE, Susman M et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma of papillary origin. A case report and cytogenetic evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1830-1832.
9. Villanueva Pena A, Gutierrez Banos JL, Martin Garcia B et al. Formas atípicas del carcinoma renal. *Actas Urol Esp* 1996; 20: 37-42.
10. Gutierrez Banos JL, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez et al. Carcinoma renal sarcomatoide. A propósito de 9 casos. *Arch Esp Urol* 1993; 46: 199-202.
11. Tomera KM, Farrow GM, Lieber M. Sarcomatoid renal carcinoma. *J Urol* 1983; 130: 657-659.
12. Culine S, Bekkradda M, Terrier – Lacombe MJ, Droz JP. Treatment of sarcomatoid renal cell carcinoma: is there a role for chemotherapy? *Eur Urol* 1995; 27: 138-141.
13. De Long W, Grignon DJ, Eberwein P, Shum DT, Wyatt JK. Sarcomatoid renal cell carcinoma. An immunohistochemical study of 18 Cases. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 636-640.
17. Shirkoda A, Lewis E. Renal sarcoma and sarcomatoid renal cell carcinoma: CT and angiographic features. *Radiology* 1987; 162: 353-357.
18. Dall'Oglio MF, Lieberknecht M, Gouveia V, Sant'Anna AC, Leite KR, Srougi M. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: prognostic implications. *Int Braz J Urol* 2005; 31: 10-6.

Asportazione laparoscopica di voluminosa neoplasia della vescicola seminale destra

Paolo Parma, Bruno Dall'Oglio, Alessandro Samuelli, Candido Bondavalli, Alberto Bellomi¹

Divisione di Urologia, Ospedale Carlo Poma Mantova – Italy

¹Divisione di Anatomia Patologica, Ospedale Carlo Poma Mantova – Italy

Laparoscopic removal of voluminous right seminal vesicle neoplasm

INTRODUCTION. *We present the case of a male adnexal tumor of probable Wolffian origin occurred to the right seminal vesicle of a 47-year-old man.*

MATERIALS AND METHODS. *The patient presented with a 2-month history of hematospermia. The diagnosis was achieved by transrectal ultrasound, CT of the abdomen and pelvis, and biopsy of both prostate and seminal vesicle. The patient was counseled for laparoscopic excision of the right seminal vesicle.*

RESULTS. *The right seminal vesicle, along with the tumor and the right vas deferens, were excised and clear margins were ensured by frozen section. Total operative time was 180 with 200 mL blood loss. The patient's recovery was uncomplicated and he was discharged on the fourth post-operative day. The histologic examination demonstrated a male adnexal tumor of probable Wolffian origin, which is a rare low-grade malignant neoplasm that has been previously described in the broad ligament, ovaries and retroperitoneum of females. The patient is free of relapse at a 20-month follow-up.*

CONCLUSIONS. *This is the second report of this entity in a male. The laparoscopic approach for the excision of seminal vesicle neoplasms is a good treatment for its obvious benefits of minimal blood loss, short hospital stay and quick return to normal activity. The magnifications of the anatomical details of the pelvic floor help the surgeon in the dissection of the seminal vesicle from the other structures.*

KEY WORDS: *Adnexal tumor, Male, Seminal vesicle, Laparoscopy*

PAROLE CHIAVE: *Tumore annessiale, Maschio, Vescicola seminale, Laparoscopia*

INTRODUZIONE

Presentiamo il caso di una voluminosa neoplasia della vescicola seminale destra di 5 x 8 cm asportata laparoscopicamente. Si tratta di una neoplasia rara di cui sono riportati in letteratura pochi casi.

MATERIALI E METODI

Un maschio di 47 anni viene alla nostra osservazione per emospermia presente da 2 mesi. L'ecografia sovrapubica e la successiva TC addome (Fig. 1) hanno evidenziato una neoformazione di 5 x 6 cm a carico della vescicola semina-



Fig. 1 - Tc Addome pelvi pre operatoria.

le dx che biopsiata è risultata essere un tumore ad incerto comportamento di probabile origine da strutture wolffiane. Si opta per l'asportazione laparoscopica della massa (1). Dopo introduzione di un trocar da 10 mm transperitoneale attraverso un'incisione peri-ombelicale di 2 cm si introducono altri 4 trocar da 5 mm a livello dello scavo pelvico ad U rovesciata.

Dopo aver mobilizzato il sigma si espone il Douglas. Isolamento del deferente di destra a livello dell'anello inguinale. Seguendo il deferente che sarà chiuso con clips e sezionato, si raggiunge la massa a livello della vescicola seminale. Si isola l'uretere pelvico di destra fino al tratto

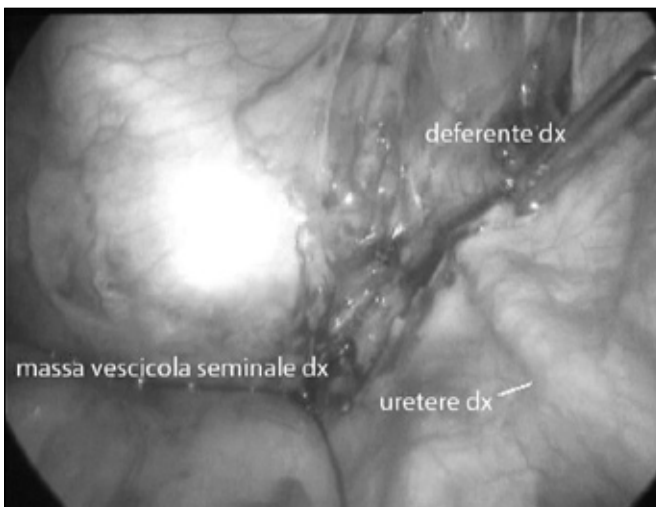


Fig. 2 - Immagine intra operatoria: la massa vescicolare viene isolata dall'uretere terminale dx e dal deferente di dx.

pre vescicale per separarlo dalla massa (Fig 2). Si procede all'isolamento della massa della vescicola seminale dx con bisturi ad ultrasuoni. Particolarmente difficile risulta il clivaggio tra la massa e la base prostatica dx. Il piano di clivaggio tra la massa vescicolare ed il retto risulta agevole grazie alla magnificazione dell'immagine laparoscopica, pur lavorando in uno spazio molto profondo e ristretto. Si asporta in blocco il deferente, la vescicola seminale e l'ampolla deferenziale di dx. Si controlla l'integrità della vescica e del retto. Si esegue una linfadenectomia iliaca otturatoria a destra. L'intervento termina col posizionamento di un drenaggio laminare in scavo pelvico.

RISULTATI

Il tempo operatorio è stato pari a 180 minuti. Le perdite ematiche sono state pari a 200 ml. Non si sono avute complicanze intra e postoperatorie. Il paziente è stato dimesso in quarta giornata post operatoria. I margini chirurgici sono risultati negativi, le dimensioni della massa sono risultate pari a 8 x 5 x 5 cm (Fig. 3). L'esame istologico definitivo ha confermato la diagnosi preventivamente posta alla biopsia di tumore di probabile origine dalle strutture Wolffiane. A distanza di 20 mesi il paziente risulta libero da recidiva di malattia, non riferisce disturbi minzionali, né deficit erettile né ricomparsa di emospermia.

DISCUSSIONE

Le neoplasie delle vescicole seminali sono tumori rari. Il caso riportato trattasi di un tumore a probabile origine dalle strutture Wolffiane. È un raro tumore epiteliale solitamente riscontrato nelle donne a livello del legamento largo, utero e retro peritoneo (2). Nel maschio i tumori annessiali di probabile origine dalle strutture Wolffiane sono ancora più rari rispetto alla femmina, originano dalle strutture che derivano dai dotti di Wolff: epididimo, vasi deferenti, dotti eiaculatori e vescicole seminali.

A tutt'oggi sono riportati solo 4 casi in letteratura di tumori annessiali di probabile origine dalle strutture Wolffiane nel maschio (3-6) di cui solo uno a partenza dalla vescicola seminale (3). Negli altri tre casi si tratta di neoformazioni a livello del perineo (1, 4, 6).

La diagnosi differenziale dei tumori di probabile origine dalle strutture Wolffiane a partenza dalle vescicole seminali



Fig. 3 - Massa vescicolare dx al termine della procedura.

include il carcinoma cistico adenoide, l'adenocarcinoma della rete testis, l'adenocarcinoma delle vescicole seminali, il tumore a cellule del Sertoli-Leydig, i tumori sierosi, i tumori adenomatoridi e l'adenocarcinoma prostatico che coinvolge la vescicola seminale.

In letteratura è stato descritto un solo caso di questo tumore a partenza dalle vescicole seminali (3) in un maschio che è stato trattato con asportazione laparoscopica. È importante riconoscere questo istotipo per differenziarlo da lesioni più aggressive del tratto urogenitale maschile. L'andamento del tumore a probabile origine da strutture Wolffiane ha infatti un andamento indolente con recidive locali che possono presentarsi anche a distanza di anni dall'evento iniziale. Recentemente è stato però riportato un caso di disseminazione metastatica di un tumore di origine dalle strutture Wolffiane ma che non originava dalla vescicola seminale (6).

Nel caso da noi riportato il trattamento laparoscopico ha permesso l'asportazione in blocco della massa con una sicurezza dal punto di vista oncologico ed una ridotta morbilità per il paziente. Va inoltre ricordato che la magnificazione dei dettagli anatomici in uno spazio angusto e profondo come può essere quello a livello dello spazio inter prostatico rettale permette all'approccio laparoscopico di essere molto efficace rispetto alla chirurgia a cielo aperto. I passaggi più difficoltosi dell'intervento sono stati l'isolamento della neof ormazione vescicolare dal tratto terminale dell'uretere dx e il riconoscimento del piano tra la massa e la base prostatica di destra. Le dimensioni notevoli della massa possono complicarne la mobilizzazione durante le varie fasi dell'intervento. Va assolutamente evitata la rottura della massa che determinerebbe la disseminazione di materiale neoplastico che potrebbe essere causa di recidive locali anche a distanza di molti anni dall'intervento, come riportato in letteratura (3).

CONCLUSIONI

Il trattamento laparoscopico di neoplasie rare come quelle a carico delle vescicole seminali è una procedura che in mani esperte risulta efficace e minimamente invasiva. Un approccio laparoscopico dovrebbe essere quindi riservato a tutti i pazienti in cui le dimensioni della massa non siano troppo grandi per consentirne una completa asportazione. I vantaggi in termini di perdite ematiche, riduzione dei giorni di ricovero e ripresa rapida delle attività sono ovvi. Va inoltre ricordato che la magnificazione dei dettagli anatomici in uno spazio angusto e profondo come può essere quello a livello dello spazio inter prostatico rettale permette all'approccio laparoscopico di essere molto efficace rispetto alla chirurgia a cielo aperto.

RIASSUNTO

Viene presentato il caso di un maschio di 56 anni a cui è stata riscontrata una neof ormazione a carico della vescicola seminale di destra. La diagnosi preoperatoria (eseguita con Tc Addome pelvi, Ecografia transrettale e biopsia della prostata e vescicole seminali) depone per una neoplasia ad incerto comportamento di probabile origine dalle strutture Wolffiane di 5 x 6 cm di diametro. È stato deciso di eseguire l'asportazione della massa vescicolare dx per via laparoscopica trans peritoneale. L'intervento è stato condotto con successo senza complicanze intra e post operatorie. È stata eseguita una contestuale linfadenectomia iliaca otturatoria dx. L'esame istologico definitivo ha confermato la diagnosi di neoplasia di origine dalle strutture Wolffiane che è una neoplasia a basso grado di malignità molto rara nel maschio, più frequentemente riscontrata nel sesso femminile. In letteratura è riportato un solo caso di questo tumore a partenza dalla vescicola seminale. Altri 3 casi di neoplasia di origine dalle strutture Wolffiane sono riportati, ma non a partenza dalle vescicole seminali.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article.

Indirizzo degli Autori:
Paolo Parma, M.D.
Via Frutta 13
46100 Mantova
paolo.parma@virgilio.it

BIBLIOGRAFIA

1. Manikandan R, Khafagy R, Reeve R, Agarwal M, Clarke NW. Male adnexal tumor of probable Wolfian duct origin. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39: 520-2.
2. Rahilly MA, Williams A.R, Krausz T, Nafussi A.A. Female adnexal tumor of probable Wolffian origin: a clinicopathological and immunohistochemical study of three cases. *Histopathology* 1995; 26: 69-74.
3. Middleton L.P, Merino M.J, Popok S.M, Ordonez N.G, Ayala A. G, Ro J.Y. Male adnexal tumor of probable Wolfian origin occurring in a seminal vesicle. *Histopathology* 1998; 33: 269-74.
4. Obeid M.L, Corkery JJ. Wolfian duct cyst. *J Urol* 1975; 114: 946-7.
5. Khan M.S, Zaheer L.U, Ahmed K, Cahill D, Horsfield C, Rottemberg G., Dasgupta P. Low-grade phylloides tumor of the seminal vesicle treated with laparoscopic excision. *Nature clinical practice Urology* 2007; 4: 395-400.
6. Grey B.R, Verma S, Maddineni S. B, Lau M, Clarke N.,W. Male adnexal tumor of wolffian origin: The first report of metastatic disease. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 253-6.

Risultati a lungo termine della linfadenectomia retroperitoneale laparoscopica nei tumori germinali non seminomatosi del testicolo; esperienza di un chirurgo anziano: 1999-2003

G. Pizzocaro^{1,2}, M. Schiavo¹, S. Solima¹, M. Vitellaro¹, D. BIASONI¹, N. Nicolai¹

¹Istituto Nazionale Tumori di Milano, Fondazione IRCCS, Milano

²Clinica Urologica II, Università degli Studi di Milano

Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) in low-stage nonseminomatous germ-cell testicular tumors (NSGCTT) performed by a senior surgeon: 1999-2003

BACKGROUND. *Laparoscopic RPLND for low-stages NSGCTT is controversial: it is performed and recommended by excellent laparoscopic surgeons, but it is not widely used. The aim of this paper is to evaluate the results achieved by a senior surgeon, expert in open RPLND, who was introduced to laparoscopic surgery by excellent laparoscopists (LN, CU, GJ).* **PATIENTS AND METHODS.** *of the 48 operated patients, 36 had primary RPLND for clinical stage I disease (22 T1N0, 7 TxN0, 5 T2-3 N0 and 2 T1S1 N0) and 12 had post-chemotherapy surgery for IIA and IIB retroperitoneal nodes with normalized AFP and HCG. L-RPLND was performed with 4 ports and the en bloc removal of unilateral retroperitoneal nodes with the spermatic vessels. No post-operative adjuvant chemotherapy was planned for patients with documented nodal metastases as for open RPLND since 1985.* **RESULTS.** *Average operative time was 3.30' for the 36 clinical stage I patients and 4 hours for post-chemotherapy surgery. Blood loss was minimal in all cases, because of early conversion to open surgery in all patients with no immediate hemostasis at L-RPLND. Metastases were found in 6 (17%) out of the 36 clinical stage I patients: none in the 22 pT1, 1 in the 7 Tx, 3 in the 5 pT2-3 and in 2 of the 2 pT1S1 patients. Residual teratoma was found in 6 of the 12 patients who received neo-adjuvant chemotherapy for clinical stage IIA or IIB disease. The other 6 had fibrosis-necrosis. Further metastases developed in 2 of the 30 patients with negative nodes: 1 in the lung in a pT1, and 1 in a pT2 patient with increasing markers. Surprisingly, the first two pT2-3 patients with positive nodes developed liver metastases in a few months after L-RPLND. Consequently, all following patients with active metastases at L-RPLND received 2 courses of adjuvant PEB. All 4 patients who relapsed were cured, are alive and disease-free.* **CONCLUSIONS.** *L-RPLND is a very demanding operation, which appears to be more a staging procedure than a curative operation. It is ideal for pT1 clinical stage I and for post-chemotherapy stages IIA& B with residual teratoma and normalized markers, but wait & see in good risk and open RPLND in high risk patients are very competing. Only few reports compared laparoscopic versus open RPLND, but not in a randomized study.*

KEY WORDS: *Nonseminomatous testicular germ-cell tumors, Low-stage disease, Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy, Long-term results*

PAROLE CHIAVE: *Tumori non seminomatosi del testicolo, Linfadenectomia retroperitoneale laparoscopica, Stadi I e II A-B, Risultati a lungo termine*

INTRODUZIONE

La chirurgia laparoscopica è stata introdotta alla fine degli anni 80 sostituendo la telecamera al telescopio nelle indagini endocavitarie. Il primo impiego fu la laparoscopia diagnostica preoperatoria, specialmente in casi di addome acuto (1). Successivamente, la colecistectomia laparoscopica ha dimostrato notevoli vantaggi nei confronti della chirurgia tradizionale (2), per la diminuzione del dolore postoperatorio, un più rapido recupero con dimissione precoce e ripresa delle normali attività, il tutto ben documentato in uno studio randomizzato (3).

Gli urologi erano già esperti di diagnosi e interventi endoscopici, di conseguenza iniziarono precocemente e con successo la chirurgia laparoscopica. Le prime esperienze laparoscopiche per i linfonodi retroperitoneali furono portate a termine da Hulbert e Fraley (4) e da Rukstalis (5), ma la messa a punto della metodica della linfadenectomia retroperitoneale laparoscopica fu opera di Janetschek, della scuola di Bartsch (6), che nel 1994 pubblicò l'intervento in una serie di 15 pazienti in I stadio clinico, adattando gli schemi di Weissbach (7) alla chirurgia laparoscopica. Quattro pazienti (27%) avevano linfonodi positivi e la conversione chirurgica fu necessaria in 2 casi: uno per emorragia dalle vene lombari e l'altro per la presenza di una metastasi voluminosa. La tecnica iniziale era piuttosto complessa con un doppio accesso ventrale e laterale. Successivamente è prevalso l'accesso laterale parietocolico con il paziente posizionato sul fianco a 30 gradi e il ribaltamento della matassa intestinale fino ai grossi vasi.

Contemporaneamente, un gruppo di urologi americani (8) aveva pubblicato 20 casi di linfadenectomia retroperitoneale laparoscopica (L.RPLND) eseguita in 5 centri: 18 pazienti avevano completato l'intervento laparoscopicamente con una durata media di 6 ore. Tre pazienti avevano metastasi retroperitoneali e 2 sono stati convertiti per sanguinamento. Dopo un breve follow-up, 2 pazienti avevano sviluppato metastasi polmonari, ma nessuna recidiva retroperitoneale. Lo schema della dissezione retro peritoneale era quello di Ray e Whitmore (9), programmato per la chirurgia aperta. Successivamente, Rassweiler (10) ha introdotto la metodica di Janetschek anche nella linfadenectomia retroperitoneale laparoscopica dopo chemioterapia per gli stadi clinici IIA e IIB, ma le prime esperienze non sono state lusinghiere, in quanto è riuscito a portare a termine l'intervento laparoscopicamente solo in 2 dei 9 pazienti operati.

Lo scopo di questo studio è valutare i risultati a lungo ter-

mine della linfadenectomia retroperitoneale laparoscopica eseguita da un chirurgo anziano dal 1999 a maggio 2003 per tumori non seminomatosi del testicolo al primo stadio clinico e al II stadio A e B con residuo retroperitoneale dopo chemioterapia.

MATERIALE E METODI

Il primo autore è stato iniziato alla chirurgia laparoscopica da un collega (L.N.) chirurgo generale molto esperto in chirurgia laparoscopica. Ha contemporaneamente partecipato a diversi corsi di chirurgia laparoscopica sperimentale sul maiale, ed ha progredito la sua preparazione sotto la guida di un eccellente chirurgo toracoaddominale molto dedicato alla laparoscopia (C.U.) Infine, ha eseguito due brevi stages a Innsbruck. La prima linfadenectomia retroperitoneale laparoscopica è stata eseguita con l'assistenza del suddetto collega (C.U.) e successivamente con la collaborazione di giovani e valenti laparoscopisti dedicati all'apparato gastrointestinale (M.S. e M.V.) e genitale femminile (S.S.). Le prime linfadenectomie laparoscopiche sono state eseguite sul lato sinistro in pazienti al I stadio clinico. Successivamente, sono state eseguite linfadenectomie laparoscopiche anche per tumori del testicolo dx e dopo chemioterapia in stadio IIA e IIB.

I pazienti venivano preparati con dieta leggera e carbone vegetale il giorno precedente; la posizione sul letto operatorio era inclinata sul fianco di 30 gradi, basculabile, con accesso ombelicale per l'ottica, due porte pararettali, una di 10 e l'altra di 5 mm, e un'altra porta di 5 mm. sull'ascellare anteriore, a rombo. Solo nei pazienti nei quali il fegato copriva parte del campo operatorio veniva posizionata una quinta porta da 5 mm sotto l'apofisi ensiforme. L'intervento iniziava con l'apertura della doccia parieto-colica, da sotto il fegato (o la milza), fino all'anello inguinale interno. La matassa intestinale veniva accuratamente scollata fino a mettere in evidenza i vasi renali, l'aorta, la cava e i vasi iliaci omolaterali. L'uretere era il margine laterale della dissezione chirurgica e la dissezione linfonodale veniva eseguita in blocco, dall'alto in basso, con i vasi spermatici. A destra si scollavano i linfonodi intercavaoartici, precavali, laterocavali e iliaci fino all'incrocio con l'uretere. Legando e sezionando le vene lombari si potevano asportare anche i linfonodi retrocavali. La dissezione a sinistra era molto più facile per l'assenza della vena cava. Il pezzo operatorio veniva estratto in toto con l'endobag e si poneva un

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEI 48 PAZIENTI OPERATI

I stadio patologico:	N° pz.	Sin	Dx	STM ♦	Età
p T1	22	15	7	15	17-45
p TX	7	4	3	5	16-54
p T2 -3	5	1	4	3	23-41
p T1S1	2	1	1	2	22-32
II Stadio clinico	N° pz.	Sin.	Dx.	TM *	Età
N1 (IIA)	2	-	2	1	23-31
N2 (IIB)	10	9	1	5	19-51
Totale	48	30	18	31	16-54

STM ♦ = marcatori tumorali positivi preorchiectomia
 TM* = teratoma maturo dopo chemioterapia

drenaggio di redon a caduta che fuoriusciva dalla porta pararettale inferiore da 10 mm. Trattandosi di una linfadenectomia unilaterale, la tecnica nerve sparing non è stata eseguita di routine. Grazie alla bilateralità dei rami del simpatico lombare, nessun paziente ha avuto problemi con l'emissione del seme.

Dal 1999 al 2003 il primo autore ha eseguito 48 linfadenectomie retro peritoneali laparoscopiche per tumori germinali non seminomatosi del testicolo: 36 al I stadio clinico e 12 dopo chemioterapia in stadio clinico IIA o IIB con marcatori tumorali AFP e HCG normali o normalizzati dopo 3 cicli di chemioterapia PEB standard. Le caratteristiche dei pazienti sono illustrate in Tabella I.

RISULTATI

La durata media degli interventi al I stadio clinico è stata di 3 ore e 30' per i 24 pazienti con tumore sul lato sinistro (range 2.30'- 4.30') e di 3 ore e 50' per i 12 pazienti con tumori dal lato destro (range 3-5 ore). Relativamente ai 12 pazienti operati dopo chemioterapia, la durata media è stata di 4 ore (range 3-5 ore), indipendentemente dalla lateralità della neoplasia.

Le conversioni sono state 8 (17%). I motivi sono esposti in Tabella II. In caso di iniziale emorragia da vasi importanti non immediatamente risolta, si è preferito non insistere con

l'approccio laparoscopico, ma passare immediatamente alla laparotomia pararettale per controllare e risolvere subito e facilmente una emorragia potenzialmente pericolosa. Il sesto paziente della serie aveva evidenza intraoperatoria di metastasi retro peritoneali alla laparoscopia (Tab. III); l'intervento fu convertito in linfadenectomia radicale laparotomica senza alcuna chemioterapia post-operatoria, come in uso dal 1985 (11). Anche i successivi due pazienti (9° e 11° della serie) con metastasi unica retro peritoneale diagnosticata solo all'esame istologico, sono stati operati laparoscopicamente e messi in follow-up senza terapia adiuvante. Sorprendentemente, il primo paziente ha sviluppato una voluminosa metastasi epatica con AFP elevata dopo 4

TABELLA II - CONVERSIONI INTRAOPERATORIE

N° Pz	Categoria	N° conversioni	Cause
22	T1 N0 M0	3	<ul style="list-style-type: none"> • lesione vena renale • arteria polare inferiore • arteria mesenterica inferiore
7	TX N0M0	0	-
7	T2-3 & T1S1	2	<ul style="list-style-type: none"> • vena cava inferiore • adenopatie > 3 cm
12	N1 - N2	3	<ul style="list-style-type: none"> • vena cava inferiore • aderenze tenaci • fibrosi tenace

TABELLA III - METASTASI IN RELAZIONE ALLA CATEGORIA T, ALLA RPLND E AL FOLLOW-UP (29%)

Categoria	N° pz.	Mets. alla RPLND	Mets successive		
			STM	Fegato	Polm.
pT1 N0	22	0	-	-	1
pTx N0	7	1	-	-	-
pT2-3	5	3	1	2*	-
pT1S1	2	2	-	-	-
pN1 (IIA)	2	1	-	-	-
pN2 (IIB)	10	5	-	-	-
Totale	48	12	1	2*	1

* Senza chemioterapia adiuvante dopo L.RPLND con LN positivi

mesi ed il secondo metastasi epatiche multiple con AFP e HCG elevati dopo 7 mesi dall'intervento. Il primo paziente, diabetico, è stato trattato con 4 cicli di chemioterapia TPG (taxolo, cisplatino, gemcitabina), il secondo con chemioterapia ad alte dosi. Entrambi hanno avuto una rapida normalizzazione di AFP e HCG, con remissione completa nel paziente con metastasi multiple e netta riduzione volumetrica dell'enorme massa epatica, asportata chirurgicamente con diagnosi di teratoma. Entrambi i pazienti sono vivi e liberi da malattia dopo 10 anni (12). Successivamente a questa esperienza, tutti i successivi pazienti con metastasi linfonodali sono stati trattati con 2 cicli di chemioterapia PEB adiuvante dopo la linfadenectomia laparoscopica, senza più alcuna altra recidiva.

Altre complicazioni sono state:

un PNx per perforazione del diaframma da toccatura con

ultracison, diagnosticata postoperatoriamente e risolta con drenaggio pleurico;

perdita di chilo dal drenaggio addominale in 2 pazienti operati dopo chemioterapia e risolto con alimentazione parenterale alipidica.

abbondante secrezione sierosa dal drenaggio in due pazienti, della durata di 4 e 8 giorni.

Nessuno dei 22 pazienti di categoria T1 NO aveva metastasi retroperitoneali ed uno solo ha sviluppato metastasi polmonari 17 mesi dopo la linfadenectomia. Questo paziente, trattato con 3 cicli di chemioterapia PEB, è tuttora vivo e libero da malattia.

Dei 7 pazienti di categoria TX, uno solo aveva metastasi retroperitoneali alla diagnosi. Trattato con 2 cicli di PEB adiuvante, è tutt'ora vivo e libero da malattia come gli altri 6.

Sei dei 7 pazienti di categoria T2-3 e T1S1 hanno avuto

TABELLA IV - CONFRONTO NON RANDOMIZZATO FRA LINFADENECTOMIA LAPAROSCOPICA (L.RPLND) E LINFADENECTOMIA APERTA (O.RPLND) IN 150 PAZIENTI AL I STADIO CLINICO (NICOLAI ET AL. J.CLIN.ONCOL. 2009; 27:155; SUPPL; ABST.5084)

Parametri	L.RPLND	O.RPLND
N° pazienti : 150	59 (39%)	91 (61%)
Basso rischio (pT1)	54 (91%)	32 (35%)
Alto rischio (pT2)	5 (9%)	59 (65%)
Degenza media	4 giorni	6 giorni
Durata intervento (min.)	210 (180-240)	140 (110-150)
Complicazioni	10 (17%)*	5 (5,5%)
N. linfonodi asportati	14 (11-20)	20 (14-25)
Pazienti pN+	5 (8%)	24 (26%)
Metastasi a distanza	1 (1,7%)	7 (7,7%)

* di cui 5 conversioni

vicissitudini: 5 metastasi retroperitoneali, di cui 2 con successive metastasi epatiche (12), una progressione dei marcatori tumorali (Tab. III) e 2 conversioni in laparotomia (Tab. II). Tutti questi pazienti sono vivi e liberi da malattia.

Anche tutti i 12 pazienti di categoria IIA e IIB sono vivi e liberi da malattia, sia i 6 con fibrosi e necrosi nelle masse residue che i 6 con teratoma maturo residuo, asportato chirurgicamente. Complessivamente, le metastasi riscontrate sono state 16 in 14 (29%) pazienti (Tabella III).

DISCUSSIONE

Il trattamento dei tumori germinali non seminomatosi del testicolo in basso stadio è controverso. Per i pazienti al I stadio clinico esistono 3 opzioni: la linfadenectomia retroperitoneale, tradizionale o laparoscopica, la vigile attesa e la chemioterapia precauzionale. Nelle linee guida EAU (13) sono raccomandati: il follow-up per i pazienti a basso rischio (assenza di invasione vascolare peritumorale: categoria T1) e la chemioterapia precauzionale con 2 cicli di PEB standard per i pazienti ad alto rischio (invasione vascolare: categoria T2). La linfadenectomia retroperitoneale "nerve sparing" è una opzione per entrambe le situazioni: nei pazienti senza evidenza intraoperatoria di metastasi si può eseguire la linfadenectomia unilaterale (11) che diventa bilaterale in caso di evidenza intraoperatoria di metastasi linfonodali (14). Poiché la chirurgia laparoscopica è stata molto reclamizzata, abbiamo voluto constatare di persona i pro e gli eventuali contro di questa metodica. I dati forniti da Bartsch sono eccellenti e convincenti: nell'intento di ottenere con la laparoscopia gli stessi risultati della chirurgia aperta, si è preoccupato di mantenere la fattibilità della linfadenectomia "nerve sparing" uni e bilaterale anche in chirurgia laparoscopica (15-16) e di individuare le vie primarie di diffusione linfatica retroperitoneale delle metastasi in corrispondenza dei grossi vasi (17) per evitare la pericolosa dissezione retrocavale nei pazienti di categoria pN0, già gravata da numerose anomalie (18). I risultati oncologici e funzionali sono stati eccellenti sia nella serie di Bartsch (19) che in quelle di Rassweiler (20) e Kavoussi (21). Bisogna tuttavia ricordare che tutti i pazienti con metastasi linfonodali hanno ricevuto chemioterapia adiuvante postoperatoria.

Sono stati eseguiti anche studi comparativi non randomizzati fra linfadenectomia laparoscopica e linfadenectomia laparotomica. Janetschek et al (22) hanno confrontato le

ultime 30 linfadenectomie laparotomiche con le prime 29 linfadenectomie laparoscopiche, tutte al primo stadio clinico e constatarono che il più rapido recupero dei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica si era manifestato solo dopo i primi 15 casi e concludeva: "la linfadenectomia retroperitoneale laparoscopica è un intervento impegnativo e diventa superiore alla chirurgia aperta una volta che si sia superata la curva di apprendimento. Tuttavia, ciò è possibile solo se questi interventi vengono eseguiti con regolare frequenza".

Recentemente, Rassweiler (23) ha pubblicato la revisione di 34 pubblicazioni che riportavano complessivamente oltre 800 pazienti trattati con L-RPLND per NSGCT del testicolo al primo stadio clinico ed ha selezionato solo 5 pubblicazioni che comprendevano complessivamente 557 pazienti con un follow-up da 36 a 89 mesi.

Metastasi linfonodali sono state trovate in 140 pazienti (25%) e 14 di essi non avevano avuto chemioterapia adiuvante postoperatoria: solo 2 sono ricaduti, entrambi dopo 8 mesi dalla L. RPLND. Anche Bartsch (19) sta valutando la possibilità di evitare la chemioterapia adiuvante post-operatoria nei pazienti con stadio patologico II A (pN1). Pertanto potremo sapere se la comparsa di metastasi epatiche nei nostri primi 2 pazienti con linfonodi positivi non trattati con chemioterapia adiuvante sia da attribuire al caso o ad un rischio reale di assorbimento per via portale di cellule neoplastiche liberate e venute a contatto con il meso e il peritoneo viscerale in relazione all'aumento della pressione endo addominale ed alle manipolazioni chirurgiche durante una procedura così lunga e complessa (24-26).

Per quanto riguarda il tentativo di confrontare la L.RPLND con la O.RPLND si può analizzare lo studio non randomizzato condotto da Nicolai (27) su 150 pazienti consecutivi di NSGCT al I stadio clinico, operati dal giugno 2003 al marzo 2008 nello stesso Istituto. La casistica si scompone in 59 pazienti operati laparoscopicamente, dei quali 54 di categoria pT1 (a basso rischio) e 91 operati a cielo aperto, dei quali 59 di categoria pT2 (ad alto rischio). I risultati sono illustrati in Tabella IV.

È facile notare che la maggior parte dei pazienti a basso rischio hanno optato per la L.RPLND (54/59 = 91%) e quelli ad alto rischio per la O.RPLND (59/91=65%). La degenza media non è stata molto diversa nei due gruppi: 4 e 6 giorni, rispettivamente. La durata media dell'intervento invece è stata di 210 minuti per la L.RPLND e 140 per la O.RPLND. Le complicanze sono state 10 (17%) per la

L.RPLND e 5 (5%) per la O.RPLND. Il numero medio di linfonodi asportati è stato 14 (11-20) e il numero complessivo di metastasi retro peritoneali 5 (8.5%) per la L.RPLND e rispettivamente una media di 20 (14-20) linfonodi asportati con un numero complessivo di 24 metastasi retroperitoneali (26.4 %) per la O.RPLND. Infine, le metastasi a distanza sono state rispettivamente 3 (5%) dopo L.RPLND e 7 (8%) dopo O.RPLND. In conclusione, in questa casistica le complicazioni sono state più frequenti nei pazienti trattati con L.RPLND, non ostante la prevalenza di paziente ad alto rischio nel gruppo trattato con O.RPLND.

Inoltre, all'Indiana University (28) hanno trattato 73 pazienti consecutivi affetti da NSGCTT in basso stadio clinico (60 I e 13 IIA) con la O.RPLND dall'ottobre 2003 a maggio 2005. Quasi tutti hanno avuto una linfadenectomia unilaterale, la durata media dell'intervento è stata di 132 minuti, l'analgesia intratecale è stata somministrata dall'anestesista prima della estubazione, soltanto due pazienti hanno avuto bisogno del sondino naso-gastrico e la degenza media è stata di 3 giorni, variabile da 2 a 4. I pazienti con linfonodi negativi sono stati 50 (68%) e 23 (32%) quelli con linfonodi positivi, tutti in follow-up. Questo è un trattamento efficace e pragmatico, sia per la stadiazione patologica, il trattamento post operatorio e il contenimento dei costi.

RIASSUNTO

La linfadenectomia retroperitoneale per i tumori germinali non seminomatosi del testicolo al I stadio clinico deve essere eseguita in centri di esperienza, e ancora di più per la linfadenectomia laparoscopica, perché bisogna acquisire anche la "cultura" di questo tipo di chirurgia. Questo intervento è indicato per i pazienti di categoria pT1-pT2, N0 M0 (clinico) e nei casi II A e B con massa residua dopo chemioterapia e marcatori tumorali normali. Complessivamente, la mortalità caso-specifica di questi interventi è praticamente nulla. Le alternative terapeutiche sono il wait and see per i pazienti di categoria T1N0 e due cicli di chemioterapia PEB precauzionale per i pazienti ad alto rischio (pT2). La O.RPLND ha una maggiore libertà di manovra, che si traduce in tempi più brevi, un maggior numero di linfonodi asportati e una curabilità assoluta con la chemioterapia in caso di metastasi a distanza.

Ringraziamenti a Lorenzo Novellino, Christiano Uscher, Günter Janetschek e Georg Bartsch per i loro preziosi insegnamenti.

Indirizzo degli Autori:
Giorgio Pizzocaro, M.D.
tel.02.70125878.
pizzocaro@iol.it

BIBLIOGRAFIA

1. Sugarbaker PH, Bloom BS, Sanders JH, Wilson RE. Pre-operative laparoscopy in diagnosis of acute abdominal pain. *Lancet* 1975; 1: 442-5.
2. Dubois F, Icard P, Berthelot G, Levard H. Coelioscopic cholecystectomy. Preliminary report of 36 cases. *Ann Surg.* 1990; 211: 60-2.
3. Neugebauer E, Troidl H, Spangenberg W, Dietrich A, Lefering R., Conventional versus laparoscopic cholecystectomy and the randomized controlled trial. Cholecystectomy Study Group. *Br J Surg.* 1991; 78: 150-4.
4. Hulbert JC and Fraley EE. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy: a new approach to pathologic staging of clinical stage I germ cell tumors of the testis. *J.Endourol* 1992; 6: 123-5.
5. Rukstalis DB, Chodak GW. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in a patient with stage I testicular carcinoma. *J Urol.* 1992; 148: 1907-10.
6. Janetschek G, Reissigl A, Peschel R, Hobisch A, Bartsch G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I non-seminomatous testicular tumor. *Urology,* 1994; 44: 382-91.
7. Weissbach L, Boedefelt EA. Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. *J Urol.* 1987; 138: 77-82.
8. Gerber GS, Bissada NK, Hulbert JC, Kavoussi LR, Moore RG, Kantoff PW, Rukstalis DB. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy: multi-institutional analysis. *J Urol.* 1994; 152: 1188-92.
9. Ray B, Hajdu SI, Whitmore WF Jr. Proceedings: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. *Cancer.* 1974; 33: 340-8.
10. Rassweiler JJ, Seemann O, Henkel TO, Stock C, Frede T, Alken P. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell tumors: indications and limitations. *J Urol.* 1996; 156: 1108-13.
11. Pizzocaro G, Salvioni R., Zannoni F. Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I non seminomatous germinal

- testis tumors. *J. Urol.* 1985; 134: 485-9.
12. Pizzocaro G, Nicolai N, Biasoni D. Liver Metastasis following laparoscopic retroperitoneal lymphnode dissection in non seminomatous germ cell tumours of the testis. *J.Urol.* Supplement No 4, 2007; 177: 331-2.
 13. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur.Urol.* 2005; 48: 885-94.
 14. Pizzocaro G. Non Seminomatous Germ Cell Tumours of the testis: diagnosis and management stage by stage. *Eur.Urol. Update Series* 1997; 6: 139-45.
 15. Peschel R, Gettman MT, Neururer R, Hobisch A, Bartsch G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: description of the nerve-sparing technique. *Urology.* 2002; 60: 339-43.
 16. Steiner H, Zangerl F, Stöhr B, Granig T, Ho H, Bartsch G, Peschel R. Results of bilateral nerve sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *J Urol.* 2008 ;180:1348-52.
 17. Hörtl L, Peschel R, Knapp R, Janetschek G, et al. Primary lymphatic metastatic spread in testicular cancer occurs ventral to the lumbar vessels. *Urology.* 2002; 59: 114-8.
 18. Castillo OA, Sanchez-Salas R, Alvarez JM, Vitagliano G, Cortes O. Inferior vena cava anomalies during laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *J Endourol.* 2008; 22: 327-31.
 19. Neyer M, Peschel R, Akkad T, Springer-Stöhr B, Berger A, Bartsch G, Steiner H. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer. *J Endourol.* 2007; 21: 180-3.
 20. Cresswell J, Scheitlin W, Gozen A, Lenz E, Teber D, Rassweiler J. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection combined with adjuvant chemotherapy for pathological stage II disease in nonseminomatous germ cell tumours: a 15-year experience. *BJU Int.* 2008;102: 844-8.
 21. Nielsen ME, Lima G, Schaeffer EM, Porter J, Cadeddu JA, Tuerk I, Kavoussi LR. Oncologic efficacy of laparoscopic RPLND in treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Urology.* 2007;70: 1168-72.
 22. Janetschek G, Hobisch A, Hörtl L, Bartsch G. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular tumor: laparoscopy versus open surgery and impact of learning curve. *J Urol.* 1996; 156: 89-94.
 23. Rassweiler JJ, Schettlin W., Heidenreich A., Laguna MP, Janetschek G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European perspective. *Eur. Urol.* 2008; 54: 1004-15.
 24. Targarona EM, Martinez J, Nadal A, Balague C, Cardesa A, Pascual S, Trias M. Cancer dissemination during laparoscopic surgery: tubes, gas, and cells. *World J. Surg.* 1998; 22: 55-60.
 25. Ichida H, Hashimoto D, Nakada H, Takeuchi I, Hoshino T, Murata N, Idezuki Y, Hosono M. Increased insufflation pressure enhances the development of liver metastasis in a mouse laparoscopy model: possible mechanisms. *Surg. Endosc.* 2002; 16: 331-5.
 26. Park JY, Lim MC, Lim SY, Bae JM, Yoo CW, Seo SS, Kang S, Park SY Port-site and liver metastases after laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node dissection for surgical staging of locally advanced cervical cancer. *Int.J.Gynecol. Cancer,* 2008; 18: 176-80.
 27. Nicolai N., Biasoni D., Necchi A., Piva L., Torelli T., Milani A., Pizzocaro G., Salvioni R. Open versus laparoscopic retroperitoneal lymphnode dissection in clinical stage I non seminomatous germ-cell tumors: two contemporary series from a single institution. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 155, (suppl.; abstract 5084).
 28. Beck SD, Peterson MD, Bihrlle R, Donohue JP, Foster RS. Short-term morbidity of primary retroperitoneal lymph node dissection in a contemporary group of patients. *J Urol.* 2007;178: 504-6.

La RIRS di necessità con ureteroscopio semirigido e laser ad olmio nel trattamento della calcolosi ureterale retropulsa

M. Ruoppolo, R. Milesi, M. Gozo, G. Fracapane

U.O. Urologia, Azienda Ospedaliera "Ospedale Treviglio-Caravaggio" (Bergamo) - Italy

RIRS through semi-rigid ureteroscope and holmium laser in the treatment of ureteral stones retropulsion

Retrograde displacement of ureteral stones into the renal cavities during ureteroscopic lithotripsy represents a frequent and adverse event that leads to additional procedures (ESWL, PCNL, Retrograde Intra-renal lithotripsy with flexible instruments, DJ stent placement and subsequent EWSL) to obtain full clearance of calculi. All these procedures require a further time of treatment.

Between 1/2008 and 3/2009, a total of 48 patients harbouring proximal (21 cases) and distal (27 cases) ureteral stones underwent Holmium Laser lithotripsy. In 3 patients previous percutaneous nephrostomy was performed to drain the excretory way. In 12 cases (25%) stone retropulsion occurred; in 3 patients in the upper calix and in 5 in the renal pelvis. Only in 4 cases the stone migrated in the lower or medium calix. In 8 cases we attempted the immediate treatment of intrarenal displaced stones by advancing the semi-rigid instrument into the renal cavities. In 2 cases the treatment aborted because of the shortness of ureteroscope. The instillation of lubricating lidocaine jelly prevented in 3 cases further displacement of stone. Washing with saline solution through nephrostomic catheter allowed an effective mobilization of stone and an easy lasertripsy.

RIRS was successful in 4 cases. When flexible devices or immediate ESWL are not available, rigid or semi-rigid retrograde lithotripsy with holmium laser immediately performed after ureteral stone displacement represents a safe and effective method to treat displaced stones. Several tricks are required to obtain a good stone-free rate.

KEY WORDS: Ureteral Stone push-up, Retrograde Intrarenal Surgery, Holmium Laser Lithotripsy, Semi-rigid ureteroscope

PAROLE CHIAVE: Retropulsione di calcolo ureterale, Litotrissia retrograda intrarenale, Laser ad Olmio, Ureteroscopio semirigido

INTRODUZIONE

La RIRS: Retrograde Intra Renal Lithotripsy, attuata con strumenti rigidi e flessibili e con l'ausilio del laser (1-3), rappresenta una procedura ormai largamente validata nel trattamento retrogrado della calcolosi pelvica e caliciale come

alternativa alla ESWL e alla PCNL o dopo il fallimento di queste. In realtà l'utilizzo estensivo di tale metodica richiede perizia ed esperienza nell'impiego di strumenti flessibili estremamente sofisticati e facilmente deteriorabili ed è quindi ristretto, nella pratica quotidiana, a pochi centri. Quando in corso di ureterolitopassi o ureterolitotrissia

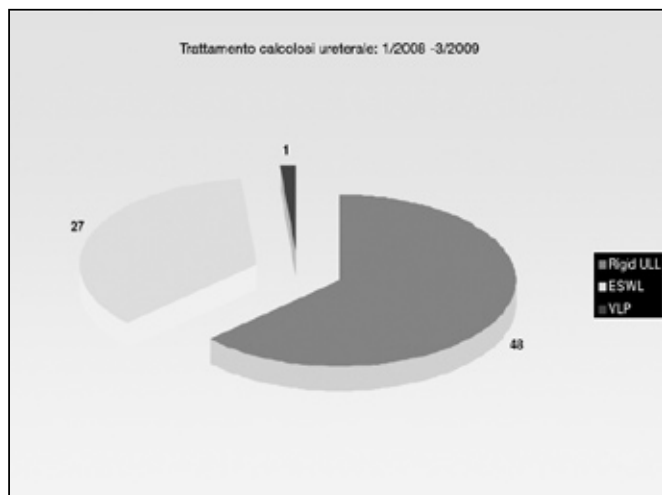


Fig. 1 - Trattamento della calcolosi ureterale, casistica: 1/2008-3/2009.

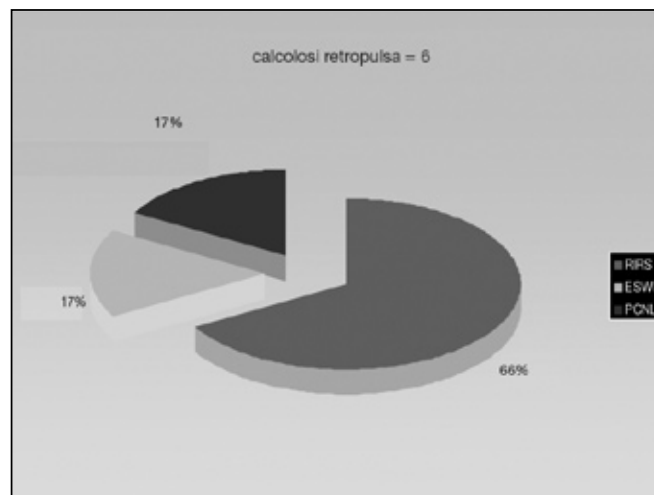


Fig. 2 - RIRS nella calcolosi ureterale retropulsa.

effettuata con strumenti rigidi o semirigidi si verifica la retropulsione dell'urolita si pongono all'operatore molteplici alternative: ESWL o PCNL immediata, stenting ureterale e successiva ESWL, stenting + PCNL, RIRS con flessibile, RIRS con ureteroscopia semirigida. In realtà a differenza delle metodiche precedentemente elencate, quest'ultima procedura è attuabile in un numero ristretto di casi, poiché l'anatomia intrarenale e la tipologia dello strumentario rende talora impossibile la litotrixxia. Nella nostra esperienza, comunque, utilizzando alcuni semplici accorgimenti siamo riusciti a trattare con successo alcuni calcoli retropulsi dall'uretere, allungando solo di pochi minuti l'intervento e senza dover ricorrere a ulteriori procedure. Quest'ultima soluzione, quando sia praticabile, rappresenta sicuramente la scelta meno indaginosa per l'urologo, la più soddisfacente per il paziente, la più economica per la collettività.

MATERIALI E METODI

Dal gennaio 2008 abbiamo la disponibilità del laser ad olmio. Nel periodo 1/2008 - 3/ 2009 abbiamo trattato con ureteroscopia 48 calcoli: 27 dell'uretere pelvico, 13 iliaci e 8 lombari (Fig. 1). In altri 27 casi è stata utilizzata la ESWL, in un caso la laparoscopia. Per la procedura ureteroscopica è stato utilizzato sempre uno strumento semirigido Storz di calibro 9.5, introdotto in uretere previo posizionamento di una guida flessibile tipo Terumo e senza effettuare nessuna preventiva dilatazione dell'ostio ureterale. In 12

casi (25%) si è verificata una retropulsione accidentale del calcolo, integro in 9 casi e parzialmente frammentato in altri 3 casi. Si trattava prevalentemente di calcoli dell'uretere lombare (9 casi su 12). In 3 casi era stata precedentemente posizionata una nefrostomia per grave dilatazione e compromissione funzionale del rene o per sepsi urinaria. Le dimensioni dei calcoli variavano da 6 a 12 mm. In 3 casi la migrazione è avvenuta nel calice inferiore, e in un caso in un calice medio, per cui è stato immediatamente posizionato uno stent e il paziente è stato avviato ad una ESWL successiva. Negli altri 8 casi il calcolo è stato respinto nel calice superiore (3 casi) o è rimasto nella pelvi a livello dell'infundibolo. A questo punto si è deciso di risalire ulteriormente con lo strumento rigido per tentare la litotrixxia a livello renale. In due casi il tentativo è abortito immediatamente per l'impossibilità a causa della lunghezza contenuta dello strumento di raggiungere agevolmente il calcolo. Negli altri 6 casi l'urolita è stato raggiunto e visualizzato (Fig. 2). Per evitare ulteriori migrazioni del calcolo verso il calice medio o inferiore è stata ridotta l'altezza del tavolo operatorio, istituito un Trendelenburg di 15-20° e basculato il piano in senso latero-mediale. In tre casi con un cateterino ureterale è stato iniettato gel di lidocaina in pelvi per limitare l'escursione del calcolo, come suggerito da Zehri. La litotrixxia è stata eseguita con laser ad olmio pulsato della potenza di 20 W (Medilas, Dornier) e utilizzando una fibra da 365 micron. L'energia laser era applicata inizialmente a 0.6-0.8 J con una frequenza di pulsazione di 8-10 Hz. E veniva progressivamente incrementata di 0.2 J

se necessario. La frammentazione veniva proseguita fino ad ottenere frammenti di 2-3 mm. In nessun caso abbiamo tentato l'estrazione dei frammenti.

RISULTATI

La RIRS con ureteroscopia rigida ha avuto successo in 4 casi su 6 in cui è stata tentata. Il calcolo è stato raggiunto nella pelvi in due casi o nel calice superiore (Fig. 3) in altri due e trattato con il laser fino ad ottenere una frammentazione efficace e completa. L'iniezione del gel si è rivelata molto efficace consentendo in due casi di mantenere il calcolo nella pelvi. In un caso invece la pressione del gel ha dislocato il calcolo nel calice inferiore. Anche la presenza della nefrostomia si è rivelata utile in 2 casi, consentendo di mantenere una buona visibilità anche a bassa pressione. I frammenti sono stati completamente eliminati nei giorni successivi alla rimozione del cateterino lasciato in sede per 24-48 ore. Nei casi in cui la RIRS con ureteroscopia semirigida è risultata infruttuosa è stato posizionato uno stent e successivamente praticata la ESWL.

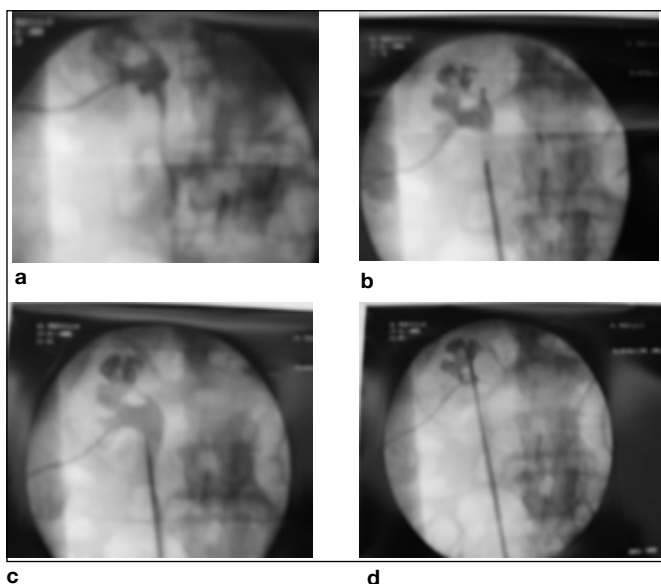


Fig. 3 - RIRS di necessità.

a - Calcolosi ureterale lombare dx ostruente. Una nefrostomia è stata posizionata nel calice inferiore.

b - Ureterolitotrissia con strumento semirigido 9-5 Fr.

c - Retropulsione del calcolo nel calice superiore.

d - Si risale con l'ureteroscopia nel calice superiore per completare la litotrissia.

DISCUSSIONE

Numerose sono le opzioni terapeutiche nel trattamento della calcolosi dell'alto apparato urinario: la litolapassi percutanea, litotrissia extracorporea, la pielolitomia laparoscopia e l'ureterosopia retrograda utilizzando svariate metodiche di litotrissia intracorporea (1). L'ureterosopia con litotrissia rappresenta il trattamento di scelta della calcolosi ureterale non suscettibile alla ESWL, o non risolta da essa (4). Il trattamento endoscopico della litiasi dell'alta via escretrice si è notevolmente evoluto nel corso degli ultimi 15 anni con l'introduzione nella pratica clinica di strumenti sempre più sofisticati sia rigidi che semirigidi e flessibili (5). Gli strumenti rigidi sono divenuti estremamente performanti riducendosi di calibro e migliorando il sistema ottico e di lavaggio. Parallelamente i progressi raggiunti dall'ingegneria fibroscopica hanno consentito lo sviluppo di ureteroscopi flessibili in grado di raggiungere tutte le cavità renali. Inoltre il miglioramento dei materiali ha consentito di ridurre l'attrito con la parete ureterale che ha sempre rappresentato uno dei limiti della metodica flessibile (7). In particolare gli strumenti di ultima generazione (Karl Storz AU Flex-X e ACMI DUR-8 Elite) garantiscono un'eccellente visione e una buona maneggevolezza con possibilità di deflessione della punta dello strumento di 270° (8). L'introduzione del laser ad olmio già dal 1992 (9, 10) si è rivelata un deciso passo avanti nella tecnica di litotrissia. Il laser è in grado di frammentare indifferentemente tutti i tipi di calcoli indipendentemente dalla loro composizione (11, 12). Percentuali di successo del 95-100 % sono riferite da quasi tutti gli autori (13). Il laser olmio YAG è un sistema laser a stato solido. Il mezzo attivo è un elemento delle terre rare, l'olmio, combinato ad un cristallo di ittrio e alluminio. Il laser ha una lunghezza d'onda di 2100 nm. Quindi invisibile all'occhio umano. Questa particolare lunghezza d'onda permette al fascio laser di essere veicolato da una fibra di quarzo-silicio. Il laser a questa lunghezza d'onda viene fortemente assorbito dall'acqua. L'associazione del laser agli strumenti fibroscopici miniaturizzati ha consentito una decisa evoluzione nella pratica ureteroscopica. Infatti a causa del ridotto calibro degli strumenti non è più necessario ricorrere alla dilatazione ureterale preventiva (14) evitando il rischio di trauma dell'orifizio e stenosi successiva. Inoltre la minima invasività del laser ad olmio minimizza il potenziale danno termico alla parete ureterale. Il rischio di perforazione dell'uretere è praticamente inesistente qualora via sia una distanza di almeno 1 mm fra la punta della

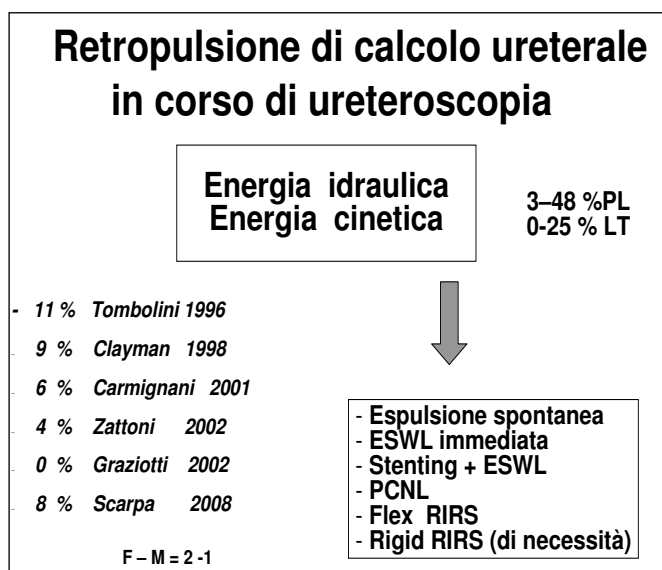


Fig. 4

fibra e la parete ureterale (15). Il laser ad olmo consente di ottenere una frammentazione omogenea e dimensioni dei frammenti molto minori rispetto alla litotrixxia balistica e a quella elettroidraulica e anche rispetto al dye laser. (16). La retropulsione di un calcolo ureterale o dei suoi frammenti è piuttosto frequente e si verifica nel 3-48% dei casi durante la litotrixxia balistica (17, 18) e fino al 25% dei casi nella litotrixxia con laser ad olmo (19) (Fig. 4). Nell'uretere lombare la frequenza della retropulsione è almeno il doppio che nell'uretere pelvico. La pressione del liquido di irrigazione, soprattutto se forzata, il tipo di energia utilizzata per la litotrixxia e il grado di impattamento del calcolo sulla parte ureterale rappresentano in ordine decrescente le cause della migrazione dell'urolita. Diverse manovre, tra le quali la riduzione della pressione di irrigazione e l'inclinazione del paziente, sono state proposte per ridurre l'incidenza del push-up (20, 21). La prevenzione migliore resta tuttavia quella di posizionare a monte del calcolo un dispositivo che arresti l'eventuale migrazione del calcolo o dei frammenti. In molti casi, sia nella nostra esperienza che in quella di altri autori (14), in presenza di calcoli tenacemente impattati contro la parete ureterale, risulta piuttosto indaginoso riuscire a superare il calcolo con un dispositivo: basket, cateterino a palloncino, Paraschute, Stone Cone, o altro in grado di bloccare a monte l'urolita. Non è infrequente in queste manovre la lesione sottomucosa dell'uretere con conseguente falsa strada ureterale. Nel tentativo di cercare un passaggio fra parete ureterale e calcolo ove dirigere il

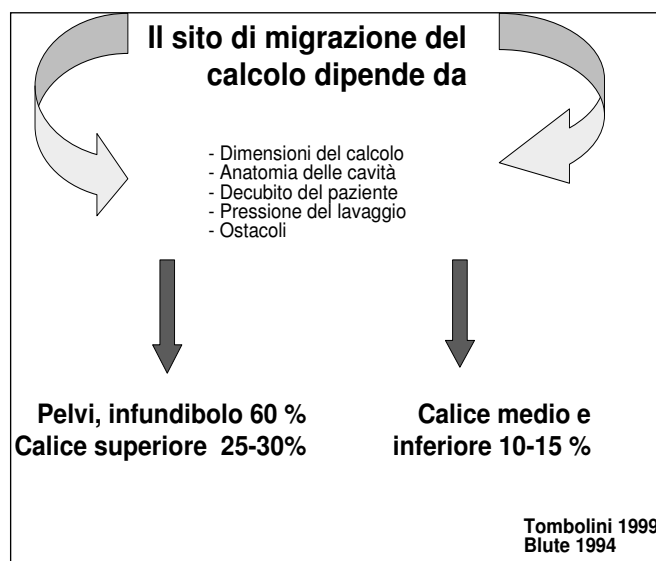


Fig. 5

cateterino, si aumenta la pressione di lavaggio e si cerca di ruotare lo strumento contro l'urolita stesso per distaccarlo dalla parete. A questo punto può verificarsi la retropulsione (22). Inoltre l'impiego di questi dispositivi aumenta il costo della procedura. In realtà solo lo stone-cone proposto da Dretler (23) si è rivelato veramente efficace nell'impedire il push-up (24-26) in particolare nella litotrixxia balistica ove la percentuale di retropulsioni si è ridotta di 6-8 volte rispetto al gruppo di controllo. Il sito di migrazione del calcolo riportato più frequentemente in letteratura è la pelvi (60%) seguita dal calice superiore (25%), meno frequente la migrazione immediata nel calice medio od inferiore (15%) (20) (Fig. 5). La sede di migrazione dipende dalle dimensioni del calcolo, dall'anatomia del sistema collettore, dal decubito del paziente, dalla pressione di lavaggio e dalla presenza di ostacoli (12). Dopo la retropulsione del calcolo solo il 10-15 % dei pazienti possono beneficiare di una ESWL immediata. Nella stragrande maggioranza dei casi viene posizionato uno stent e si rinvia il paziente ad ESWL differita e in qualche caso selezionato a PCNL. Tutto ciò può rivelarsi estremamente frustrante per il paziente e per l'urologo, poiché nonostante un'anestesia non è stata risolta definitivamente la patologia ma soltanto l'ostruzione e la sintomatologia. Viene quindi a proporsi quasi conseguentemente, un'altra possibilità di chiudere la partita con il calcolo subito e definitivamente consentendo al paziente un risveglio scervo dalla necessità di ulteriori procedure. Vale a dire la chirur-

gia intrarenale retrograda. La RIRS è considerata metodica di scelta nel trattamento della calcolosi del calice inferiore dopo l'insuccesso della ESWL (13, 27). Recenti studi (28) hanno confermato che l'ureteroscopia e la litotrissia laser possono essere praticati con sicurezza e efficacia nella calcolosi renale in pazienti in trattamento anticoagulante. Inoltre la procedura non ha mostrato nessun effetto negativo sulla funzionalità renale in pazienti con insufficienza renale lieve e moderata. La ULL e la RIRS con litotrissia laser vengono frequentemente preferite alla ESWL nel trattamento della litiasi pediatrica (29), e in quella della gravidanza (13). Inoltre rappresentano la metodica di scelta nella litiasi del calice inferiore in pazienti obesi o con grave comorbilità nei quali non è proponibile la ESWL e/o la PCNL (17). L'ureterolitotassi con strumento semirigido sottile che è considerata come metodica di prima scelta, addirittura comparabile all'espulsione spontanea per la rapidità di risoluzione del problema (Tasca 2007) si pone come scelta plausibile qualora la retropulsione sia avvenuta in una sede raggiungibile dallo strumento. La RIRS con ureteroscopia flessibile si è diffusa negli ultimi anni grazie alla miniaturizzazione degli strumenti, alla loro maneggevolezza e alla possibilità di deflessione estremamente ampia della loro estremità (30). In realtà molti centri che hanno acquisito l'apparecchiatura la utilizzano molto di rado per motivazioni disparate: lunghezza della procedura, tempi di scopia prolungati, ridotta esperienza da parte degli

operatori, facile deteriorabilità degli strumenti, preferendo altre metodiche. Solo pochi centri hanno messo a punto la procedura e arruolato casistiche ragguardevoli (5, 31). Va ricordato che la RIRS con strumento flessibile richiede quasi sempre il preventivo posizionamento di una camicia ureterale di grosso calibro, non sempre consente una visione ottimale e inoltre in mani meno che esperte ha un tasso elevato di complicanze e di calcolosi residua. Zattoni (5) precisa le tre principali problematiche della metodica: il superamento dell'ostio ureterale, la risalita dello strumento nella via escretrice e la scarsa visibilità legata all'esiguo diametro del canale operativo. Una volta introdotta una fibra laser o un basket la visione a causa del ridotto flusso di irrigazione può divenire problematica. In particolare nella pelvi. La procedura con ureteroscopia rigido o semirigido è invece metodica assodata e acquisita per quasi tutti gli urologi, facile e rapida a praticarsi e garantisce una visione ottimale mantenendo una pressione di irrigazione notevolmente più bassa rispetto allo strumento flessibile. Il motivo di ciò è dovuto allo scarico idrico che avviene per via anterograda fra lo strumento e la parete ureterale ove si forma un flusso laminare grazie alle caratteristiche dell'ureteroscopia metallico. Con lo strumento flessibile ciò non si verifica e il sistema intrarenale può essere sottoposto ad elevata pressione. Sono state infatti proposte guaine apposite da posizionare in uretere per far scorrere meglio lo strumento flessibile e ottenere lo scarico dell'acqua. Inol-

RIRS DI NECESSITA'
Trucchi e manovre per facilitare la litotrissia

URETEROSCOPIO SEMIRIGIDO

- Decubito laterale mediale (30-45 %), prono
- Anti-Trendelenburg ?
- Needle Renal Displacement (Mugiya 2004)
- Irrigazione da nefrostomica
- Depressione del lavaggio
- LaserTrissia: bassa frequenza, minimo snowstorm

Fig. 6

RIRS DI NECESSITA'
Ureteroscopia semirigido
Ausili e presidi per mantenere il calcolo nella pelvi

- Basket
- Nefrostomia
- Catetere a palloncino
- Lithocath Denstedt (1998)
- Gel Lidocaina (Zehri 2008)
- Parachute (Alken 2002)
- Stone Cone (Maislos 2004)
- Polimeri (meglumina, alginato di sodio, CMC, ecc)



Calcolosi residua 30 - 86 % Perlmutter 2008

Fig. 7

tre gli strumenti rigidi sono facilmente sterilizzabili e non a rischio di rapido deterioramento o di rottura come quelli flessibili. Per tutte queste motivazioni la RIRS rigida cosiddetta di necessità può trovare una sua precisa anche se ristretta indicazione.

Una volta constatata la retropulsione dell'uroлита in una sede intrarenale favorevole al trattamento con ureteroscopia rigida è necessario porre rapidamente il paziente in Trendelenburg accentuato e basculare il tavolo operatorio inclinandolo medialmente. Con queste manovre si riesce a contrastare efficacemente la migrazione per gravità dell'uroлита verso il calice inferiore e medio. Adirittura sono state proposte manovre particolari (Fig. 6) come il needle renal displacement di Mugiya (32) per permettere all'ureteroscopia di raggiungere il calcolo orientando il rene dall'esterno. Una serie di dispositivi: basket di varie fogge, anse, cateteri a palloncino, il paraschute (6), il lithocath (33) e lo stone-cone (34) e ancora l'iniezione di polimeri sono state reclamizzate con l'intento di evitare la dislocazione del calcolo durante la litotrissia ureterale e qualche autore (13) li ha proposti anche per l'utilizzo intrarenale (Fig. 7). Il gel di lidocaina proposto a Zehri (35) consiste nella instillazione di 2 ml di lidocaina attraverso un cateterino ureterale 5 Fr. posizionato con l'apice prossimalmente al calcolo. Nell'esperienza riferita dall'autore la percentuale di retropulsioni era scesa dal 28 al 4 % con l'utilizzo di questo accorgimento. Nella nostra esperienza il gel di lidocaina si è dimostrato utile anche nella pelvi in due casi riuscendo ad intrappolare il calcolo e favorire la litotrissia. Riteniamo che tale manovra sia sicuramente preferibile e scevra da qualunque rischio rispetto all'impiego di altri dispositivi che mentre in uretere possono assolvere la loro funzione di trattenere il calcolo ed evitarne la retropulsione, nel rene hanno scarsa possibilità di impiego e possono risultare lesivi della mucosa e della parete caliciale. La litotrissia con il laser ad olmio utilizzando una sonda da 365 mm è risultata molto efficace sia nella pelvi che nel calice superiore. Nei 4 casi descritti il laser ha consentito una frammentazione completa del calcolo. Non abbiamo mai utilizzato la litotrissia balistica ne quella ultrasonica. È ovviamente possibile l'impiego di entrambe queste forme di energia utilizzando uno strumento rigido e questo può rappresentare un indubbio vantaggio sulla RIRS con flessibile.

CONCLUSIONI

Possiamo ritenere la RIRS con ureteroscopia semirigida una metodica rapida, risolutiva, economica e facile da eseguire anche se ovviamente di nicchia poiché limitata alle sedi raggiungibili: pelvi e calice superiore e proponibile per calcoli di dimensioni superiori a 8-10 mm. La procedura necessita comunque di uno strumento di lunghezza adeguata, di un soggetto con anatomia favorevole e di alcuni particolari accorgimenti, ma consente l'impiego di qualunque tipo di energia. È comunque scevra da complicanze e non pregiudica alcun tipo di procedura successiva.

RIASSUNTO

La retropulsione di un calcolo ureterale nelle cavità renali rappresenta un inconveniente frequente in corso di litotrissia balistica e laser oscillando dal 6 ad oltre il 40 % nelle calcolosi dell'uretere prossimale. Il sito più frequente di migrazione è il calice superiore e la pelvi in oltre il 60% dei casi. La retropulsione del calcolo obbliga ad ulteriori procedure: ESWL, PCNL, RIRS con strumenti flessibili, Stenting Ureterale. Tutte queste procedure richiedono allungamento dei tempi operatori o ulteriori procedure. Nel periodo 1/2008-3/2009 su 48 calcoli ureterali sottoposti ad ULL con Laser ad Olmio presso il nostro centro, si è verificata una retropulsione in 12 casi. In 8 casi la sede di migrazione del calcolo era favorevole ad una prosecuzione dell'intervento con strumento rigido. In 2 casi tuttavia la lunghezza dell'ureteroscopia si è rivelata il fattore limitante. Nei 6 casi restanti, invece, abbiamo tentato la RIRS di necessità che ha avuto successo in 4 casi. Decisiva è risultata l'instillazione di gel di lidocaina per intrappolare il calcolo e il lavaggio attraverso la nefrostomia.

Se la sede di migrazione del calcolo è favorevole oppure se con lavaggio attraverso una nefrostomia di minima si può mobilizzare il calcolo, la RIRS con ureteroscopia rigida o semirigida può essere attuata con successo senza allungare i tempi dell'intervento e senza dover ricorrere ad ulteriori procedure.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article.

Indirizzo degli Autori:
Michele Ruoppolo
via Pontirolo 27,
24047 Treviglio (Bg),
micheleruoppolo@tiscalinet.it

BIBLIOGRAFIA

1. Sofer M; James D. Watterson; Timothy A. Wollin: Holmium: YAG-laser for upper urinary tract calculi in 598 patients. *The J. of Urology* Vol. 167, 31-34, January 2002
2. Haowen Jiang MD; Zhong WU: Ureteroscopic treatment of ureteral calculi Wight holmium: YAG-laser lithotripsy. *The J. of Endourology* Vol. 21; n° 2; February 2007
3. Cecchetti W; Cerruto MA; Dal Bianco M; Milani C; Zattoni F: A four year esperienze Wight Holmium YAG-laser: parameters of use. *Urologia*; Vol. 74, n° 3, pp. 155-159 2007
4. Preminger GM; Tiselius HG; Assimos DG; Alken P: Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urology* 2007; 52: 1610-31
5. Zattoni F; De Giorgi G; Valotto C: Flexibe ureterorenoscope: clinical applications and tecnica notes. *Urologia*; vol. 68, n° 3, 2001
6. Zheng W. And Denstedt JD: Intracorporeal lithotripsy. Update on technology. *Uro Clin North Am*; 27: 301, 2000
7. Hollenbeck BK; Schuster TG; Faerber GJ: Flexibe ureteroscopy in conjunction Wight in situ lithotripsy for lower pole calculi. *Urology* 2001; 58: 859-63
8. Wendt-Nordahl G; Trojan L; Alken P: Ureteroscopy for stone treatment using new 270 degrees semiflexible endoscope: in vitro, ex vivo, and clinical application. *J Endourol* 2007; 21: 1439-1444
9. Johnson DE; Cromeens DM: Use of the holmium: YAG-laser in urology. *Lasers Surg Med*, 12: 353, 1992
10. Webb DR; Kockelburgh R: The versapulse holmium surgical laser in clinical urology: a pilot study. *Minim Invas Ther*; 2: 23, 1993
11. Grasso M: Experience Wight the holmium laser as an endoscopic lithotrite. *Urology*; 48: 199, 1996
12. Teichman JM; Rao RD; Rogenes VJ: Ureteroscopic management of ureteral calculi: electrohydraulic versus holmium: YAG lithotripsy. *J Urol*; 158: 1357, 1997
13. Shah HN: Retrograde intrarenal surgery for lower pole renal calculi smaller than one centimeter. *Indian J of Urology* January 20, 2009
14. Stoller ML; Wolf JS; Hofmann R: Ureteroscopy without routine balloon dilation: an out come assessment. *J Urol*; 147: 1238, 1992
15. Bhatta KM; Rosen DI; Flotte TJ: Effects of shielded or unshielded laser and electrohydraulic lithotripsy on rabbit bladder. *J Urol*; 143: 857, 1990
16. Teichman JM; Vasser GJ; Beserra C: Holmium: YAG lithotripsy: photothermal mechanism converts uric acid to cyanide. *J Urol*; 160: 320, 1998
17. Tawfik ER; Bagley DH: Management of upper urinary tract calculi Wight ureteroscopic techniques. *Urology*; 53: 25-31, 1999
18. User HM; Hua V; Blunt LW: Performance and durability of leading flebile ureteroscopes. *J Endourol* 2004; 18: 735-8
19. Portis AJ; Rygwall R; Holtz C; Pshon N: Ureteroscopic laser lithotripsy for upper urinary tract calculi follow-up. *J Urol* 2006; 175:2129-33
20. Dretler SP: Ureteroscopy for proximal ureteral calculi: prevention of stone migration. *J Endourol* 2000 sep; 14 (7): 565-7
21. El-Graby EA; Bagley DH: Retrieval capabilities of different stone basket designs in vitro. *J Endourol* 1999; 13: 305
22. Ahmed M; Pedro RN; Kieley Sakornor JW: Systematic evaluation of ureteral occlusion devices: insertion, deployment, stone migration, and extrastrong. *Urology* 2009 May; 73 (5): 976-80
23. Dretler SP: The stone cone: a new generation of basketry. *J Urol* 2002; 167: 1405-6
24. Arancio M; Guglielmetti S; Delsignore A; Landi A: Stone core in ureteroscopic ballistic lithotripsy of proximal ureteral stones. *Urologia*, Vol. 75 n° 5 2008, pp. 237-240
25. Rodriguez GN; Fernandez Gonzalez I: Stone Cone: a device that prevents ureteral stone migration during intracorporeal lithotripsy. *Arch Esp Urol* 2005; 58: 329-34
26. Gonen M; Cenker A; Ozkardes H: Efficacy of Dretler stone cone in the treatment of ureteral stones Wight pneumatic lithotripsy. *Urol Int* 2006; 76: 159-62
27. Stern JM; Yiee J; Park S: Safety and efficacy of ureteral access sheaths. *J Endourol* 2007; 21: 119-23
28. Turna B; Stein RJ; Smaldone MC; Santos BR; Kefer JC: Safety and efficacy of flebile ureterorenoscopy and holmium: YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulante cases. *J Urol* 2008; 179: 1415-9
29. De Dominicis M; Matarazzo E; Capozza N; Collura G; Caione P: Retrograde ureteroscopy for distal ureteric stone removal in children. *BJU International*; 95, 1049-1052, 2005
30. Buscarini M; Conlin M: Update on flebile ureteroscopy. *Urol Int* 2008; 80: 1-7
31. Seveso M; Giusti G; Taverna GL; Piccinelli A; Benetti A; Peluso G; Graziotti P: Indicazioni e risultati della litotrixis con laser ad olmio nella calcolosi ureterale. *Urologia*; Vol. 67, n° 2, 2002
32. Mugiya S; Toshiki I; Maruyama S; Hadano S: Endoscopic features of impacted ureteral stones. *The J of Urology*; Vol. 171, 89-91, January 2004
33. Holley PG; Sharma SK; Perry KT; Turk TM: Assessment of novel ureteral occlusion device and comparison Wight stone cone in prevention of stone fragment migration during lithotripsy. *J Endourol*. 2005 Mar; 19 (2): 200-3
34. Maislos; Volpe et al: *J Endourol*. Vol 18 (9); 2004, pp. 862-864
35. Zehri AA; Ather MH; Siddiqui KM; Sulaiman MN: A randomized clinical trial of lidocaine jelly for prevention of inadvertent retrograde stone migration during pneumatic lithotripsy of ureteral stone. *J Urol* 2008 Sep; 180 (3): 966-8

Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule della vescica; nostra esperienza

M. Ruoppolo¹, E. Pezzica², R. Milesi¹, D. Corti², P. Mercurio², G. Fragapane¹

¹U.O. Urologia, Azienda Ospedaliera "Ospedale Treviglio Caravaggio" (Bergamo) - Italy

²U.O.A. Patologica Azienda Ospedaliera "Ospedale Treviglio Caravaggio" (Bergamo) - Italy

Neuroendocrine small-cell bladder cancer: our experience

INTRODUCTION. *Neuroendocrine bladder cancer is extremely rare, with an estimated incidence of 0.35-0.70% of all bladder tumors. The small-cell carcinoma represents the most frequent histologic variant described. Small-cell carcinoma is an epithelial tumor associated with a more aggressive behavior and poorer prognosis than transitional cell bladder carcinoma. The overall survival rate at 5 years does not exceed 8%. At the time of presentation 59% of patients have clinical stage >T2 and 56% show metastatic disease. In 50% of the patients, fatal progression occurs within 6 months. Local recurrence after radical surgery occurred in 50-70% of cases.*

PATIENTS AND METHODS. *We report three cases of pure neuroendocrine small-cell bladder cancer. Hematuria was the most common presenting symptom. Local advanced disease was present in all the cases with stage >T2, metastatic disease in 1 case, lymph node involvement and ureteral bilateral obstruction in 2. Two patients were treated by radical cystectomy, bilateral pelvic lymph node resections and urinary derivation. Platinum-based adjuvant chemotherapy was proposed but only two patients received the treatment. One patient with liver metastasis was managed only by extensive TUR and support regimen.*

RESULTS. *In 2 patients residual or relapsed cancer reappeared within 2 months after surgery. All of the three patients died of metastatic disease at 5, 7, and 13 months. Median overall survival was 7 months. The most common site of relapse and spread of disease was the peritoneum and intestinal tract, and the reason of death was uncontrolled acute hemorrhage from gastro-intestinal district.*

CONCLUSIONS. *In the absence of a prospective study, and because of the rarity of the disease, the best treatment for small-cell bladder cancer remains uncertain. Neoadjuvant chemotherapy with platinum regimen plus aggressive surgical approach will be the treatment of choice. The association of chemotherapy and radiotherapy should also be considered.*

KEY WORDS: *Small-Cell bladder carcinoma, Neuroendocrine differentiation, Therapeutic challenge, Poor prognosis, Multimodal treatment*

PAROLE CHIAVE: *Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule della vescica, Cattiva prognosi, Chemioterapia neoadiuvante di combinazione*

INTRODUZIONE

Il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule (SCC) è una comune variante istologica che rappresenta circa il 14% di tutte le forme neoplastiche primitive polmonari (1, 2). Questa forma istologica è stata descritta in numerosi siti extrapolmonari (3) ed anche a livello genito-urinario, tipicamente a carico della prostata e della vescica (4). Il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule della vescica (SCCB) è estremamente raro, con un'incidenza compresa fra lo 0.3 e l'1,35% di tutti i carcinomi vescicali (5-7). Questa variante istologica è stata descritta originariamente solo nel 1981 da Cramer (8). Fino al 2001 ne erano stati descritti in letteratura circa un centinaio di casi (9-11). Negli anni successivi il crescente interesse per questa particolare forma neoplastica ha portato ad un notevole incremento delle diagnosi. Nel 2006 si era giunti a circa 550 casi riportati in letteratura (12-18) e attualmente siamo ad oltre 800 (19) (Fig. 1). Fra i tumori neuroendocrini della vescica il carcinoma a piccole cellule rappresenta, comunque, la forma più frequente. I carcinoidi sono estremamente rari e i carcinomi neuroendocrini a grandi cellule sono stati descritti in meno di dieci casi (20, 21) (Fig. 2). Il carcinoma a piccole cellule della vescica rappresenta una forma tumorale dal comportamento estremamente aggressivo e con una prognosi molto peggiore del carcinoma transizionale (22, 23). La mediana di sopravvivenza per tutti gli stadi è 19.6 mesi e la sopravvivenza a cinque anni soltanto l'8.1% (24). Un trattamento standard non è stato ancora definito a causa della rarità della patologia che non consente studi prospettici (24). La sola chirurgia non si è dimostrata in grado di dominare la malattia (10). Nei centri più avanzati si propone un approccio multimodale basato su una chemioterapia aggressiva con regimi contenenti il platino e quindi chirurgia e/o radioterapia (17). Presentiamo la nostra esperienza su 3 casi di neoplasia neuroendocrina della vescica a piccole cellule afferiti recentemente al nostro centro e che sono andati rapidamente in progressione con exitus a pochi mesi dalla diagnosi.

CASISTICA

Nel periodo ottobre 2005 – dicembre 2008 abbiamo osservato 3 casi di neoplasia vescicale con componente neuroendocrina a piccole cellule su 178 neoplasie vescicali giunte alla nostra osservazione pari al 1,8%.

Mills	Am.J.Surg Path.	1987	12
Blomjous	Cancer	1989	18 (Review)
Holmgang	J.Urol	1995	25 (Review)
Grignon	Cancer	1992	22
Abbas	Urology	1995	106 (Review)
Lohrisch	J.Urol	1999	16
Algaba	Eur.Urol	2001	23
Siefker-Radtke	J.Urol	2004	26 (Anderson Cancer)
Cheng	Cancer	2004	64 (Multi-istituz.)
Choong	Modern Pathol	2005	55 (Mayo-Clinic)
Bex	Eur.Urol	2005	25 (Nederland ex)
Asmis	B.J.Urol	2005	12 (Canadian Ex)
Ismaili	In.J.Urol	2008	17 (Leon-Berard)
Mukesh	B.J.Urol	2009	20 (England Rev)

Fig. 1 - Carcinoma neuroendocrino vescicale (SCCB). Principali casistiche mondiali.

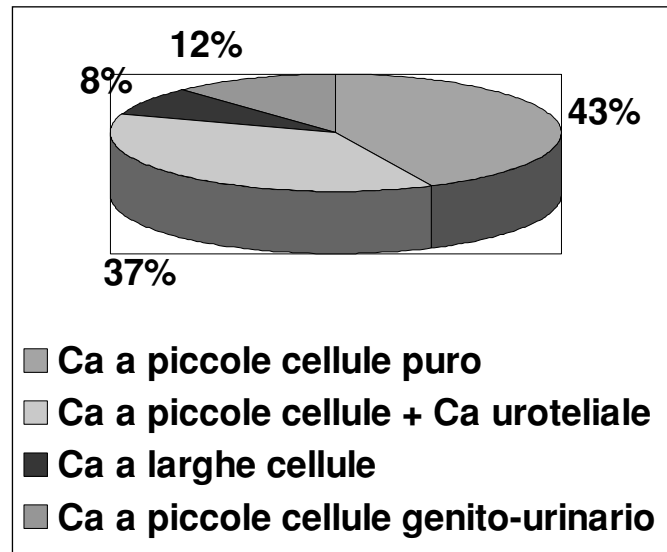


Fig. 2 - Suddivisione dei carcinomi neuroendocrini vescicali.

Caso 1

C.C. di anni 73, affetto da leucemia linfatica cronica con grave insufficienza respiratoria. Nel marzo 2005 dopo comparsa di ematuria terminale viene eseguita ecografia adome che evidenzia una neoformazione di 3,5 cm in sede retrotrigonale e inoltre numerose metastasi epatiche. Alla TURV carcinoma neuroendocrino a grandi cellule infiltrante massivamente la tonaca muscolare. La biopsia epatica ecoguidata conferma la natura neuroendocrina delle metastasi. Il paziente per le scadute condizioni generali viene sottoposto a chemioterapia con gemcitabina e carboplatino sospesa al secondo ciclo per intolleranza. Da allora solo



Fig. 3a

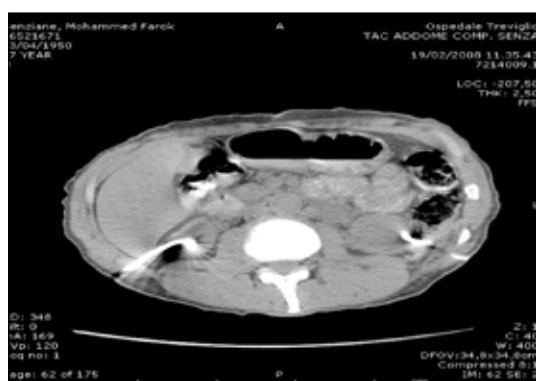


Fig. 3b

terapia di supporto. Il paziente giunge ad exitus a 13 mesi dalla TURV per progressione di malattia in sede epatica, peritoneale e con ripresa locale di malattia dopo la TURV.

Caso 2

C.G. di anni 77, sottoposto nel 1975 a gastrectomia totale per Ca del fondo gastrico e nel 2003 a prostatectomia radicale e RT adiuvante (45 Gy) in neoplasia prostatica pT2cN0M0R1G2 (Gleason Score 3+2). Nel 2004 trattamento endoscopico per stenosi dell'anastomosi. Dal settembre 2007 comparsa di disuria ingravescente ed ematuria persistente. Il paziente esegue cistoscopia, ecografia, urografia e CTM che risultano negativi. Alla biopsia con pinza a freddo flogosi cronica vescicale non attinica. Tuttavia, purtroppo, la sintomatologia viene attribuita alla pregressa radioterapia mentre i disturbi si accentuano. A giugno del 2008 per l'accentuarsi dell'ematuria e dei disturbi con dolore anche in sede ipogastrica, il paziente viene ricoverato presso il nostro centro. Viene eseguita ecografia, TAC Addome che mostra un minimo ispessimento della parete vescicale posteriore e CTM che risulta positivo in

un solo campione su tre. Al mapping vescicale ancora flogosi cronica vescicale. Ad agosto 2008 nuovo ricovero per ematuria persistente ed iniziale anemizzazione, dolore ipogastrico e rialzo della creatinemia: 1.4. Viene posizionato catetere vescicale 3 vie e lavaggio continuo. Viene effettuata valutazione endoscopica in anestesia locale che evidenzia un cospicuo edema bollosa ed eritema diffuso della vescica senza evidenza di franca neoplasia. Sbocchi ureterali non visibili. Si pratica TUR in anestesia generale con evidenza di neoformazione piatta, solida, ulcerata infiltrante il trigono con sbocchi ureterali non visibili. Alla Tur biptica frammenti totalmente neoplastici di proliferazione di carcinoma neuroendocrino a piccole cellule della vescica infiltrante massivamente la parete muscolare. La TAC (Fig. 3a) mostra una massa estesa per oltre 5 cm infiltrante il trigono con sconfinamento perivescicale; coesiste ureteroidronefrosi bilaterale che consiglia il posizionamento di nefrostomia (Fig. 3b). Si decide, viste le condizioni generali e il quadro di rapida progressione della neoplasia, di procedere al trattamento chirurgico e successivamente a chemioterapia adiuvante. Il paziente viene sottoposto ad intervento di cistectomia e ureteroileocutaneostomia sec. Wallace. In sede intraoperatoria risulta evidente lo sconfinamento neoplastico con infiltrazione della lamina prerettale. Il referto anatomopatologico parla di vescica diffusamente interessata da neoplasia centralmente ulcerata della parete posteriore del diametro di 3 cm. Istologicamente carcinoma neuroendocrino poco differenziato a piccole cellule, ulcerato, infiltrante la parete vescicale a tutto spessore e il tessuto adiposo perivescicale con interessamento del margine chirurgico (Fig. 4). Inoltre evidenza di focolai di carcinoma a piccole cellule nei tessuti molli periureterali a sinistra, altri focolai neoplastici nel contesto dell'elevatore dell'ano e della lamina prerettale. Gli elementi neoplastici risultavano positivi per Cromogranina, sinaptofisina, CK7, CKAE1-AE3 (Fig. 5). La stadiazione patologica risultava T4N3M0G3 per l'evidenza di compromissione linfonodale pelvica bilaterale. Il trattamento con gencitabina e platino veniva iniziato tardivamente e sospeso quasi subito. Il paziente giungeva ad exitus per emorragia infrenabile dal tratto digerente dovuta ad estesa infiltrazione neoplastica addominale, senza evidenza di diffusione polmonare od ossea.

Caso 3

B.G.F. paziente di 60 anni. Sottoposto nel ottobre 2007 a TUR per neoplasia di 3 centimetri sulla parete laterale destra della vescica. L'esame istologico rileva un carcinoma uroteliale di alto grado infiltrante estesamente la sottomucosa

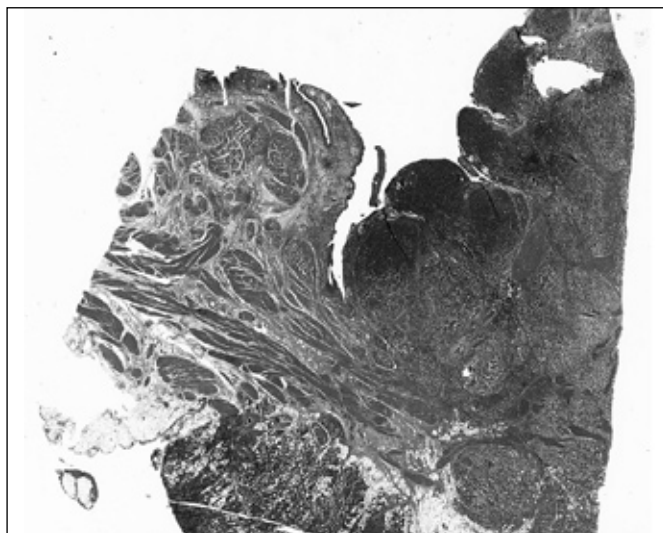


Fig. 4 - Preprato istologico da cistectomia radicale alla colorazione con ematossilina-eosina. Infiltrazione massiva della tunica muscolare e del pericistio da parte di piccole cellule neuroendocrine con nucleo ben evidente.

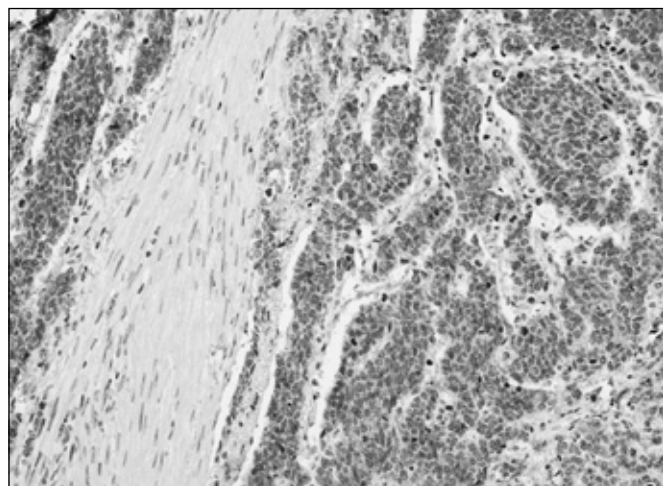


Fig. 5 - Valutazione con immunohistochimica del preparato precedente. Intensa positività delle cellule neuroendocrine alla cromogranina A.

con muscolare indenne e CIS. Viene consigliata immunoprofilassi con BCG che il paziente sospende alla seconda instillazione per intolleranza. Dopo due mesi ricovero per ematuria persistente con disuria. Alla TAC neoplasia recidiva infiltrante con inizile ureteroidronefrosi dx (Fig. 6a). A febbraio 2008 il paziente viene sottoposto a cistectomia radicale, linfadenectomia pelvica UICS secondo Wallace. L'esame patologico rivela un carcinoma neuroendocrino a piccole cellule, di 5 cm, infiltrante la vescica a tutto spessore ed



Fig. 6a

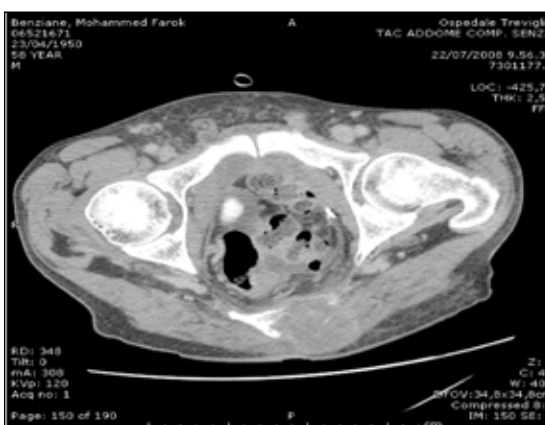


Fig. 6b

esteso al peritoneo parietale allo sbocco ureterale di destra con metastasi massive linfo e perilinfonodali ai linfonodi iliaci esterni di destra. Positività alla cromogranina ma non alla sinaptofisina. Il paziente viene dimesso in buone condizioni con indicazione a chemioterapia adiuvante. Dopo due cicli di chemioterapia con cisplatino e gemcitabina mal tollerati il paziente esegue una TAC di controllo che dimostra una voluminosa metastasi al sacro (Fig. 6b). Esegue radioterapia antalgica con 25 Gy. A 5 mesi dalla cistectomia ricovero per addome acuto da emoperitoneo. La TAC evidenzia una estesa massa che ingloba la neovescica e le anse intestinali. Il paziente giunge ad exitus per emorragia infrenabile dal tratto digerente nel giro di pochi giorni dal ricovero.

DISCUSSIONE

L'incidenza del carcinoma neuroendocrino della vescica è estremamente rara. Al momento, in letteratura sono ri-

portate soltanto 13 casistiche con almeno dieci casi. Nella casistica della Mayo Clinic del 2004 (18), su un periodo di osservazione di 28 anni e su 8345 pazienti valutati per neoplasia primitiva vescicale, sono stati riscontrati 44 casi di SCCB pari allo 0.53%. La predominanza dei maschi era 3:1 analoga al carcinoma transizionale e l'età media alla diagnosi di 66.9 anni con range 47.5-87.7. Nelle altre casistiche la predominanza maschile raggiunge il rapporto di 5:1 (15). Nella revisione di Asmis(14) viene riferita un'incidenza particolarmente elevata del 1.4% (12 casi su 858 carcinomi vescicali), mentre per il carcinoma neuroendocrino della prostata sono riportati solo 10 casi su 5066 carcinomi (0.2%). Il rapporto maschi:femmine era di 3:1. Nella casistica riportata da Ismaili (19) la percentuale aumenta al 1.8% a causa dell'elevato numero di forme neoplastiche metastatiche afferenti al centro Leon-Berard. La diagnosi di carcinoma neuroendocrino con immunofenotipo a piccole cellule della vescica è basata sul riscontro delle tipiche cellule rotonde e sulla positività alla cromogranina A e alla sinaptofina (14). L'eziologia del carcinoma neuroendocrino primitivo della vescica è sconosciuta anche se sono state postulate diverse teorie sulla sua origine. La presenza di elementi cellulari neuroendocrini in vescica è stata comunque ben documentata e alcuni autori (11) ritengono che sia possibile una trasformazione in senso maligno di tali cellule. Altri ritengono che le cellule neuroendocrine maligne possano originare da cloni di cellule totipotenti vescicali (6) oppure da una metaplasia insorta nell'urotelio (8, 25). Hailemariam (26), similmente alla nostra casistica, riporta un caso di SCC insorto in paziente già radiotrattato per carcinoma prostatico. Analogamente altri autori riferiscono di differenziazione neuroendocrina di carcinomi prostatici dopo terapia ormonale. In circa l'80% dei casi è presente una prolungata esposizione al fumo di sigaretta. I criteri diagnostici del carcinoma a piccole cellule vescicale sono analoghi a quelli del carcinoma a piccole cellule del polmone secondo i parametri stabiliti dalla WHO (27). Istologicamente la neoplasia si presenta in aggregati di piccole cellule rotonde od ovali con scarso citoplasma separati fra loro da un delicato stroma fibrovascolare, con cromatina ben evidente, membrana cellulare mal definita e riduzione od assenza dei nucleoli. Le mitosi sono molto frequenti. In alcuni casi la diagnosi viene posta esclusivamente in base allo studio morfologico, anche se la differenziazione neuroendocrina può non essere evidente agli studi di immunohistochimica o alla microscopia elettronica. Frequentemente il carcinoma a piccole cellule si associa

ad un'altra componente carcinomatosa (15) quasi sempre carcinoma uroteliale scarsamente differenziato (55%) e di rado adenocarcinoma o carcinosarcoma.

La diagnosi differenziale include il carcinoma uroteliale di alto grado, il carcinoma a piccole cellule della vescica, il linfoma e una lesione metastatica specialmente polmonare di carcinoma neuroendocrino. L'aspetto citomorfologico del linfoma è il più vicino al carcinoma neuroendocrino. Le cellule sono piccole con nuclei ovali o rotondi, con aumento del rapporto nucleo/citoplasma, mentre il nucleo è centrale e non eccentrico come nel carcinoma neuroendocrino e il nucleolo è quasi sempre prominente.

L'indagine immunohistochimica dimostra l'espressione dei markers di differenziazione neuroendocrina tra cui la cromogranina A, l'enolasi neurono-specifica (NSE) e la sinaptofisina. Il carcinoma vescicale a piccole cellule può secerne ormoni o neuropeptidi (23). Escrezione di ACTH è riportata da Choong (18) in un paziente. Una sindrome paraneoplastica è molto rara contrariamente al SCC del polmone e della prostata. Oltre la metà delle forme di SCCB sono associate ad altri istotipi, di norma carcinoma a cellule transizionali. Nella casistica di Ismaili (19) il 64% dei casi erano neoplasie miste. E nella multicentrica dell'Indiana di Cheng del 2004 (15) la percentuale di forme miste arrivava al 69%. Viceversa nella casistica di Choong del 2005 della Mayo Clinic (18) su 44 casi di SCCB 27 (61.4%) erano neoplasie pure, 13 associate a carcinoma transizionale e 4 ad adenocarcinoma o a carcinoma squamoso.

La malattia esordisce tipicamente con ematuria persistente e dimostra un pattern estremamente aggressivo con rapida infiltrazione della parete vescicale e diffusione retroperitoneale. Frequenti le localizzazioni metastatiche epatiche ed intestinali.

Alla diagnosi il carcinoma a piccole cellule è quasi sempre (75-99% dei casi) muscolo-invasivo e localmente avanzato (4, 6, 11, 15, 19). L'ematuria è il sintomo più frequente presentandosi nell'80-95% dei casi (18, 24), altri disturbi frequenti sono la disuria e i sintomi irritativi (6, 24). Sintomi tutti presenti nei nostri 3 pazienti. La precoce infiltrazione dell'uretere con rapida progressione verso l'ostruzione urinaria, l'idronefrosi e la I.R.C. da noi riscontrata viene riferita anche da altri autori (14, 16, 24). La neoplasia tende rapidamente ad approfondirsi nella parete vescicale e ad estrinsecarsi all'esterno con infiltrazione del retto e del piccolo intestino. Choong (18) riferisce che su 44 SCCB nel 20% dei casi la diagnosi era stata posta incidentalmente ad una reTURV, oppure alla cistectomia eseguita per TCC.

In altri casi il focolaio neuroendocrino era sottostante ad una neoplasia transizionale (9). Molti autori (14, 15, 18, 19) insistono sull'importanza di effettuare numerose biopsie profonde del detrusore per evitare il rischio di misconoscere la malattia. Estremamente rara l'insorgenza della neoplasia in diverticolo vescicale o nell'uraco. Solo due casi riportati in letteratura (28). La malattia tende a metastatizzare per via ematica, linfatica e per contiguità seguendo le tradizionali vie di diffusione del carcinoma transizionale. Frequenti anche le localizzazioni ossee. Sono invece rare le metastasi polmonari e quelle cerebrali, tanto che l'irradiazione profilattica del cranio che è raccomandata nel SCC polmonare non è suggerita per le forme vescicali. Anche le metastasi epatiche compaiono frequentemente nel corso della progressione neoplastica (17). Il coinvolgimento dell'ileo è riportato frequentemente. Bui (29) riferisce di un paziente trattato dapprima con TUR e successivamente con cistectomia con esito istologico di T3N2 e numerosi emboli neoplastici nel grasso perivescicale che era deceduto a meno di tre mesi dalla diagnosi per infiltrazione massiva del duodeno, del retto, del peritoneo, dell'aorta e del mesentere e del grasso peripancreatico. L'autopsia aveva dimostrato una massa di 18 cm estesa a tutto l'addome e il decesso era stato determinato da grave emorragia gastrointestinale complicata da DIC. Anche 2 dei nostri casi erano deceduti a seguito di emorragia dal tratto digerente. La compromissione linfonodale è del 68% nella casistica di Cheng (15), la più numerosa riportata in letteratura. La mediana di sopravvivenza per tutti gli stadi è di 19.6 mesi con un 8.1% di sopravvivenza globale a 5 anni (24).

Trattandosi di una forma neoplastica estremamente rara e molto aggressiva e in assenza di studi controllati, non vi sono ancora linee guida condivise per una terapia efficace dell'SCCB. Un report multi-istituzionale ha confermato che nella malattia muscolo-invasiva la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia da sole non sono in grado di influenzare la progressione della malattia (15). Un recente studio della Mayo Clinic riporta un migliore prognosi nei pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante e chirurgia rispetto alla sola chirurgia. Sved (16) ribadisce la cattiva prognosi nei casi trattati esclusivamente con cistectomia radicale. Abbas (24) rivedendo alcune delle casistiche pubblicate conclude che la chemioterapia deve sempre rappresentare il primo approccio terapeutico seguito preferibilmente dalla chirurgia. Mackey (4) ritiene che il SCC della prostata ha una prognosi peggiore di quello vescicale e che la chemioterapia con regimi basati sul platino prolunga la sopravvivenza soprattutto nelle forme vescicali. Lohrish (30), riferisce una sopravvivenza a 2 anni del

70% e a 5 anni del 44% in 10 casi che avevano SCCB limitato alla pelvi e trattato con chemioterapia integrata e radioterapia e Siefer-Ratke (17) riporta l'esperienza oltremodo positiva del M. D. Anderson Cancer Center con un 78% di sopravvivenza a 5 anni dopo chemioterapia neoadiuvante e cistectomia. Bastus (31) ha descritto una elevata sopravvivenza libera da malattia in 4 su 5 pazienti con neoplasia a piccole cellule della vescica trattata con chemioradioterapia sequenziale. Nella casistica del centro oncologico Leon Berard, Ismaili in 14 casi non metastatici di SCCB riporta una mediana di sopravvivenza di 38.6 mesi in pazienti trattati con cistectomia radicale e chemioterapia adiuvante (19). L'esperienza della Mayo-Clinic su 44 pazienti del 2004 riporta 6 sopravvivenze libere da malattia in pazienti in II stadio sec. TNM del 2002 su 8 trattati con cistectomia mentre su altri 4 trattati con cistectomia parziale o TUR vi era il 50% di ripresa di malattia con progressione e metastasi a distanza. Nello stadio III vi erano solo due pazienti vivi e liberi da malattia su 12 casi cistectomizzati dei 13 totali con una sopravvivenza a 3 anni del 76.9% e a 5 anni del 15.4%. Nello stadio IV su 19 pazienti valutabili solo 2 pari al 14.3% erano vivi a 3 anni. I 5 pazienti con metastasi a distanza presenti alla diagnosi, erano tutti deceduti entro 2 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza non era significativamente diversa per i pazienti con neoplasia endocrina pura oppure mista. Nell'esperienza canadese di Toronto (14) su 12 casi trattati con TUR estesa e chemioterapia di combinazione con cisplatino ed etoposide e successivamente radioterapia e ancora chemioterapia, 5 pazienti erano ancora vivi, 4 liberi da malattia, a 19.8 mesi dalla diagnosi. Nei due casi riportati dalla scuola di Verona (32) il trattamento endoscopico associato alla chemioterapia era risultato più efficace della cistectomia. Fiorito (33) riferisce di 3 casi andati rapidamente in progressione nel giro di poche settimane con un quadro di insufficienza renale ostruttiva da incarceramento ureterale, malattia diffusa ai linfonodi e interessamento peritoneale e nei quali l'exitus era sopraggiunto entro un mese per sindrome emolitica paraneoplastica o cachessia ingravescente. L'autore ribadisce che queste forme neoplastiche dovrebbero essere considerate delle vere e proprie urgenze urologiche e quindi rimarca la necessità di una precoce e tempestiva diagnosi con misure terapeutiche sistematiche basate in particolare sull'impiego della chemioterapia neoadiuvante.

Bui (29) rimarca l'importanza di fare diagnosi di SCC già sull'esame citologico per instaurare al più presto una chemioterapia aggressiva basata su schemi di combinazione con il platino. Nella nostra limitata esperienza l'approccio chirurgico, praticato in prima istanza, si è rivelato disastro-

so con una rapida disseminazione neoplastica, dovuta al calo delle difese dell'ospite, che non ha lasciato ulteriori spazi di manovra alla chemioterapia. L'esperienza di Mistrangelo (34) delle Molinette di Torino, nella quale un paziente con carcinoma neuroendocrino vescicale infiltrante era stato trattato con 5 cicli di RT sulla vescica e dopo la comparsa di metastasi epatiche sottoposto ad ulteriore linea di CT sempre con carboplatino ed etoposide con RC a livello epatico e ripresa di malattia vescicale trattata infine con cistectomia e comunque libero da malattia a 2 anni, deve far considerare come l'approccio sistemico debba essere privilegiato al momento della diagnosi di carcinoma neuroendocrino a piccole cellule della vescica.

CONCLUSIONI

La maggiore attenzione posta dai patologici nei riguardi del carcinoma neuroendocrino a piccole cellule della vescica ha permesso di ampliare, negli ultimi anni, le casistiche riportate in letteratura e migliorare le conoscenze di questa forma neoplastica. La prognosi del SCCB resta estremamente infausta rispetto alle altre forme di carcinoma vescicale per la spiccata tendenza ad infiltrazione locale e a metastatizzazione. La terapia multimodale rappresenta l'unica possibilità terapeutica.

RIASSUNTO

Il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule della vescica (SCCB) è estremamente raro, con un'incidenza compresa fra lo 0,3 e l'1,35% di tutti i carcinomi vescicali. In letteratura ne sono riportate alcune centinaia di casi. Si tratta

di una forma tumorale dal comportamento estremamente aggressivo e con una prognosi molto peggiore del carcinoma transizionale. La mediana di sopravvivenza per tutti gli stadi è oscillante da 4 a 8 mesi e la sopravvivenza a cinque anni raggiunge soltanto il 3-8%. Alla presentazione il 59% dei pazienti presenta uno stadio clinico superiore al T2 e il 56% metastasi a distanza. Il 50% dei pazienti va in progressione fatale entro 6 mesi dalla diagnosi. La recidiva locale dopo chirurgia arriva al 70% con identità percentuale di mortalità entro 2 anni. Un trattamento standard non è stato ancora definito a causa della rarità della patologia che non consente studi prospettici. Un approccio multimodale basato su una chemioterapia aggressiva con regimi contenenti il platino e quindi chirurgia e/o radioterapia rappresenta l'unico trattamento proponibile (17). Presentiamo la nostra esperienza su 3 casi di neoplasia neuroendocrina della vescica a piccole cellule afferiti recentemente al nostro centro e che sono andati rapidamente in progressione con exitus a pochi mesi dalla diagnosi.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article.

Indirizzo degli Autori:
Michele Ruoppolo
via Pontirolo 27,
24047 Treviglio (Bg),
micheleruoppolo@tiscalinet.it

BIBLIOGRAFIA

1. National Cancer Institute, DCCPS SRP, Branch CS. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, Public-Use Data (1973-2000). Available from: <http://www.seer.cancer.gov>. (cited on 2003 Apr) (submitted on 2002 Nov.)
2. Lenhard RE, Ostreen RT, Gansler T, Clinical Oncology. Atlanta: American Cancer Society, 2001: 271-2.
3. Ibrahim NB, Briggs JC, Corbishley CM. Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1645-61.
4. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998; 159: 1624-9.
5. Holmang S, Borghede G, Yohansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 1995; 153: 1820-1822.

6. Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, Van del Valk P, Meijer CJ. Small cell carcinoma and the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunoistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 1989; 64: 1347-1357.
7. Tria I, Algaba F, Condom E, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 2001; 39: 85-90.
8. Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1981; 47: 724-730.
9. Mills SE, Wolfe JT, Weiss MA, et al. Small cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. A light-microscopic, immunocytochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol*. 1987; 11: 606-617.
10. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* 1992; 69: 527-536.
11. Ali S, Reuter V, Zakowski M. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* 1997; 79: 356-361.
12. Mangar SA, Logue JP, Shanks JH, Cooper RA, Cowan RA, Wylie JP. Small cell carcinoma of the urinary bladder: 10 years experience. *Clin Oncol* 2004; 16: 523-7
13. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, Pos F, van Boven H, Meinhardt W, et al. Small cell carcinoma of bladder: A single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 2005; 65: 295-9.
14. Amis TR, Reaume MN, Dahrouge S, Malone S. Genitourinary small cell carcinoma: A prospective review of treatment and survival patterns at The Ottawa Hospital Regional Cancer Center. *BJU Int* 2006; 97: 711-5.
15. Cheng L, Pan CX, Yang WJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Haiqun L, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* 2004; 101: 957-62.
16. Sved P, Gomez P, Manoharan M, Civantos F, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2004; 94: 12-7.
17. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: A retrospective review of the MD Anderson cancer experience. *J Urol* 2004; 172: 481-4.
18. Choong NW, Fernando Quevedo J, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 2005; 103: 1172-8.
19. Ismaili N, Elkarak F, Heudel PE, Flechon A, Droz JP. Small cell carcinoma of the bladder: The Leon-Berard cancer centre experience. *Indian J Urol* 2008; 24: 494-497.
20. Evans AJ, Al-Maghrabi J, Tsihlias J, Lajoie G, Sweet JM, Chapman WI. Primary lymphoma of the bladder. *Arch J Pathol Lab Med* 2002, 126 (10): 1229-1232.
21. Tanello M., Bettini E., Griggi S., Moretti A.I., et al. Primary large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Urologia* 2005; 72 (2): 280-281.
22. Madersbache S, Hochreiter W, Burkhard F, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today: a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 690-696
23. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 666-675.
24. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology*. 1995; 46: 617-630.
25. Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK, Marshall FF, Epstein JI. Advanced small cell carcinoma of the bladder. Successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1928-1936.
26. Hailemariam S., Gaspert A., Komminoth P, Tamboli P, Amin M. Primary, pure large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 1998; 11: 1016-20.
27. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. WHO histologic typing of urinary bladder tumors. Berlin: Springer, 1999.
28. Henly DR, Farrow GM, Zincke H. Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology* 1993; 42: 635-639.
29. Bui M, and Walid E Khalbuss. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder with coexisting high-grade urothelial carcinoma: a case report and review of the literature. *Cyto J* 2005; 2:18: 1186-90.
30. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999; 86: 2346-2352.
31. Bastus R, Caballero JM, Gonzalez G, Borrat P, Casalots J, Gomez de Sequera G. Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: results in five cases. *Eur Urol* 1999; 35: 323-6.
32. Caleffi G, D'Amico A, Porcaro A.B, Ficarra V, Malossini G. Il carcinoma neuroendocrino "a piccole cellule" della vescica: descrizione di due casi. Cattedra e Divisione Clinicizzata di Urologia. Università degli Studi di Verona. Abstracts 48° convegno della SUNI pag 89. 1999.
33. Fiorito C., Lucca L., Oderda M., Mondino P., berta G., Cattaneo E.A., Valentino F., Zitella A., Pacchioni D., Tizzani A. neuroendocrine bladder cance. *Oncological emergency ?*. *Urologia* 2008; 75 (1): 57-61.
34. Mistrangelo M., Ardina M., Donadio M. Carcinoma Neuroendocrino a piccole cellule della vescica. Rapida evolutività e spiccata sensibilità alla terapia. *Urologia* 2005; 72 (2): 280-281.

Recidiva uretrale di Ca infiltrante dopo trattamento con BCG per Ca in situ vescicale

M. Ruoppolo, M. Gozo, R. Milesi, R. Spina, G. Fragapane

U.O. Urologia - Azienda Ospedaliera "Ospedale Treviglio-Caravaggio" (Bergamo) - Italy

Urethral recurrence of invasive carcinoma following BCG treatment for bladder Ca in situ

CIS is a flat, high-grade, non-invasive microscopic urothelial carcinoma. It is considered a precursor of invasive bladder cancer. CIS is classified as primary, secondary or concurrent, when occurred as isolated CIS without concurrent papillary tumors, or detected during the follow-up of patients with a previous papillary tumor, or finally in the presence of bladder neoplasm. BCG is widely established as the treatment of choice for CIS with a success rate of approximately 70%. BCG reduces the risk of progression of CIS into invasive carcinoma in 30 to 50% of cases. Direct and prolonged contact between the urothelium and BCG is a prerequisite for successful therapy. Discovery of CIS in the prostatic or membranous urethra represents an ominous sign. CIS may be present only in the epithelial lining of the prostatic urethra or in the ducts, or in the worst case it may be found in the prostatic tissue stroma. Urethral involvement by CIS is at high risk of tumor progression and development of metastases due to reduced thickness of lamina propria and absence of muscularis mucosa. 83 patients, enrolled from 1/1996 to 12/2005 at our urological department with CIS: primary (focal and multifocal) in 25, secondary in 7 and concurrent in 51 (associated with T1bG3 cancer in 37 cases), and urethral CIS in 5 and conservatively treated by TUR and intravesical instillations of BCG, 4 developed afterwards only invasive cancer of the urethra in the absence of bladder involvement. In 2 cases cancer arised from the prostatic fossa after TURP, in 1 from membranous urethra and in the last from prostatic ducts. Among the 4 patients, 3 were treated by cystoprostatourethrectomy and Platinum-based chemotherapy, 1 refused surgical treatment. Two patients died for disseminated disease. 1 patient is alive at 60-month's follow-up. In the last patient cancer relapsed at 36-month's follow-up. We conclude that prostatic/urethral involvement during follow-up after successful intravesical treatment with BCG in CIS represents a high risk of developing invasive and incontrolled cancer. A careful watch is recommended in these patients.

KEY WORDS: Transitional cell carcinoma, Urethral recurrence, Bacillus Calmette-Guérin, Bladder CIS

PAROLE CHIAVE: Carcinoma in situ vescicale, Bacillo di Calmette-Guerin, Recidiva uretrale di TCC

INTRODUZIONE

Fin dal 1976 la somministrazione endovescicale del bacillo di Calmette-Guerin (BCG) viene utilizzata nel trattamento e nella profilassi delle recidive del carcinoma in situ (CIS)

e del carcinoma vescicale superficiale (1-3). L'efficacia del trattamento topico intravesiciale con BCG nel carcinoma in situ della vescica è universalmente nota e documentata e comunque superiore ad altri agenti chemioterapici (2,3). Il BCG migliora la prognosi, riduce il rischio di progressione

e aumenta la sopravvivenza nel TCC superficiale ad alto rischio associato a CIS (4). La percentuale di successo si aggira intorno al 70% (3). Nell'esperienza del Southwest Oncology Group di Lamm del 2000 (5) si era osservata una completa scomparsa del CIS nell'84% dei casi e la risposta si era mantenuta per 5 anni nel 70% dei pazienti. Inoltre la somministrazione del BCG aveva ridotto del 30-50% il rischio di progressione verso il Ca invasivo. Anche nell'utilizzo su localizzazioni extravescicali del carcinoma uroteliale transizionale il BCG si è dimostrato efficace. È stato infatti impiegato nel trattamento del Ca uroteliale superficiale e del CIS nell'alto apparato urinario (6-8) e dell'uretra prostatica (9,10,11). Nell'uretra più distale, anch'essa a rischio di localizzazione di malattia sia macroscopica che di Cis, con le tecniche attuali di instillazione non è possibile ottenere un sufficiente contatto fra il farmaco e la mucosa. Esistono tuttavia delle esperienze episodiche favorevoli nell'uretra bulbare (12). La localizzazione uretrale del CIS è presente solo nel 0.5% delle neoplasie superficiali isolate della vescica e sale al 5-10% nelle neoplasie infiltranti in concomitanza o successivamente all'exeresi della vescica, mentre arriva fino al 15-30% qualora vi sia un carcinoma in situ primitivo o associato ad una forma macroscopica superficiale od infiltrante della vescica (13). Inoltre la localizzazione uretrale per le caratteristiche anatomiche: assenza di tonaca muscolare sottomucosa e ridotto spessore della lamina propria è particolarmente a rischio di invasione vascolare e disseminazione a distanza.

CASISTICA

Nel periodo gennaio 1996 – dicembre 2005, abbiamo arruolato 83 pazienti con riscontro di carcinoma in situ della vescica, 69 maschi e 14 femmine con età media di 70.4 anni (Fig. 1). In 11 casi si trattava di CIS primitivo, in 14 casi di CIS secondario, mentre il CIS era concomitante ad un carcinoma vescicale superficiale in 21 casi e ad un carcinoma infiltrante la sottomucosa o la muscolare focalmente in 37 casi. Fra le neoplasie Ta vi erano 4 forme di basso grado e 17 di alto grado, mentre fra quelle infiltranti ben 32 erano di alto grado (Fig. 2). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento con BCG. È stato utilizzato il ceppo Connaught, 81 mg in 50 ml di soluzione fisiologica per 2 ore x 1 volta alla settimana per 6 settimane e successivo mantenimento per 6-12 mesi. Tutti i pazienti sono stati valutati con citologia urinaria, ecografia apparato urinario,

Età 70.4 anni, M:F 69:14	
• Anamnesi di fumo di sigaretta	45 pz (56 %)
• CIS Primario	= 11 pz
• CIS Secondario	= 14 pz
• CIS Concomitante	
	Ca superficiale (Ta) = 21 pz
	Ca infiltrante T1b = 32 pz
	T2f = 5 pz
• Citologia:	positiva = 69
	negativa = 8
	inadeguata = 6
• CIS Uretrale	= 5

Fig. 1 - Trattamento del CIS vescicale (1/96-12/05). Caratteristiche dei pazienti

urografia e flussometria e sottoposti a resezione completa delle lesioni macroscopiche e mappaggio vescicale a freddo in anestesia con associata uretroscopia e palpazione bimanuale. Una biopsia dell'uretra prostatica è stata effettuata in 59 casi con riscontro di CIS in 5 casi. Il trattamento con BCG è iniziato dalla 10 alla 15° giornata postoperatoria previa intradermoreazione alla tubercolina. Nei pazienti con CIS uretrale l'istillazione è stata estesa anche all'uretra utilizzando una pinza stringipene.

RISULTATI

Tre pazienti hanno sospeso il trattamento per una grave reazione tubercolare con febbre persistente e compromissione sistemica e 7 per intolleranza. Sui restanti 73 pazienti 6 sono stati trattati altrove di cui due con cistectomia e 3 di costoro sono deceduti per neoplasia vescicale disseminata. Su 67 pazienti valutabili abbiamo osservato progressione di malattia in 27 casi: 2 con solo carcinoma in situ primitivo, 4 con ca superficiale e 21 con ca invasivo associato. La progressione è avvenuta in vescica esclusivamente in 18 casi, in uretra e in vescica contemporaneamente in 5 casi mentre 4 pazienti con quadro vescicale negativo hanno sviluppato una neoplasia infiltrante dell'uretra prostatica in 2 casi e della loggia prostatica (pregressa TURP) in due casi (Fig. 3). Due di costoro sono stati sottoposti a uretrocistectomia + chemioterapia adiuvante di combinazione con platino e sono viventi a 60 e 36 mesi di follow-up, il primo senza ripresa di malattia e il secondo con metastasi linfo-

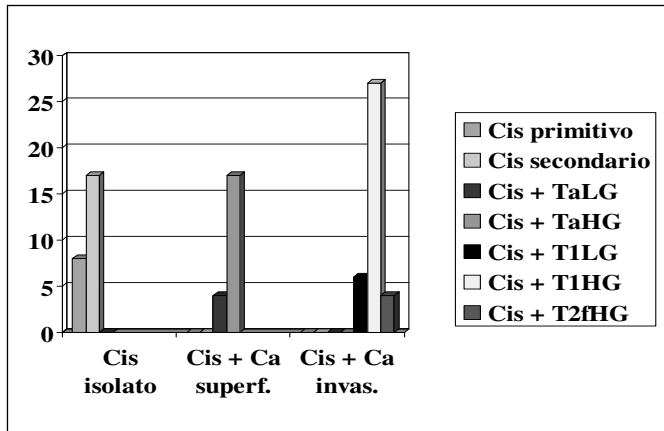


Fig. 2 - Immunoterapia con BCG nel Cis: 1/1996-12/2005.

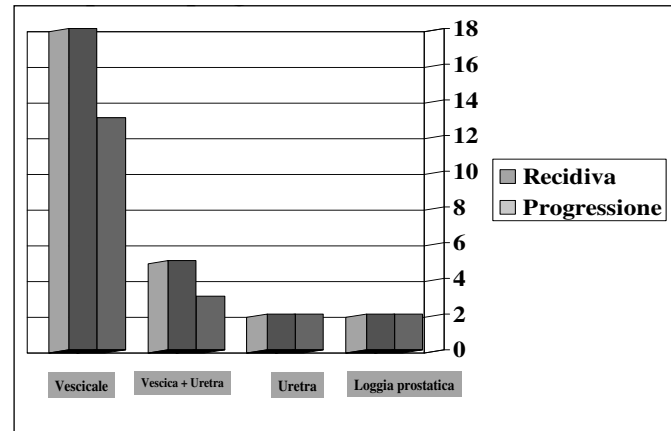


Fig. 3 - Immunoterapia con BCG nel Cis: 1/1996-12/2005. Ripresa e progressione di malattia.

nodali. Il terzo paziente è deceduto dopo la cistectomia, effettuata altrove, per l'insorgenza di metastasi linfonodali mediastiniche e sovraclaveari e metastasi cerebrali dopo 14 mesi. Il quarto paziente che aveva rifiutato l'intervento e la chemioterapia è deceduto per metastasi polmonari diffuse dopo 18 mesi (Fig. 4).

DISCUSSIONE

Il CIS non rappresenta un precursore del cancro bensì un precursore del cancro invasivo (14). L'intervallo per la progressione da CIS a carcinoma invasivo oscilla da 3 a 77 mesi (15). Un CIS può essere primario quando si presenta isolato lungo il tratto urinario: pelvi, uretere, vescica, uretra; secondario quando viene riscontrato nel follow-up di una neoplasia papillare ed infine concomitante quando si evidenzia in presenza di una neoplasia papillare (16). Il CIS dell'uretra si presenta di norma nell'uretra prostatica sia nella mucosa dell'uretra prostatica stessa che nascosto nello stroma o nei dotti (17). Una localizzazione primitiva di CIS nell'uretra membranosa o bulbare senza evidenza in uretra prostatica, rappresenta un'evenienza molto rara inferiore all'1% (18). Praticamente inesistente la localizzazione primitiva nell'uretra anteriore. Non è infrequente invece una localizzazione nella loggia prostatica dopo TURP (17). I fattori di rischio per il CIS uretrale sono stati dibattuti da diversi autori. Secondo Kakizoe (19) soltanto un CIS multifocale con localizzazione all'orifizio uretrale interno e all'uretra prostatica rappresenta un rischio per lo sviluppo

di un ca uretrale con una percentuale del 21% su 19 pazienti esaminati. Mentre su 33 pazienti senza CIS diffuso nessuno aveva manifestato TCC uretrale nel periodo di osservazione. Ad analoghe conclusioni perviene Freeman (20) con una percentuale di TCC uretrale del 2.9% su 174 pazienti che non presentavano CIS dell'uretra prostatica. Erckert (13) su una casistica di 910 pazienti con un'incidenza di TCC uretrale del 6.1% conclude che il CIS che non interessa il collo vescicale non rappresenta un rischio significativo per il coinvolgimento uretrale. Nel trattamento del CIS il BCG rappresenta la migliore modalità terapeutica non chirurgica. Il thiotepa ha un tasso di risposte del 29%,

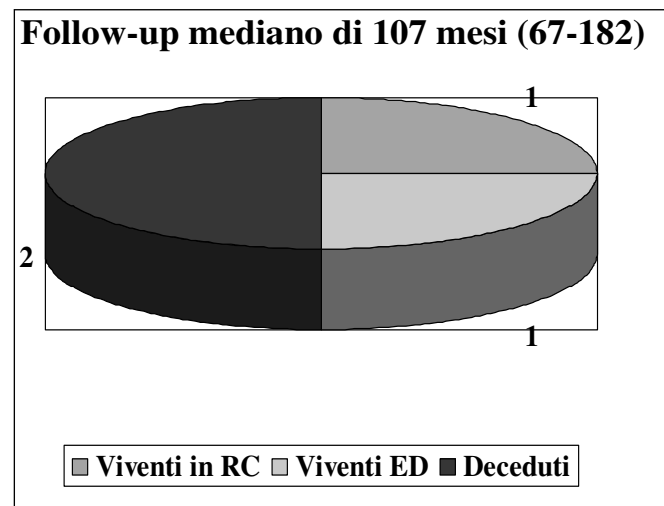


Fig. 4 - Risultati.

la doxorubicina del 38% e la mitomicina C del 48% (21). Con il BCG si ottiene una percentuale di successi oscillante dal 42 all'83% ad un follow-up minimo di un anno (22). Inoltre la monoterapia con BCG proseguita per 12 mesi, in un ampio studio scandinavo del 2003 (16), risulta molto più efficace della terapia alternante con BCG e Mitomicina, anche se quest'ultima mostra minori effetti collaterali. Il meccanismo d'azione del BCG non è ancora noto, ma sembra invariabilmente associato ad un aumento della ciclina D1 e D3 che hanno un effetto citotossico sulle localizzazioni neoplastiche intraepiteliali (5). Il CIS uretrale primitivo ha una frequenza estremamente ridotta: 0.3-0.5%. Un CIS uretrale è invece presente nel 2-6% delle neoplasie superficiali della vescica (16, 23) ma arriva fin al 15-30% in caso di neoplasia infiltrante associata a CIS vescicale. Nella vasta casistica della Mayo Clinic del 2002 si riporta un 26% di CIS uretrale. Soloway su una revisione di 63 maschi con cancro vescicale superficiale trattati con TUR ed instillazione endovescicale (diversi farmaci) riporta che 10 soggetti svilupparono TCC nell'uretra prostatica (24). L'intervallo fra la prima somministrazione endovescicale e la diagnosi di TCC prostatico era di 17 mesi con range di 3-42. Inoltre il fallimento di una terapia per CIS vescicale comporta un aumento del rischio di localizzazione uretrale (25). Nella maggior parte dei casi pazienti che non hanno CIS in vescica non vengono quasi mai biopsiati in uretra per cui la reale incidenza di questa forma neoplastica primitiva è ancora misconosciuta.

Il TCC invasivo dell'uretra prostatica è difficile da trattare ed è gravato da una prognosi infausta (26). La cistoprostatouretrectomia totale è il trattamento raccomandato. Tuttavia se il carcinoma si limita alla mucosa e non infiltrava i dotti o lo stroma e gli acini un trattamento con BCG può risultare efficace. Orihuela (11) su 125 pazienti maschi con TCC superficiale trattato con BCG, riferisce che in 15 casi vi era una compromissione neoplastica dell'uretra prostatica. In tredici pazienti si ottenne comunque la totale scomparsa della neoplasia sia in vescica che in uretra con il BCG. Questa esperienza sta a significare che il ca superficiale e il CIS dell'uretra prostatica può essere adeguatamente trattato con il BCG, purché sia sicuramente limitato alla mucosa. Il rischio di instillare il BCG in uretra prostatica è quello di provocare una prostatite granulomatosa che si aggira intorno all'1% (27). In molti casi si tratta comunque di una patologia asintomatica. Talvolta la lesione granulomatosa può far sospettare un cancro prostatico per cui si impone la biopsia. I risultati di Esrig ed altri (28) hanno suggerito

che la prognosi del carcinoma dell'uretra prostatica non invasivo è probabilmente equivalente a quella dei tumori T1 multifocali o dei CIS vescicali. Inoltre è indicato il medesimo trattamento. Nonostante il timore di alcuni autori la contemporanea resezione delle neoplasie vescicali e prostatiche non sono a rischio di impianto di cellule tumorali nella loggia prostatica (29). Herr (18) comunque riferisce che la TUR ha un ruolo fondamentale, dal momento che il BCG ha un'azione limitata sulla mucosa prostatica intatta. Palau (23) invece ritiene la TURP eccessiva e consiglia soltanto la resezione della mucosa della loggia. Qualunque soluzione di continuo della membrana basale dell'uretra prostatica e dei dotti determina comunque un aumento del rischio di progressione. Tutti i pazienti trattati con TUR devono quindi essere sottoposti a biopsie endoscopiche della prostata successive al trattamento primario per assicurare l'effettiva remissione della malattia (17). L'invasione dello stroma prostatico dà indicazione alla cistectomia radicale. La presenza di un ca in situ dell'uretra (prevalentemente uretra prostatica e membranosa) è particolarmente a rischio prognostico data la sottigliezza della lamina propria nell'uretra e l'assenza della muscolaris mucosa. Il superamento della lamina propria espone infatti al rischio di precoce disseminazione ematica e linfatica in particolare ai linfonodi inguinali. A 5 anni infatti la sopravvivenza per ca uretrale infiltrante non supera il 14% anche con i trattamenti chirurgici e chemioterapici più aggressivi (30). Per tale motivo la presenza di un CIS uretrale richiede un trattamento topico aggressivo. Il contatto diretto fra urotelio e BCG rappresenta un requisito indispensabile (31). Herr (32) riporta la comparsa di TCC nell'uretra prostatica dopo terapia endovescicale risolutiva a dimostrazione di un insufficiente contatto fra BCG e mucosa. Lo stesso Herr (7) riporta una lunga remissione di CIS nella pelvi renale dopo prolungato trattamento topico con BCG. Analoga esperienza riferisce Studer (6). In 7 su 8 pazienti si ebbe la scomparsa del CIS dell'alto apparato urinario dopo trattamento topico con BCG. Nella nostra esperienza nei 5 casi con CIS dell'uretra prostatica l'instillazione è stata eseguita retraendo il catetere dalla vescica e iniettando in uretra posteriore circa 5-7 ml di soluzione e posizionando immediatamente una pinza stringipene. È necessario assicurarsi che non ci sia un'instabilità vescicale. In un caso infatti l'applicazione della pinza stringipene in un paziente con iperreflessia del detrusore e reflusso vescico-ureterale aveva provocato una grave sepsi da micobatterio tubercolare risolta con difficoltà dalla terapia specifica. Alcuni autori raccomandano

la TUR del collo vescicale o la TURP per favorire il contatto fra l'immunoterapico e l'epitelio dell'uretra in concomitanza con l'instillazione vescicale. Altri suggeriscono l'associazione di chemioterapia di combinazione con platino al BCG topico. Un ulteriore trattamento con BCG topico in uretra è considerato da alcuni autori (27). Ma la maggior parte degli autori ritiene che le caratteristiche dell'uretra impongano un trattamento chirurgico precoce ed aggressivo rispetto al CIS vescicale (20). In ogni caso uno stretto follow-up è raccomandato. In particolare nella nostra casistica in 4 casi di completa remissione del quadro vescicale abbiamo osservato la progressione di malattia in uretra con successiva diffusione metastatica a distanza in 3 casi. Solo un paziente sottoposto a tempestiva chirurgia radicale associata a chemioterapia adiuvante è tuttora vivente e libero da malattia a oltre 60 mesi di follow-up.

CONCLUSIONI

Nei pazienti sottoposti a trattamento con BCG del CIS vescicale, anche in assenza di CIS in uretra deve essere effettuato un attento monitoraggio dell'uretra per il rischio di ripresa di malattia transizionale infiltrante nell'uretra e nella loggia prostatica. Il rischio è maggiore nei pazienti con Ca di alto grado associato al CIS. La persistenza di un citologico positivo con mapping vescicale negativo impone una rivalutazione accurata dell'uretra e al fallimento della terapia topica una precoce chirurgia demolitiva.

RIASSUNTO

Il carcinoma in situ (CIS) rappresenta una forma neoplastica microscopica, piatta, di alto grado limitata alla mucosa uroteliale e rappresenta un precursore del carcinoma invasivo uroteliale. Il CIS viene classificato come primario, quando si manifesta isolatamente senza altre manifestazioni macroscopiche, secondario quando insorge dopo il trattamento di un precedente carcinoma uroteliale e concomitante quando si associa ad una forma papillare od invasiva di neoplasia uroteliale. Il bacillo di Calmette-Guerin (BCG) è considerato il trattamento di scelta del CIS con una percentuale di successo che oscilla intorno al 70% dei casi. Il BCG riesce a ridurre il rischio di progressione del CIS verso il carcinoma invasivo del 30-50%. Il meccanismo d'azione del farmaco non è ancora noto ma si-

curamente coinvolge la produzione di ciclina D1 e D3 che esplicano azione citotossica sulle cellule neoplastiche. È comunque necessario per il successo del trattamento un prolungato contatto fra l'urotelio e il BCG. La presenza di CIS in uretra, concomitante o successivo al trattamento vescicale rappresenta un fattore prognostico negativo. Il CIS può limitarsi al solo epitelio che riveste l'uretra prostatica oppure essere presente nei dotti prostatici o negli acini e infine penetrare nello stroma prostatico. Quest'ultima evenienza rappresenta l'evenienza più sfavorevole dovendosi considerare come una vera e propria forma T4.

Dopo intervento di TURP la colonizzazione della fossa prostatica da parte del CIS aggrava la prognosi. Il CIS uretrale è ad alto rischio di progressione a causa della sottigliezza della lamina propria sottostante all'urotelio e dell'assenza di muscolaris mucosae, soprattutto a livello dei dotti ove non esiste una lamina propria al disotto della membrana basale. In questi casi è rapida l'invasione dei vasi della sottomucosa e dello stroma e la diffusione neoplastica a distanza. Nel periodo gennaio 1996 – dicembre 2005 abbiamo riscontrato 83 pazienti con CIS vescicale: primario in 25 casi, secondario in 7 e concomitante in 51. In 37 casi, il CIS era associato a carcinoma infiltrante la sottomucosa: T1G3. In 5 casi una biopsia aveva rivelato CIS nell'uretra prostatica. I pazienti sono stati trattati con BCG dopo TUR vescicale e TURP in 3 casi. Nel follow-up si è avuta progressione di malattia in 27 casi. 4 pazienti con CTM positivo hanno sviluppato un carcinoma invasivo dell'uretra con quadro vescicale di negatività documentato dal mapping. Tre sono stati sottoposti a cistoprostatourectomia totale e chemioterapia adiuvante. Due pazienti sono deceduti per malattia metastatica. Altri due sono viventi, uno libero da malattia a 60 mesi di follow-up.

L'eventualità di una progressione di malattia in uretra nel follow-up di un CIS, anche in presenza di un quadro vescicale negativo, deve essere considerata e quindi attentamente ricercata anche con TUR e biopsie profonde.

Disclaimers

The authors have non proprietary interest in regards to this article.

Indirizzo degli Autori:
Michele Ruoppolo, M.D.
Via Pontirolo 27,
24047 Treviglio (Bg),
micheleruoppolo@tiscalinet.it

BIBLIOGRAFIA

1. Morales A; Eidinger D; Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol* 1976; 116:180-183.
2. Lamm DL: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J. Urol* 1985; 134: 40-47.
3. Brosman SA: The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J. Urol* 1985; 134:36-39
4. Adrian PM; Van Der Meijden; Richard J; Sylvester; Wim Oosterlinck; Aldo V. Bono. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 Bladder Tumors Is Not Associated With Increased Toxicity: Results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *European Urology* 2003; 44: 429-434.
5. Lamm DL; Blumenstein BA; Crissman JD; Montie JE; Lowe BA. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000; 163: 1124-9.
6. Studer UE; Casanova G; Kraft R; Zingg EJ: Percutaneous bacillus Calmette-Guerin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. *J Urol* 1989; 142: 975-977.
7. Herr HW: Durable response of a carcinoma in situ of the renal pelvis to topical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1985; 134: 531-532.
8. Smith AD; Orihuela E; Crowley AR: Percutaneous management of renal pelvic tumors: A treatment option in selected cases. *J Urol* 1987; 137: 852-856.
9. Hillyard RV Jr; Ladaga L; Schellhammer PF: Superficial transitional carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: Results of treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1988; 139: 290-293.
10. Bretton PR; Herr HW; Whitmore WF; Badalament RA; Kimmell M; Provet J: Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. *J Urol* 1989; 141: 853-856.
11. Orihuela E; Herr HW; Whitmore WF: Conservative treatment of superficial transitional cell carcinoma of prostatic urethra with intravesical BCG. *Urology* 1989; 34: 231-237.
12. Witjes JA; Debruyne FMJ; Van Der Meijden APM: Treatment of Carcinoma in situ of the Urethra with Intraurethral Instillations of Bacillus Calmette-Guerin. *Eur Urol* 1991; 20: 170-172.
13. Erckert M; Stenzl A; Falk M; Bartsch G: Incidence of urethral tumor involvement in 91 men with bladder cancer. *W. J. Urol* 1996; 14, 3-8.
14. Zincke H; Utz DC; Farrow GM: Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology*, suppl. 4, 26: 39-45. 1985
15. Jakse G; Hofstedter F; Leitner G; Marberger H: Carcinoma in situ der Harnblase: Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Urologe A* 1980; 19: 93-99.
16. Kaasinen A; Hans Wijkstom; Per-Uno Malmstrom; Sverker Hellsten: Alternating Mitomycin C and BCG Instillations versus BCG alone in treatment of Carcinoma in situ of the Urinary Bladder: A Nordic Study. *European Urology* 2003; 43: 637-645.
17. Bassi PF; Falabella R; Pinto F; Sacco E; Racioppi M: Il carcinoma Transizionale della Prostata. *Urologia* vol. 74 n° 1, 2007 pag. 15-21.
18. Herr HW: Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15 years outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762-5.
19. Tadao Kakizoe; Ken-ichi Tobisu: Transitional Cell Carcinoma of the Urethra in men and women associated with bladder cancer. *Japan J of Clin Oncology* 2009; pag. 357-359.
20. Freeman JA; Esrig D; Stein JP; Skinned DG: Management of the patient bladder cancer. Urethral recurrence. *Urol Clin N Am* 1994; 21: 645-51.
21. DeKernion JB; Williams RD; Simpson G; Hanna MG: Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin strain on flat carcinoma in situ of the bladder. *EORTC Genito-Urinary Group Monograph. Vol. 6: BCG in Superficial Bladder Cancer. New York, Liss, 1989, pp 171-185.*
22. Witjes JA; van der Meijden APM; Debruyne FM: Use of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: an overview. *Urol Int* 1990; 45: 129-136.
23. Palou J; Salvador J; Parada R; Chechile G; Millan F; Vicente J: Carcinoma in situ of the prostatic urethra: the role of intravesical BCG. *Urol Integr Invest* 2001; 6: 165-70.
24. Soloway MS: Introduction and overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 1988; 31 (suppl.): 5-16.
25. Montie JE; Wood DP; Mendendorp SV; Levis HS; Pontes JE: The significance and management of transitional cell carcinoma of the prostate. *Semin Urol* 1990; 8: 262-8.
26. Schellhammer PF; Ladaga LE; Moriarty RP: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the prostatic urethra in association with carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995; 153: 53-6.
27. Lamm DL; Blumenstein BA; Crissman JD; Montie JE; Gottesman JE; Lowe BA: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000; 163: 1124-9.
28. Esrig D; Freeman JA; Elmajian DA: Transitional cell carcinoma involving the prostate: a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* 1996; 156: 1071-6.
29. Laor E; Grabstald H; Whitmore WF: The influence of simultaneous resection of bladder tumors and prostate on the occurrence of prostatic urethral tumors. *J Urol* 1981; 126: 171-2.
30. Brachen RB; Henry R; Ordonez N: Primary carcinoma of the male urethra. *South Med J* 1980; 73:1003-105.
31. Herr HW; Whitmore WF: Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: Incidence, possible pathogenesis and management. *J Urol* 1987; 138: 292-294.
32. Herr HW; Pinsky CM; Whitmore WF; Sogani PC; Oettgen HF; Melamed MR: Long-term effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1986; 135: 265-267.