



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Port Site Metastasis: Caso clinico e Revisione della Letteratura

Dott.ssa Ferrarese Giovanna

Caso Clinico

ANAMNESI

Paziente S.R. 77 aa, peso 62 Kg, altezza 1,62

PARA 2002, menopausa 52 aa, mai eseguito pap test

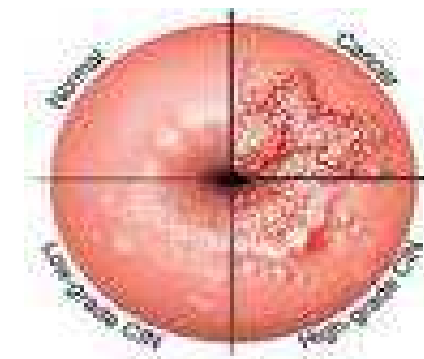
An pat remota: ipertensione arteriosa e diabete mellito

An pat prossima: da 2 mesi perdite ematiche dai genitali per cui si reca dalla ginecologa curante



Eseguita visita ginecologica con riscontro di neoformazione della portio e biopsia della portio

Esame istologico biopsia portio: Dissociati frammenti papillari di mucosa squamosa con alterazioni citonucleari riferibili ad HPV associati a displasia di alto grado con piccola area dubbia per microinfiltrazione



Primo Ricovero *dal 07.04 al 15.04.2010*

Visita ginecologica:

Collo con formazione esofitica ulcerata di 3.5 cm di diametro, parametri soffici.

PVR: mucosa scorrevole parametri soffici

TAC torace addome con e senza m.d.c:

l'utero appare globoso con profili sinuosi, presenta densitometria disomogenea specie a livello del collo e con evidenza di calcificazioni parenchimali la maggiore di 11.5 mm in corrispondenza del versante anteriore del corpo. Alcuni linfonodi delle dimensioni intorno al cm in ambito addominale e pelvico.

Cistoscopia: non lesioni atipiche

Ecografia transvaginale Corpo uterino di volume in involuzione a contorni irregolari e morfologia disomogenea, in particolare la cervice uterina risulta aumentata di volume a contorni sfumati. EE sottili



STADIO 1 B1

Stadiazione

Table 1: Carcinoma of the Cervix Uteri – Staging

FIGO Stages		TNM Categories
	Primary tumour cannot be assessed	TX
	No evidence of primary tumour	T0
0	Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)	Tis
I	Cervical carcinoma confined to uterus (extension to corpus should be disregarded)	T1
IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. All macroscopically visible lesions – even with superficial invasion – are Stage IB/T1b	T1a
IA1	Stromal invasion no greater than 3.0 mm in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread	T1a1
IA2	Stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread 7.0 mm or less ^a	T1a2
IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than IA2/T1a2	T1b
IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension	T1b1
IB2	Clinically visible lesion more than 4 cm in greatest dimension	T1b2
II	Tumour invades beyond the uterus but not to pelvic wall or to lower third of the vagina	T2
IIA	Without parametrial invasion	T2a
IIB	With parametrial invasion	T2b
III	Tumour extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney	T3
IIIA	Tumour involves lower third of vagina no extension to pelvic wall	T3a
IIIB	Tumour extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney	T3b
IVA	Tumour invades mucosa of bladder or rectum and/or extends beyond true pelvis ^b	T4
IVB	Distant metastasis	M1

^aNote: The depth of invasion should not be more than 5 mm taken from the base of the epithelium, either surface or glandular, from which it originates. The depth of invasion is defined as the measurement of the tumour from the epithelial-stromal junction of the adjacent most superficial epithelial papilla to the deepest point of invasion. Vascular space involvement, venous or lymphatic, does not affect classification.

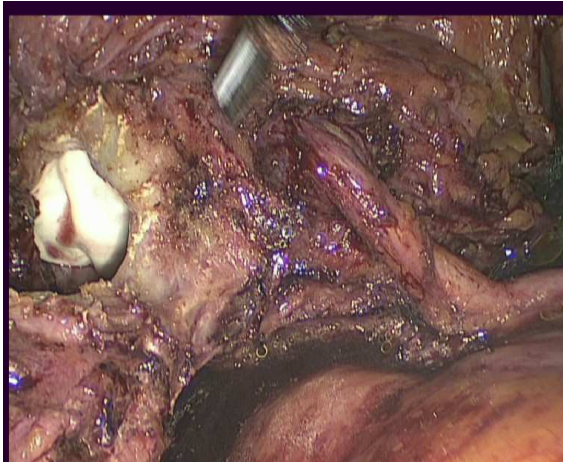
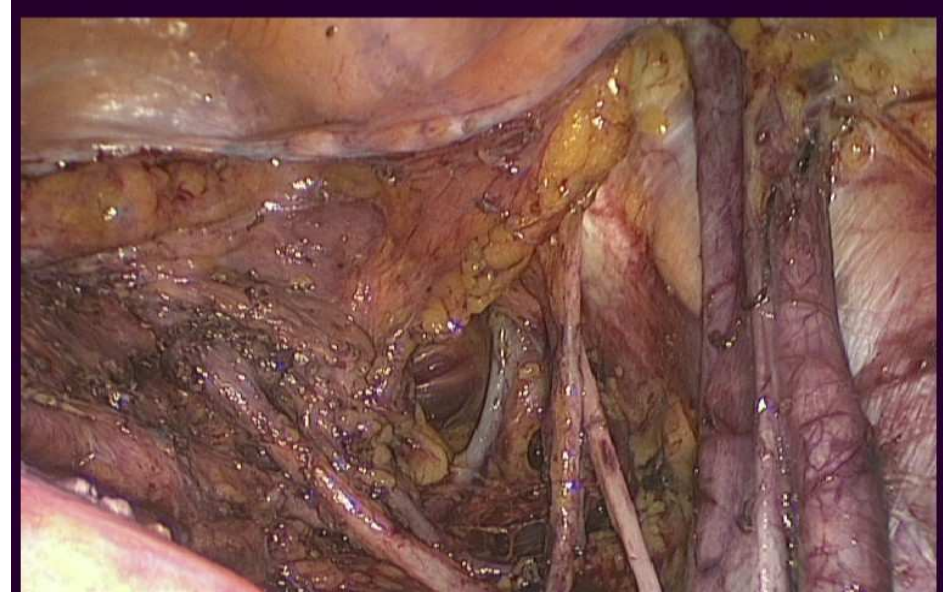
^bNote: The presence of bullous oedema is not sufficient to classify a tumour as T4.

Secondo Ricovero *dal 19.04 al 23.04.2010*

20.04.2010

LAPAROSCOPIA OPERATIVA:

washing peritoneale,
linfadenectomia pelvica bilaterale,
isterectomia radicale (PIVER III)
annessiectomia bilaterale.

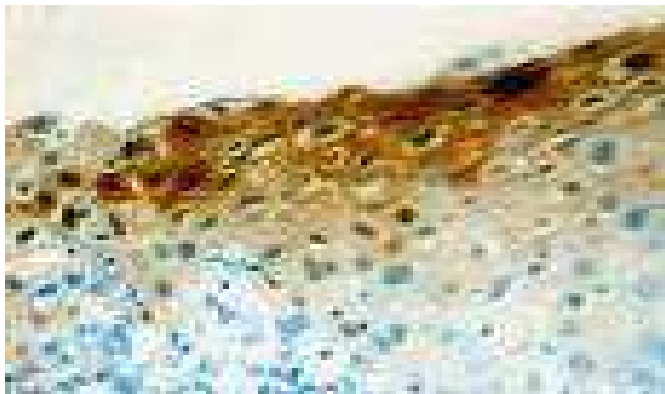


asportazione dei linfonodi,
dell'utero, dei parametri e
degli annessi in toto
per via vaginale
mediante endobag...

Secondo Ricovero

ESAME ISTOLOGICO:

Carcinoma squamoso bene-moderatamente differenziato, a cellule spesso cheratinizzanti della esocervice, infiltrante estesamente la parete della cervice, in particolare la anteriore e la parete dell'angolo del fornice vaginale. Focolai multipli di invasione carcinomatosa endovasale. Tessuto fibroadiposo e linfonodi (N° 27) esenti da metastasi.



RADIOTERAPIA: A giugno 2010
50.4 Gy in 28 sedute

Terzo ricovero *dal 29.11 al 01.12.2010*

Riscontro di neoformazione della parete addominale.

Tac torace e addome 15.10:

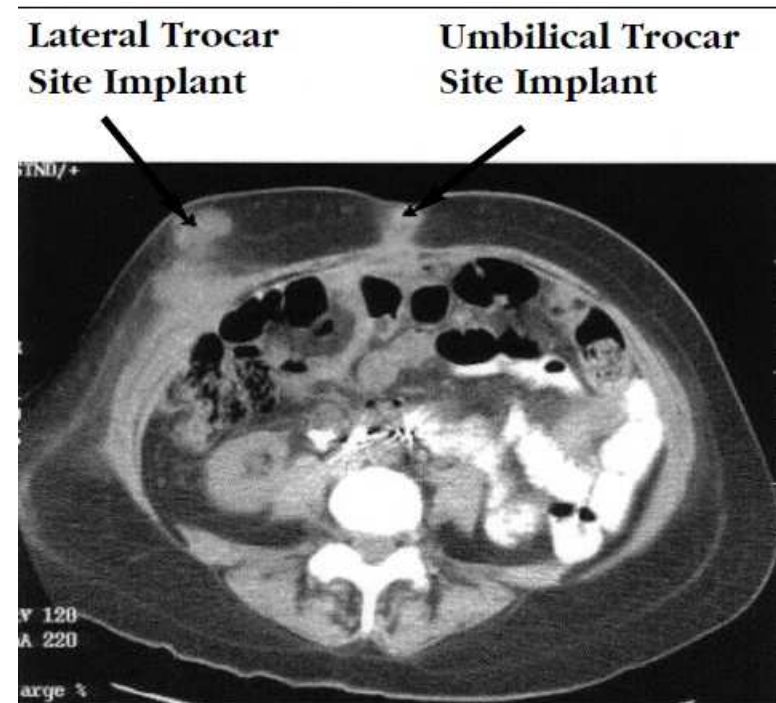
non lesione espansive in corrispondenza dello scavo pelvico né adenomegalie.

Si segnala in emiaddome inferiore destro, subito al di sopra del muscolo retto dell'addome di destra nei piani adiposi sottocutanei, presenza di formazione espansiva nodulare solida rotondeggiante di 2.7 cm di diametro discretamente iperdensa.

A ridosso della lesione si evidenzia piccola formazione nodulare con analoghi aspetti del diametro di 1 cm. Esiste sottile piano adiposo di clivaggio fra la lesione e il muscolo retto sottostante.

Pap test su cupola vaginale

29.10.2010: negativo



Terzo Ricovero

Laparoscopia diagnostica e washing peritoneale , asportazione neoformazione 29.11.2010:

peritoneo prevescicale, delle docce parietocoliche, in sede di inserzione di trocar, della cupola diaframmatica e glissoniana regolari.

Asportazione di neoformazione parete addominale di 3.5 cm a partire dal sottocute in sede di pregressa inserzione di trocar destro.

Asportazione di parte della fascia del muscolo retto addominale e del muscolo obliquo esterno.

Washing peritoneale: negativo



Esame istologico: Localizzazione dermoipodermica di carcinoma a cellule squamose non cheratinizzanti e con zone di necrosi

Follow-up



Tac di rivalutazione 07.02.2011:

Lesione nodulare polmonare di 1.3 cm.

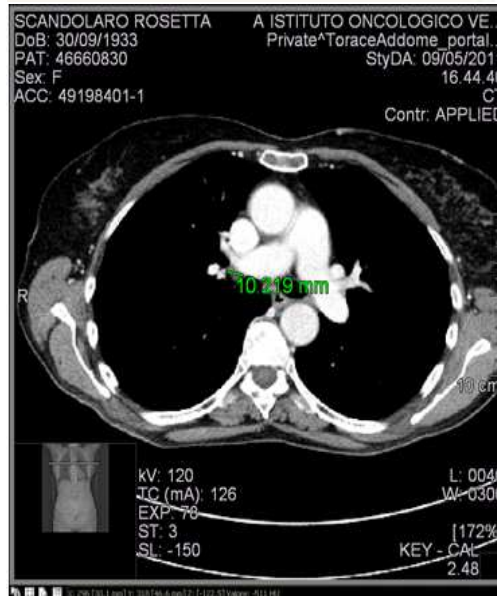
Adenopatie in sede ilare.

Formazione nodulare della parete addominale passante per l'articolazione coxofemorale di 2.2 cm

CHEMIOTERAPIA:

Protocollo di studio randomizzato.

Taxolo-carboplatino per 6 cicli di terapia completati in data 22.06



Tac di rivalutazione 09.05.2011:

Riduzione di tutte le lesioni note, scomparsa del nodulo polmonare (RP)

PORT SITE METASTASIS

DEFINIZIONE:

Recidiva tumorale che si sviluppa nella parete addominale, entro il tessuto cicatriziale del sito di inserzione di uno o più trocar, dopo intervento laparoscopico, questa non dovrebbe essere associata a carcinomatosi peritoneale.

Reymond et al, The patogenesis of port site recurrences, J gastrointest Surg 1998

Gran Confusione
In letteratura

True port site metastasis: se evento isolato..

Ma in letteratura la maggior parte dei casi riportati sono associati a carcinomatosi peritoneale

Endoscopy. 1978 May;10(2):127-30.

Rapid development of malignant metastases in the abdominal wall after laparoscopy.

Döbrönte Z, Wittmann T, Karácsony G.

Abstract

The authors describe a case of developing local tumor metastases after laparoscopy. In the second week after laparoscopy metastases developed at the place of the penetration of the pneu-needle and the trocar by the mediation of ascites containing malignant cell groups. This form of metastatisation seems to be extremely rare.

Primo
caso in
letteratura

PORT SITE METASTASIS

INCIDENZA

In letteratura l'incidenza varia dal 0 al 21%

Ma... l'incidenza maggiore è stata riportata durante la curva di apprendimento in centri con un esiguo numero di pazienti.

Chandrakant e Abu-Rustum 2008: " Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy"

ESEMPIO

Incidenza di port site metastasis per interventi di K. ovaio: 19.4% riportata da un gruppo di Taiwan. 31 pazienti operate in 8 aa.

Kuan-Gen Huang, Management of port site metastasis after laparoscopic surgery for ovarian cancer, Am J Obstet Gynecol 2003

Attualmente l'incidenza in un centro oncologico specializzato è comparabile con l'incidenza di recidive su cicatrice laparotomica

Chandrakant e Abu-Rustum 2008: " Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy"

PORT SITE METASTASIS

Le più numerose casistiche riportate in letteratura:


SCIENTIFIC PAPER **JSLs**


The Incidence of Port-Site Metastases in Gynecologic Cancers

Nimesh P. Nagarsheth, MD, Jamal Rahaman, MD, Carmel J. Cohen, MD,
Herb Gretz, MD, Farr Nezhat, MD


87 pazienti: 2 casi di port site, incidenza del 2.3%

Available online at www.sciencedirect.com

 ELSEVIER

 ScienceDirect

Gynecologic Oncology 111 (2008) 431–437

 Gynecologic Oncology

www.elsevier.com/locate/ygyno

The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease

Oliver Zivanovic, Yukio Sonoda, John P. Diaz, Douglas A. Levine, Carol L. Brown, Dennis S. Chi, Richard R. Barakat, Nadeem R. Abu-Rustum*

Gynecology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021, USA

Received 9 July 2008
Available online 16 October 2008

1694 pazienti: 20 casi di port site, incidenza del 1.18%

PORT SITE METASTASIS

E IN LAPAROTOMIA ?

Incidenza di metastasi su cicatrice
laparotomica: 0-1%

Clinical outcomes of surgical therapy of study group: A comparison of laparoscopically assisted an open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004

=> Laparoscopia 0.5% (2 su 435) laparotomia 0.2% (1 su 428)

Shoup et al: Port site metasis after diagnostic laparoscopy for upper gastrointestinal tract malignancies: un uncommon entity. *Ann Surg Oncol* 2002

=>Laparoscopia 0.79% (13 su 1650) laparotomia 0.86% (9 su 1040)

E IN GINECOLOGIA?

Riportati 5 casi di metastasi della parete addominale in
letteratura..

Dopo intervento chirurgico per K.ovaio con incisione sec
Pfannenstiel!

Rafii. Abdominal wall metastasis of ovarian carcinoma after low transverse abdominal
incision: report of two cases and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006

PORT SITE METASTASIS

Ma l'incidenza è la stessa per tutti i tipi di cancro ginecologico?

Int J Gynecol Cancer. 2004 Nov-Dec;14(6):1070-7.

Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies.

Ramirez PT, Frumovitz M, Wolf JK, Levenback C.

Department of Gynecologic Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA.
peramire@mdanderson.org

Abstract

OBJECTIVE: The purpose of this study is to review all reported cases of **laparoscopic port-site metastases** in **patients** with **gynecological malignancies**. Potential etiologies as well as options for prevention are discussed.

	N° di pazienti con port site	Tempo medio di insorgenza della port site
Ovaio	7 borderline 33 K invasivo (83% stadio III-IV)	17 giorni
Endometrio	4 pz	13.5 mesi
Cervice	12 pz	5 mesi

PORT SITE METASTASIS

E NEL CARCINOMA CERVICALE?

Incidenza del 1.25% (2 su 160)

Zivanovic, Abu-rustum: The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease, Gynecologic Oncology 2008

Table 3
Rate of port-site metastases by primary disease site

Disease site	Number of patients	Number of patients with port-site metastases	Rate of port-site metastases (%)
Adnexa/peritoneum	767	15	1.96
Cervical cancer	160	2	1.25
Breast cancer with intraabdominal disease	60	2	3.33
Uterine cancer	547	1	0.18
Other	160	–	0.00
Total	1694	20	1.18
Breast cancer ^a without intraabdominal disease	505	–	0.00

^a Patients who underwent risk-reducing, diagnostic or therapeutic laparoscopic procedures without intraabdominal disease.

Incidenza di port site del 3.2% (3 su 71) per linfadenectomia pelvica di stadiazione in pazienti con ca. della cervice in stadio avanzato (I B2-IIIB)

Polterauer: The perioperative Morbidity of Laparoscopic Pelvic Lymph Node Staging in Patients with Advanced Cervical Cancer, Anticancer Research 2008

ULTIMA REVISIONE DELLA LETTERATURA

16 casi dal 92 al 2008: 11 linfadenectomie, 3 laparoscopie diagnostiche, 2 isterectomie radicali per via vaginale assistite laparoscopicamente.

Yenen, Port site Metstasis after Laparoscopic Extraperitoneal Paraortic Lymphadenectomy for stage IIb Squamous Cell Carcinoma of the Cervix, Journal of minimally Invasive Gynecology, 2009

PORT SITE METASTASIS

CONSIDERAZIONI

Il 90 % delle pazienti ha carcinomatosi disseminata al momento della diagnosi di port site metastasis

Zivanovic, Abu-rustum: The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease, Gynecologic Oncology 2008

L'unico fattore prognostico significativo in pazienti con diagnosi di port site metastasis è l'intervallo tra la laparoscopia e la diagnosi di port site: pazienti che sviluppano la port site entro i 7 mesi dall'intervento hanno prognosi peggiore.

Zivanovic, Abu-rustum: The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease, Gynecologic Oncology 2008

La presenza di ascite è significativamente associata con ricorrenza precoce di port site metastasis

Nagarsheth, Nezhat: The incidence of port site metastases in Gynecologic cancer, JSLS 2004

Heitz. Abdominal wall metastases in patients with ovarian cancer after laparoscopic surgery: incidence, risk factors and complications. Int J Gynecol Cancer 2010

Le port site metastasis sono più frequenti nei casi di cancro avanzato

Leblanc: Laparoscopic resection of early stage invasive adnexal tumors: a 10 years experience Gynecol Oncol 2004

Sono stati riportati in letteratura solo 10 casi di port site metastasis in tumori borderline dell'ovaio, con prognosi eccellente

Berretta, Nardelli. " Incidence of port-site metastasis after laparoscopic management of borderline ovarian tumors: a series of 22 patients" Eur J Gynaecol Oncol 2009

EZIOLOGIA

IMPIANTO DIRETTO TRAMITE STRUMENTI CONTAMINATI:

- E' stata dimostrata la presenza di cellule cancerose su strumenti , trocar, sistemi di lavaggio

Hewett. Dis colon Rectum 1996
Reymond MA Surg Endosc 1997

- E' stato dimostrato che i trocar usati dal 1° operatore sono maggiormente contaminati da cellule tumorali, e la contaminazione aumenta all'aumentare della manipolazione dei trocar.

Allardyce Dis Colon Rectum 1997

- L'incidenza delle port site metastasis aumenta se non si utilizzano endobag per rimuovere i pezzi operatori

Chandrakant e Abu-Rustum 2008: " Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy

EZIOLOGIA

PNEUMOPERITONEO

- Gupta ha dimostrato che nell'animale da esperimento l'uso dell'elio come gas di insufflazione determina la presenza di un minor numero di port site metastasis rispetto all'anidride carbonica

Gupta, Tumor implantation following laparoscopy using different insullation gases. ANZ J Surg 2002

- Bouvy ha dimostrato che, nell'animale da esperimento, rispetto alla laparoscopia gassless l'uso del pneumoperitoneo con insufflazione di CO2 comporta la formazione di un maggior numero di port site e di maggiori dimensioni

Bouvy. Impact of gasless laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. Ann Surg 1996

MA...

- Sono state riportate port site anche dopo toracoscopie senza uso di insufflazione di gas
- Agostini ha dimostrato che il numero di port site non è influenzato né dalla pressione del gas né dalla durata della procedura

Downey. The video assisted thoracic Surgery study Group. J Thorac Cardiovasc Surg 1996

Agostini. Influence of peritoneal factors on port site metastases in a xenograft ovarian cancer model BJOG 2001

IPOTESI:

- Il pneumoperitoneo provoca un danno all'integrità dello strato mesoteliale per cui le cellule tumorali esfoliate potrebbero andare a impiantarsi nelle soluzioni di continuo del mesotelio determinando una diffusione intraperitoneale

Ramirez: Laparoscopic port-site metastases etiology and prevention, Gynecologic Oncology 2003.

- La CO2 aumenta la capacità di invasione delle cellule tumorali in vitro

Ridgway. Pneumoperitoneum augmented tumor invasiveness is abolished by matrix metalloproteinase blockade. Surg Endosc 2002

EZIOLOGIA

PNEUMOPERITONEO E REAZIONE IMMUNITARIA:

SISTEMICA

- La laparoscopia implica una minor immunosoppressione sistemica dopo intervento comparata alla laparotomia. Sono stati rilevati minor livelli di IL6 e un minor aumento delle sottopopolazioni CD4 e CD8

PERITONEALE

- E' stato dimostrato che la CO2 induce in vitro un peggioramento nella funzionalità dei macrofagi peritoneali, con minor rilascio di citochine e di TNF α ed un effetto negativo sui meccanismi di difesa peritoneali

Ost. Pneumoperitoneum with CO2 inhibits macrophage TNF secretion. J Endourol 2008

Il **BILANCIO** di queste 2 componenti è ancora sconosciuto ma potrebbe giocare un ruolo sulla biologia tumorale...

Ramirez: Laparoscopic port-site metastases etiology and prevention, Gynecologic Oncology 2003

EZIOLOGIA

EFFETTO CHIMNEY

Definizione: l'aumento del numero delle cellule tumorali sui siti di inserzione dei trocar dovuto alla perdita di gas attraverso i trocar.

Si sottintende che l'uso del pneumoperitoneo e l'aumento della pressione addominale può aerosolizzare le cellule tumorali

Molti dati contrastanti in letteratura, difficilmente comparabili per numero e tipo di cellule tumorali usate, pressioni, animali da esperimento...

Ramirez: Laparoscopic port-site metastases etiology and prevention, Gynecologic Oncology 2003

EZIOLOGIA

MANIPOLAZIONE DEL TUMORE

- Mutter ha dimostrato che nel ratto la manipolazione del tumore correla in senso positivo con la presenza di port site metastasis

Mutter. Increased tumor growth and spread after laparoscopy vs lapotomy : influence of tumor manipulation in a rat model. Surg Endosc 1999

- All'aumentare dell'esperienza dell'operatore diminuisce l'incidenza di port site metastasis perché viene ridotta al minimo la manipolazione tumorale

Chandrakant e Abu-Rustum 2008: " Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy

TECNICA CHIRURGICA

- Il ripetuto inserimento dei trocar aumenta il rischio di port site

Tseng Port site metastasis impact of local tissue trauma and gas leakage. Surg Endosc 1998

- La sutura di tutti gli strati della parete addominale diminuisce il rischio di port site

Agostini Peritoneal closure reduces port site metastase: results of an experiment in a rat ovarian cancer model. Surg Endosc 2002

FONDAMENTALE

il rispetto rigoroso dei principi chirurgici oncologici

Chandrakant e Abu-Rustum 2008: " Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy

Prevenzione

- Manipolare il tumore il meno possibile
- Evitare la rottura del tumore
- Evitare la manipolazione dei trocar e la loro dislocazione
- Mantenere il pneumoperitoneo alla pressione minore possibile per garantire una buona visualizzazione
- Evitare perdite di gas dai trocar
- Asportare il pezzo sempre mediante endobag
- Eliminare il pneumoperitoneo con i trocar in sede
- Aspirare tutto il liquido presente in addome per evitare il contatto con i port site
- Usare i protettori di ferita
- Suturare il peritoneo quando possibile.
- Chandrakhant e Abu-Rustum 2008: “ Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy

FONDAMENTALE

un'accurata selezione delle Pazienti

Ramirez: Laparoscopic port-site metastases etiology and prevention, Gynecologic Oncology 2003

Prevenzione

Lavaggio intraperitoneale e dei siti di accesso con:

- Eparina (legando la fibrinectina inibisce la capacità delle cellule tumorali di attaccarsi alle soluzioni di continuo del peritoneo)
- Taurolidina (attività antiaderenziale e diminuisce i fattori proangiogenetici)
- Povidone-iodine
- Chemioterapici

Ramirez: Laparoscopic port-site metastases etiology and prevention, Gynecologic Oncology 2003

[J Laparoendosc Adv Surg Tech A](#). 2004 Jun;14(3):125-9.

Irrigation of port sites: prevention of port site metastases?

[Wittich P](#), [Mearadij A](#), [Marquet RL](#), [Bonjer HJ](#).

Department of Surgery, MCRZ, St. Clara Hospital, Rotterdam, The Netherlands.

Abstract

INTRODUCTION: Port site metastases can occur when free viable tumor cells implant at trocar wounds. Irrigation of port sites with cytotoxic agents has been suggested to prevent port site metastases. The objective of this study is to assess whether tumor growth at port sites can be reduced by irrigation of these port sites.

METHODS: WAG rats were insufflated with CO₂ for 20 minutes and 5 x 10⁵ CC531 tumor cells were injected intraperitoneally. Port sites were irrigated after completion of the pneumoperitoneum with povidone-iodine, a mixture of taurolidine and heparin, or sodium chloride. Controls did not undergo any irrigation of port sites. In experiment 1, all 16 rats had all 4 irrigation modalities. In experiment 2, four groups of 20 rats had one type of irrigation on two trocar wounds. Tumor growth was evaluated 4 weeks after the procedure.

RESULTS: No difference in tumor growth at trocar wounds was found between any type of irrigation and controls in both experiments.