

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale
Seduta del 03/11/2010



-  Valutazione preoperatoria dell'infiltrazione miometriale e grading istologico nell'adenocarcinoma endometriale (IGrECa)
-  Studio clinico multicentrico controllato randomizzato tra due regimi di follow up a diversa intensità di esami nelle pazienti trattate per Carcinoma dell'endometrio (TOTEM)
-  Nuovi biomarker e cancro ovarico
-  Curva di apprendimento di uno score laparoscopico di predizione della citoriduzione ottimale nelle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato alla prima chirurgia: studio prospettico multicentrico (OLYMPIA)
-  Il valore soglia dello spessore endometriale in donne in postmenopausa

V.D. Mandato

DIPARTIMENTO OSTETRICO GINECOLOGICO E PEDIATRICO

S.C. GINECOLOGIA CHIRURGICA ONCOLOGICA

(Dir. Dr M. Abrate)

S.C. OSTETRICA E GINECOLOGIA

(Dir. Prof G.B. La Sala)

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



Valutazione preoperatoria dell'infiltrazione miometriale e grading istologico nell'adenocarcinoma endometriale (IGrECa)

OBIETTIVI PRIMARI

- Valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale nella predizione **dell'infiltrazione miometriale** dell'adenocarcinoma endometriale
- Verificare inoltre se anche dal punto di vista anatomo – patologico i criteri di definizione del grado istologico preoperatorio sono predittivi di quello definitivo, anche in relazione alla metodica d'indagine

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



OBIETTIVI SECONDARI

- Identificare i parametri ecografici di definizione dell'infiltrazione miometriale riproducibili e che consentano una valutazione oggettiva del coinvolgimento miometriale
- **In particolare se è riproducibile un ulteriore parametro quale lo spessore del miometrio libero nel punto di maggior infiltrazione**
- Valutare il valore predittivo della vascolarizzazione sulla profondità dell'infiltrazione miometriale dell'adenocarcinoma endometriale
- **In particolare se esiste un valore soglia negli indici di vascolarizzazione intratumorale e delle arterie uterine predittivo di maggior infiltrazione miometriale**

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



OBIETTIVI SECONDARI

- Verificare la frequenza/prevalenza della diagnosi di coinvolgimento degli spazi linfo vascolari in una casistica osservazionale consecutiva
- Verificare la possibilità di individuare un parametro dimensionale preoperatorio (attraverso isteroscopia e/o ecografia) riproducibile e confrontabile con il pezzo operatorio definitivo.
- Valutare, nelle pazienti sottoposte a linfoadenectomia, la presenza di linfonodi positivi in presenza di spazi linfovascolari positivi.

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



CRITERI DI INCLUSIONE

- Tutte le pazienti consecutive con diagnosi istologica di adenocarcinoma endometroide.
- La diagnosi preoperatoria dev'essere istologicamente accertata, esplicitando anche grading e *metodo* di diagnosi preoperatoria nelle pazienti sottoposte ad isteroscopia è richiesta la valutazione dimensionale della lesione neoplastica.
- Tutte le pazienti devono essere valutabili tramite ecografia transvaginale e devono poter essere inviate all'intervento chirurgico.
- Incluse anche le pazienti con neoplasia endometriale ad istotipo raro: carcinoma a cellule chiare, sieroso papillifero, mucinoso, squamoso, misto, indifferenziato.

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



DATI PRELIMINARI

Arruolate circa 400 pz (40 presso il nostro Centro)

Età media circa 65 anni

Concordanza del **Grado istologico** inferiore alle aspettative

l'INFILTRAZIONE MIOMETRIALE

Il dato riscontrato è inferiore a quello riportato in letteratura dove la concordanza tra ecotv preoperatoria ed istologico definitivo supera l'80%

Rimane da valutare la concordanza tra istologico dell'estemporanea ed istologico definitivo

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



Studio clinico multicentrico controllato randomizzato tra due regimi di follow up a diversa intensità di esami nelle pazienti trattate per Carcinoma dell'endometrio (TOTEM) ARRUOLATE CIRCA 14 PZ

OBIETTIVI

- Valutare l'impatto dei due diversi regimi di follow-up in generale sullo stato di salute delle pazienti
- Valutare l'impatto dei due diversi regimi di follow-up sullo stato emotivo delle pazienti (ansia, stress ecc.)
- Valutare la soddisfazione riportata dal paziente nei due diversi regimi di follow-up

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



STRUTTURA DEL QUESTIONARIO

 **Salute e qualità della vita:** SF-12 (short form health status survey)

 **Benessere psicologico-emotivo:** PGWBI (Psychological General Well Being Index)

 **Impatto follow-up:** GILDA/GIVIO

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



Regime Minimalista (BRACCIO 1) basso rischio

PROCEDURA	Mesi dalla <u>randomizzazione</u>															
	0	4	6	8	12	16	18	20	24	30	36	42	48	54	60	
Visita medica	X		X		X				X	X	X	X	X	X	X	

Regime Intensivo (BRACCIO 2) basso rischio

PROCEDURA	Mesi dalla <u>randomizzazione</u>															
	0	4	6	8	12	16	18	20	24	30	36	42	48	54	60	
Visita medica	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Pap Test	X				X				X		X		X		X	
TC torace,addome,pelvi	X				X				X							

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



Regime Minimalista (BRACCIO 1) alto rischio

PROCEDURA	Mesi dalla randomizzazione													
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	42	48	54	60
Visita medica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TC torace,addome,pelvi	X			X			X			X				

Regime Intensivo (BRACCIO 2) alto rischio

PROCEDURA	Mesi dalla randomizzazione													
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	42	48	54	60
Visita medica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ca125	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eco TV & addome sup		X	X		X	X		X	X		X		X	
Pap Test	X			X			X			X		X		X
TC torace,addome,pelvi	X			X			X			X		X		X

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale

Nuovi biomarker e cancro ovarico



Il tumore dell'ovaio rientra tra i primi dieci tumori femminili più frequenti

Circa 4.800 i nuovi casi diagnosticati ogni anno

Il rischio di ammalarsi cresce al crescere dell'età, raddoppiando fra i quaranta e i sessanta anni

La sopravvivenza a 5 anni (41%) risulta stabile nel corso del tempo: ciò indica che nel corso degli ultimi anni non sono stati introdotti strumenti terapeutici che hanno modificato radicalmente le possibilità di trattamento

La sopravvivenza nel Sud Italia è inferiore rispetto a quanto accade nelle aree del Centro-Nord

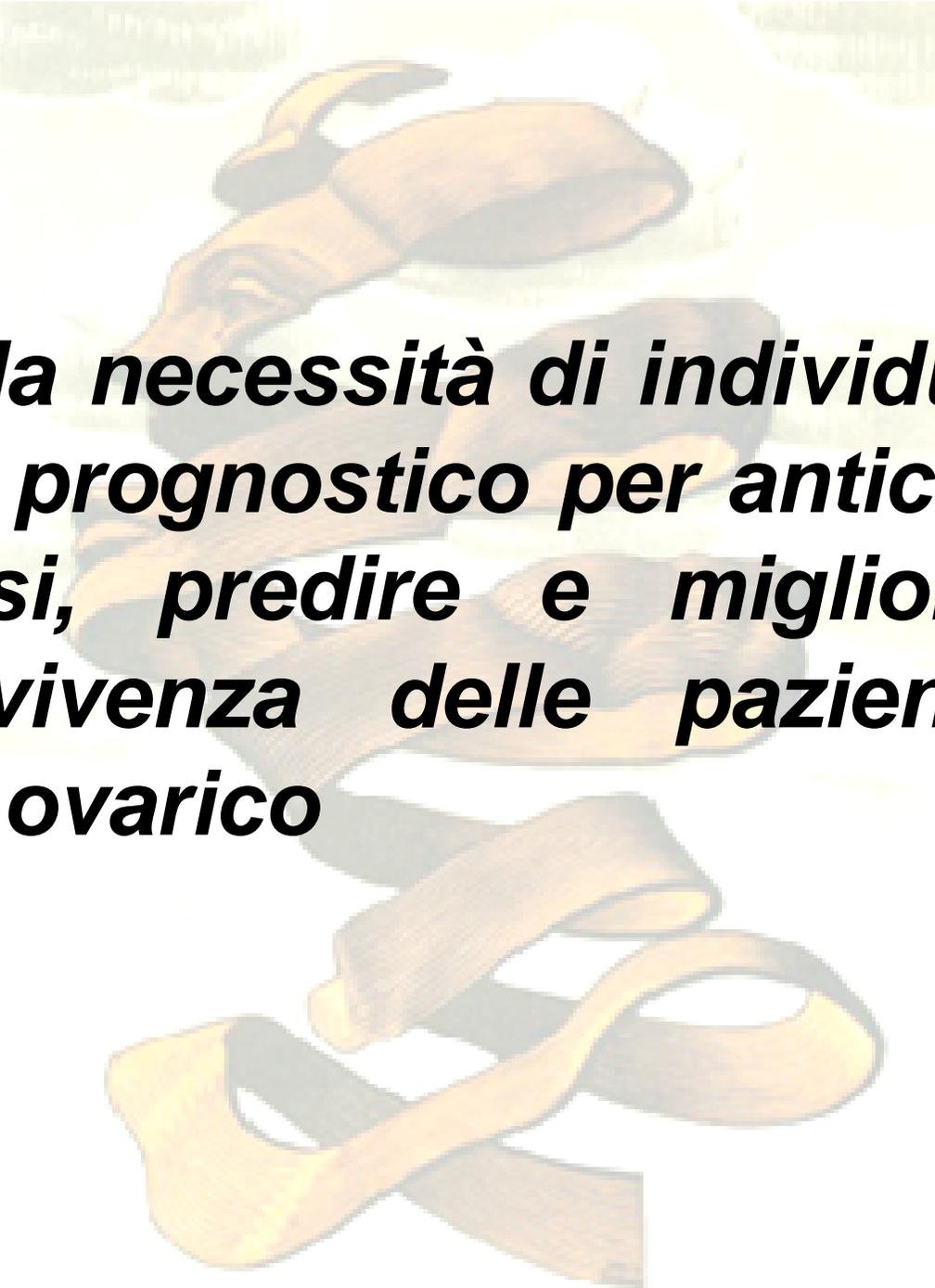
Cancro ovarico

Il cancro ovarico è comunemente diagnosticato con l'impiego dell'ecografia transvaginale e del CA 125

Le concentrazioni ematiche del CA 125 aumentano all'aumentare dello stadio della malattia ed in particolar modo nei tumori sierosi

Il CA 125 può dare false positività in presenza di condizioni benigne quali fibromi uterini, endometriosi, gravidanza, tumori ovarici benigni

La sua efficacia è limitata nel valutare l'adeguatezza del trattamento terapeutico e la recidiva



Esiste la necessità di individuare un marker prognostico per anticipare la diagnosi, predire e migliorare la sopravvivenza delle pazienti con cancro ovarico

Aptoglobina

Struttura



L'aptoglobina (AP) è una glicoproteina tetramerică con due α/β dimeri
Le catene β sono identiche ed il polimorfismo origina dalle catena α

Meyer et al, Br J Cancer 2000

È una proteina della fase acuta, la sua sintesi è principalmente epatica, il suo incremento si ha nelle infezioni, nei processi infiammatori, nelle neoplasie maligne (polmone, vescica, mammella, linfoma, esofago)

Mitchell et al, Hum Rend 1988

Awadallah et al, Clin Chim Acta 2004

An et al, World Journal Gastroenterol 2004

Samir et al, Clinica Chimica Acta 2004

**CARATTERISTI
CHE DELLE
57 PZ**

Età (anni)	63 (14 D.S.)
Ca 125	799 (\pm 1203 D.S.)
Istotipo	Sieroso-papillifero 69% Indifferenziato 11% Mucinoso 10% Endometrioide 6% Misto 4%
Grado	G1 5% G3 95%
Stadio	I 5% III 79% IV 16%
Residuo tumorale macroscopico (cm)	< 0.5 79% < 1 10.5% > 1 10.5%
Chemio neoadiuvante	26% (almeno 3 cicli)
Sopravvivenza massima (mesi)	21 (\pm 15 D.S.)

Frequenze Genotipiche in pazienti con Carcinoma Ovarico e Controlli sani

	AP1-1	AP 2-1	AP 2-2
Casi (n = 57)	9	42	6
Controlli (n = 60)	16	32	12

Distribuzione Allelica in pazienti con Carcinoma Ovarico e in controlli sani

	AP1	AP 2
Casi (n = 57)	60	54
Controlli (n = 30)	64	56

Correlazione significativa tra i genotipi e la sopravvivenza massima (mesi)

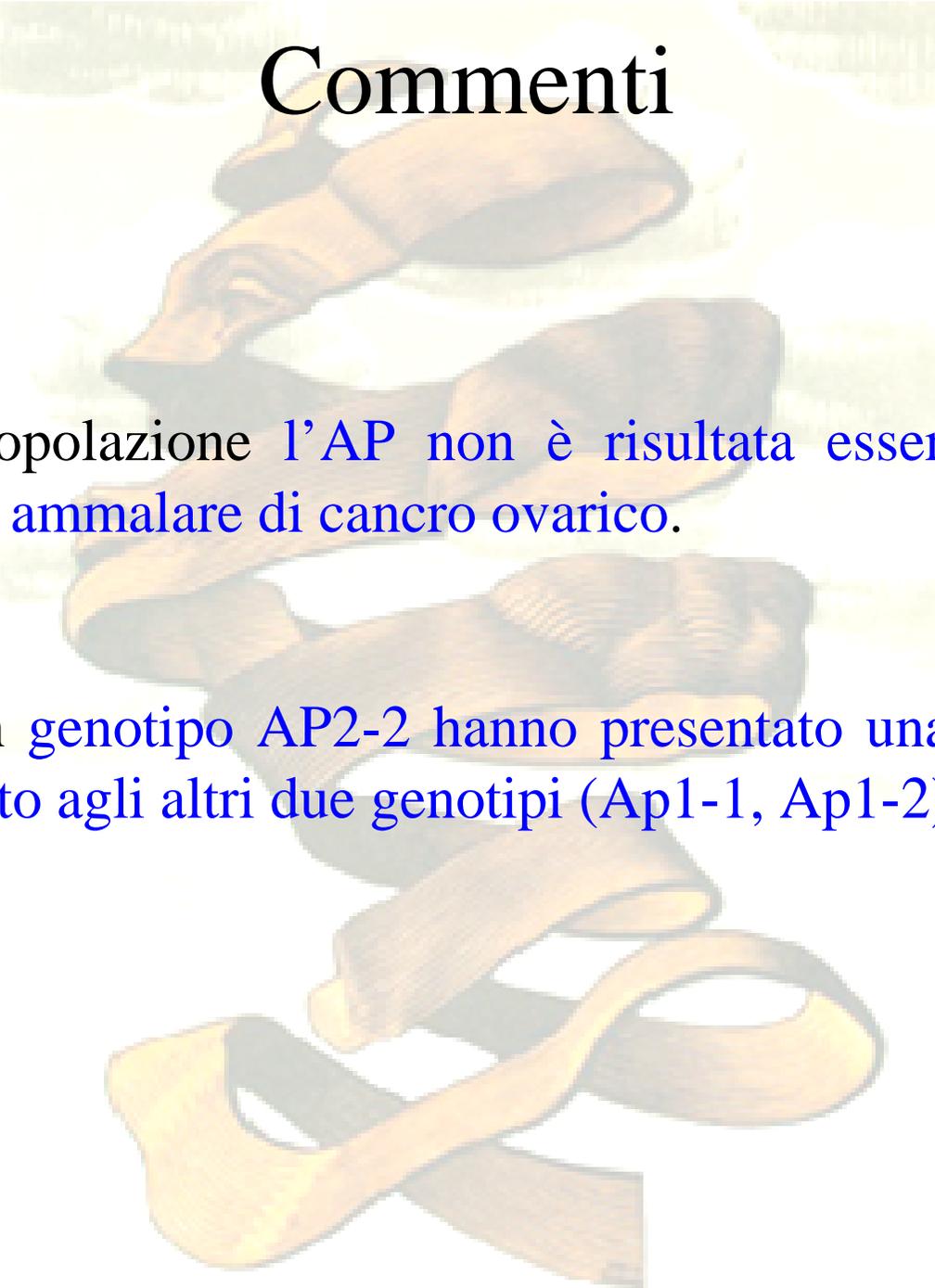
	N	Media	D.S.	I.C. 95%
Genotipo				
AP1-1	9	16.33	3.786	
AP1-2	42	17.00	10.43	
AP2-2	6	52.00	21.21	
Totale	57	20.58	15.09	

P < 0.002

Commenti

Dall'esame delle variabili è emersa una differenza statisticamente significativa tra i gruppi di genotipo per la variabile sopravvivenza massima. Si evidenzia dal test ANOVA che il genotipo AP2-2 è associato ad una sopravvivenza complessiva più elevata, mentre gli altri due genotipi, con medie molto simili, possono essere raggruppati in un unico insieme.

Commenti



Nella nostra popolazione l'AP non è risultata essere un indice di suscettibilità ad ammalare di cancro ovarico.

Le pazienti con genotipo AP2-2 hanno presentato una sopravvivenza maggiore rispetto agli altri due genotipi (Ap1-1, Ap1-2)

Commenti

L'AP 1-1 dirige una forte risposta anti-infiammatoria ed anti-ossidante selezionando I linfociti T helper Th2 dominante. Il fenotipo AP2-2 genera una risposta Th1 dominante sostenendo la risposta immune e promuovendo un'efficace risposta cellulo mediata

Il cancro ovarico è caratterizzato da un clima di immunosoppressione utilizzando multipli meccanismi di escape

Downregulation del sistema APC di presentazione dell'antigene tumorale mutando l'antigene, riducendo o danneggiando l'espressione del complesso di istocompatibilità MHC-I, alterando le molecole di adesione cellulare, rilasciando molecole immunosoppressivi (TGF beta, IL 2).

Inducendo un clima di tolleranza verso il tumore.

*(Yigit J et al, Gynecol Oncol 2010
Bristow R, Anticancer Research 2009)*

Commenti

Nonostante la popolazione limitata, il nostro studio sembrerebbe confermare l'azione immunomodulante sull'attivazione delle cellule APC del fenotipo AP2-2, con una conseguente più efficace risposta immune

Ulteriori studi dovrebbero investigare l'effetto dell'AP sulla risposta immune per sviluppare nuovi immunoterapici per il cancro dell'ovaio

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



Curva di apprendimento di uno score laparoscopico di predizione della citoriduzione ottimale nelle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato alla prima chirurgia: studio prospettico multicentrico (OLYMPIA) ARRUOLATE 4 PZ

- Il residuo di malattia dopo chirurgia primaria rappresenta uno dei più importanti fattori prognostici nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato (III-IV stadio sec. FIGO).
- L'escissione completa di tutta la malattia misurabile è associata ad una sopravvivenza maggiore rispetto alle pazienti in cui residuano piccoli noduli tumorali di 1-2 cm.
- In letteratura, la percentuale di pazienti con tumore ovarico avanzato e residuo di malattia non misurabile dopo chirurgia demolitiva varia tra l'8 e l'85%, in rapporto ad una serie di variabili quali il performance status della paziente, l'età, l'aggressività del chirurgo.
- La sede della diffusione della malattia rappresenta sicuramente uno dei fattori maggiormente limitanti la chirurgia demolitiva.
- Pertanto, di estrema importanza resta la modalità con cui stabilire se una malattia ad ampia diffusione possa essere considerata "citoriducibile".

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



- Studio prospettico multicentrico che ha lo scopo di valutare la curva di apprendimento di uno score laparoscopico per predire le possibilità di citoriduzione ottimale in pazienti affette da carcinoma ovarico/tubarico/peritoneale avanzato al momento della prima chirurgia.
- Lo studio consiste nel sottoporre ad una laparoscopia diagnostica (S-LPS) tutte le pazienti con un sospetto clinico e/o radiologico di carcinoma ovarico/tubarico/peritoneale avanzato sulla base di una valutazione clinico-strumentale con esami ematochimici generali, CA 125, TC toraceaddome- pelvi.
- La laparoscopia deve essere descritta e registrata in formato elettronico. Al termine della procedura ciascuna paziente avrà una scheda laparoscopica compilata con un conseguente punteggio laparoscopico (PI).

O.R.I.A.

Osservatorio Ricerca e Innovazione Aziendale



Il valore soglia dello spessore endometriale in donne in postmenopausa

SCOPO: Individuare il cutt-off dello spessore endometriale delle donne asintomatiche in post menopausa per il quale è indicata l'isteroscopia diagnostica + biopsia endometriale.

DISEGNO: Studio prospettico teso a comparare lo spessore endometriale con il risultato della biopsia endometriale isteroscopica (patologia assente, benigna, iperplasia, cancro)

POPOLAZIONE: (almeno 300 donne) pazienti in postmenopausa (12 mesi dall'UM) con perdite ematiche con endometrio ≤ 4 mm (Gruppo A), pazienti in postmenopausa con endometrio > 4 mm (Gruppo B); pazienti in postmenopausa asintomatiche con endometrio > 7 e ≤ 11 mm (Gruppo C), pazienti in postmenopausa asintomatiche con endometrio > 11 mm (Gruppo D)

SCOPO: Individuare il cutt-off dello spessore endometriale delle donne asintomatiche in post menopausa per il quale è indicata l'isteroscopia diagnostica + biopsia endometriale.

DISEGNO: Studio prospettico teso a comparare lo spessore endometriale con il risultato della biopsia endometriale isteroscopica (patologia assente, benigna, iperplasia, cancro)

POPOLAZIONE: (almeno 300 donne) pazienti in postmenopausa (12 mesi dall'UM) con perdite ematiche con endometrio ≤ 4 mm (Gruppo A), pazienti in postmenopausa con endometrio > 4 mm (Gruppo B); pazienti in postmenopausa asintomatiche con endometrio > 7 e ≤ 11 mm (Gruppo C), pazienti in postmenopausa asintomatiche con endometrio > 11 mm (Gruppo D)

OUT COME:

- Individuare il cutt-off dello spessore endometriale delle donne asintomatiche in post menopausa per il quale è indicata l'isteroscopia diagnostica + biopsia endometriale (> 11 mm, R 6.7%: Smith-Bindiman Ultr Ob Gyn 2004; > 8 mm, R 2.1% *Geburtshilfe Frauenheilkd 1989*)
- Confermare il rischio di cancro in pazienti in postmenopausa con perdite ematiche ed endometrio ≤ 4 mm endometriale (1/917: Goldstein Am J Ob Gyn 2009; 1/100: Tsikouras Eur J Gyn Oncol 2008)
- Correlare il rischio di cancro e la capacità diagnostica dell'eco-TV e dell'isteroscopia alle caratteristiche cliniche delle pazienti

DATI CLINICI

- Età
- Menarca
- Parità
- PCOS
- Uso di Contraccettivi
- Ipertensione
- IMC
- Diabete
- Età menopausa
- Mesi dalla menopausa
- Ereditarietà
- Uso di TMX
- Uso di TOS (escluse)

Postcoital haemoperitoneum without vaginal injury, a clinical challenge

Vincenzo D. MANDATO, Debora PIRILLO, Gino CIARLINI, Giuseppina COMITINI and Giovanni B. LA SALA



Introduction

Postcoital haemoperitoneum (PH) without an evident vaginal injury is reported only in 19 cases in literature.¹⁻⁶ Postcoital injuries are usually associated with risk factors such as pregnancy, rough intercourse, coital position, vaginismus, genital disproportion, postmenopausal atrophy, genital operations, uterine retroversion and rape or the use of sexual 'toys'.⁴

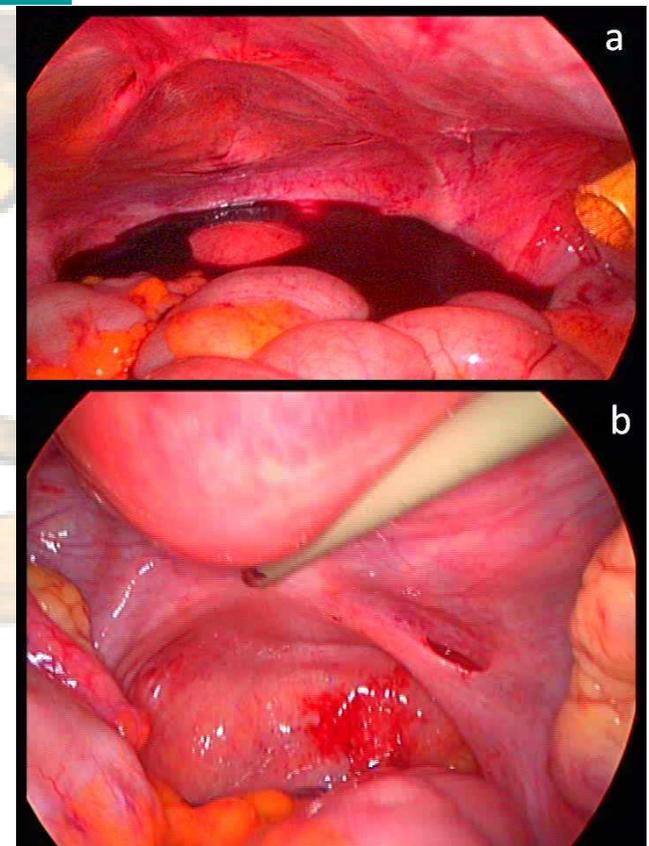
Commonly, PH without evident vaginal injury is caused by a rupture of a branch of coeliac axis.¹ It may be associated with pathological conditions such as adhesions, ovarian cyst, vessel disease, laceration of uterine ligament, or it may arise in a physiological condition.¹⁻⁶

We present the first case of late onset PH occurred in a woman without risk factors.

Case Report

A 36-year-old nulliparous woman was admitted for pelvic pain. She had been examined for postcoital pain three days prior to this admission. Her last menstruation was 24 days before admission and her past history included an appendectomy. She denied any unusual roughness or the use of sexual 'toys'. Gynaecological examination revealed a tractable abdomen with slightly positive Blumberg sign. Ultrasonography and computed tomography revealed a normal uterus and adnexa with free fluid and clots in the pelvis, whereas haemoglobin level was 12 g/dL. Taking into account the stable conditions, an expectant management was chosen. Three hours later, haemoglobin decreased to 10 g/dL, and ultrasonography detected an increasing

haemoperitoneum. A diagnostic laparoscopy discovered a haemoperitoneum of 1500 mL associated with an injury of the right sacro-uterine ligament of 1 cm (Fig. 1). The blood was evacuated; the sacro-uterine ligament injury did not bleed; a careful rinsing was performed. After 48 h, the patient was discharged with a haemoglobin level of 9 g/dL.



Author	Age	Symptoms	BL (mL)	TS D (h)	Site of injury	DA	Therapy
Ferrara (1986)	36	abdominal pain	1200	1	adherence between vagina and rectum	CU	Laparotomy: suture of peritoneum
Mc Colgin (1990)	31	lower abdominal pain	24	right round ligament	CU	Laparotomy: hemostatic suture
Mc Colgin (1990)	30	abdominal pain	500	8	right ovary	Laparotomy: suture of ovary
Mc Colgin (1990)	36	abdominal pain radiating to right shoulder	1000	2	rupture of ovarian cystoadenoma	Laparotomy: left salpingo-oophorectomy
Mc Colgin (1990)	25	suprapubic pain with radiation to right quadrant and right shoulder	350	<2	bleeding corpus luteum cyst	CU	Laparotomy: wedge resection
Mc Colgin (1990)	24	bilateral pelvic pain	sev	hemorrhagic corpus luteum	DL	Laparotomy: wedge resection
Davidson (1993)	27	right lower quadrant pain, shoulder pain. Nausea	2000	sev	liver	US, CT	Laparotomy: closed suction drains
Petterkin (1992)	19	rectal pressure, abdominal pain	150	20	US, CU	Conservative management
Bruwhile (1995)	27	lower abdominal pain	400	14	left sacro-uterine ligament	US	Laparoscopy: hemostatsis
Petràs (2003)	49	epigastrium pain	2	rupture of lienal aneurysm	US	Laparotomy: resection of aneurysm and splenectomy
Goswami (2004)	21	abdominal pain, shock	>2000	20	peritoneal vessel	US, PA	Laparotomy: electrocautery
Index case (2009)	36	pelvic pain	1500	72	right sacro-uterine ligament	US, CT	Laparoscopy: adhesiolysis and careful rinsing

- Un emoperitoneo andrebbe sospettato in presenza di forte dolore addominale dopo un rapporto sessuale anche in assenza di lesioni evidenti o di noti fattori di rischio
- La via da preferirsi è la laparoscopica in presenza di condizioni cliniche stabili



**Grazie per
l'attenzione**