

1. Titolo

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO *EARLY STAGE*. STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO PER LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E SICUREZZA DEL NUOVO SISTEMA ROBOTICO MONO-ACCESSO.

2. Background/Razionale

Nel corso dell'ultimo decennio, numerosi studi hanno dimostrato i vantaggi della chirurgia mini-invasiva rispetto alla tradizionale chirurgia laparotomica nel trattamento del carcinoma dell'endometrio, in particolare in termini di riduzione della perdita ematica intra-operatoria e dei tempi di ospedalizzazione, minore incidenza e severità delle complicanze chirurgiche, migliori risultati estetici [1-5]. Attualmente, lo strumento più evoluto e raffinato disponibile nell'ambito della chirurgia mini-invasiva è il Sistema Robotico *da Vinci* (*da Vinci Surgical System*, *Intuitive Surgical Inc., CA, USA*), un sistema di chirurgia robotica che fornisce all'operatore una visione completa e tridimensionale ad alta definizione dell'area operatoria e consente di praticare un intervento chirurgico "a distanza", grazie ad un computer e ad un sistema di manipolazione in grado di riprodurre i movimenti della mano umana all'interno del campo operatorio.

La chirurgia robotica nasce con l'intento di ovviare alle limitazioni della chirurgia laparoscopica (visione piatta bidimensionale, movimenti paradossi degli strumenti, posizioni innaturali del chirurgo, dissociazione fra controllo degli strumenti e visione, impossibilità di effettuare microsuture), mantenendone gli aspetti positivi (ridotta perdita ematica, minor dolore post-operatorio, precoce ripresa delle funzioni organiche, diminuzione delle infezioni chirurgiche, riduzione della degenza ospedaliera e della successiva convalescenza, precoce recupero lavorativo) che costituiscono il valore aggiunto della chirurgia mini-invasiva rispetto alla chirurgia tradizionale. Studi recenti supportano l'uso della chirurgia robotica in oncologia ginecologica, con particolare attenzione ai benefici ottenuti nel trattamento del carcinoma dell'endometrio [1,4,6].

Il principale limite oggi riscontrato nell'uso del sistema robotico *da Vinci* è rappresentato dalla potenziale morbidità associata alle multiple incisioni addominali, necessarie per l'introduzione dei bracci robotici operativi. Allo scopo di superare le problematiche correlate alle tecniche d'incisione, è stato recentemente sviluppato un insieme di strumenti e accessori applicabili al sistema robotico tradizionale, che consente di operare attraverso un singolo accesso trans-ombelicale (*Robotic System Single-site*). Ad oggi, poche esperienze sono state pubblicate sull'uso del sistema robotico mono-accesso [7,8], e non vi sono studi randomizzati né studi caso-controllo.

3. Obiettivi

Obiettivo principale dello studio è confrontare l'*outcome* chirurgico dell'isterectomia robotica mono-accesso (IRMA) con quello dell'isterectomia robotica tradizionale (IRT), per il trattamento dello stadio iniziale del carcinoma dell'endometrio.

Obiettivi secondari sono: a) la valutazione del dolore post-operatorio; b) la valutazione del risultato estetico (soddisfazione soggettiva e oggettiva).

4. Disegno dello studio: Studio multicentrico randomizzato.

5. Setting: Lo studio sarà effettuato con la collaborazione di due Centri Italiani di III Livello per la chirurgia endoscopica ginecologica, il Dipartimento di Ostetricia, Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Policlinico Universitario "P.Giaccone" - Palermo e il Dipartimento di Chirurgia Oncologica, Unità di Oncologia Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" - Roma.

Il periodo di reclutamento sarà da Gennaio 2015 a Dicembre 2016. Tutte le pazienti considerate nello studio saranno assegnate ad uno dei due gruppi di trattamento (**Gruppo A** - IRMA; **Gruppo B** - IRT), in base al risultato della randomizzazione ottenuto con un sistema computerizzato idoneo. Le caratteristiche cliniche delle pazienti considerate includeranno: età, indice di massa corporea (*body mass index* - BMI), stadio clinico della patologia tumorale in accordo con la Classificazione FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) [9], tipo istologico e grado di differenziazione.

Saranno valutati i seguenti parametri intra-operatori: tempo operatorio, perdita ematica, complicanze chirurgiche, conversione alla via laparotomica. I parametri post-operatori considerati includeranno le complicanze a breve (entro 30 giorni dalla procedura) e a lungo (da 31 a 90 giorni dopo la procedura) termine, la durata della degenza in ospedale, il dolore post-operatorio e il risultato cosmetico (secondo l'opinione della paziente e del chirurgo). Verranno definite complicanze chirurgiche intra-operatorie le seguenti: danni ai grossi vasi, ai nervi, al tratto gastro-intestinale e uretero-vescicale. Ogni paziente effettuerà un colloquio una visita di controllo ad 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dalla procedura chirurgica, per la valutazione di eventuali complicanze (sia ad 1 che a 3 mesi) e del risultato estetico (a 6 mesi).

6. Partecipanti: Saranno selezionate per lo studio 40 pazienti con diagnosi pre-operatoria (diagnostica per immagini - Ecografia, Risonanza Magnetica Nucleare, Tomografia computerizzata) e istologica (biopsia endometriale eseguita a via isteroscopica) di carcinoma dell'endometrio Stadio IA FIGO, con grado di differenziazione G1, G2 o G3. Ulteriori criteri di elegibilità saranno: istotipo adenocarcinoma (diagnosi bioptica), assenza di estensione della patologia ad annessi e/o cervice uterina (valutata con le tecniche di diagnostica per immagini in fase pre-operatoria), presenza di un accesso vaginale adeguato, dimensioni dell'utero \leq 12 settimane di gestazione.

Verranno escluse dallo studio le pazienti con uno o più dei seguenti criteri: documentata patologia cardio-polmonare clinicamente rilevante o altre controindicazioni alla posizione di Trendelenburg prolungata, la presenza di altre patologie neoplastiche coesistenti, pregressa radioterapia pelvica o addominale, severa patologia dell'anca o degli arti inferiori che

precludono l'uso della posizione dorso-litotomica. Eventuali pregressi interventi chirurgici addomino-pelvici non rappresenteranno un criterio di esclusione.

Tutte le pazienti saranno randomizzate in due gruppi: Gruppo A, in cui le pazienti verranno sottoposte ad intervento di IRMA, e Gruppo B, in cui le pazienti verranno sottoposte ad intervento di IRT.

Lo studio prevede l'approvazione da parte del Comitato Etico Locale del Centro principale (Policlinico Universitario "P.Giaccone" - Palermo) e del Comitato Etico del Centro aggregato (Istituto Nazionale Tumori - Roma).

Ogni paziente dovrà liberamente aderire allo studio e firmare un adeguato consenso informato, che consideri sia la valutazione clinica che il trattamento chirurgico robotico, in accordo con la legislazione locale e internazionale in merito (Dichiarazione di Helsinki).

7. **Intervento chirurgico:** Tutte le pazienti verranno sottoposte a profilassi antibiotica. Prima di iniziare la procedura chirurgica, si procederà a cateterizzazione vescicale con catetere di Foley. Tutte le procedure chirurgiche saranno effettuate in anestesia generale. Tutte le pazienti di entrambi i gruppi verranno sottoposte ad intervento chirurgico di isterectomia totale Tipo A, secondo la classificazione di Querleu-Morrow [10] e annessiectomia bilaterale; in tutti i casi di carcinoma endometriale stadio IA - alto rischio pre-operatorio (grado di differenziazione istologico G3), verrà effettuato anche il tempo chirurgico della linfadenectomia pelvica di I livello.

Tutte le procedure chirurgiche saranno effettuate da un esperto chirurgo ginecologo oncologo con particolari competenze in chirurgia mini-invasiva (G.C., Palermo - E.V., Roma), assistito da un chirurgo ginecologo al tavolo operatorio.

Nel caso delle pazienti appartenenti al Gruppo A, l'intera procedura chirurgica sarà effettuata usando il Sistema Robotico mono-accesso. Per effettuare l'accesso iniziale, verrà effettuata una incisione di circa 2 cm sul margine superiore dell'ombelico che si approfondisce sotto il livello della fascia (il piano fasciale verrà aperto lungo l'asse longitudinale del corpo). Dopo essere stato lubrificato con soluzione sterile, il sistema mono-accesso verrà afferrato con una pinza atraumatica appena sopra il bordo inferiore. Il bordo anteriore del sistema verrà piegato e inserito nell'incisione con un movimento verso il basso, mentre una forza di contro-trazione è fornito dai divaricatori inseriti all'interno dell'incisione. Quindi, sarà creato lo pneumoperitoneo. Il corretto posizionamento del sistema mono-accesso si ottiene quando la porzione superiore dello stesso è adagiata contro la parete addominale e non appare gonfio né deformato. Successivamente, il tavolo operatorio verrà posto in posizione di Trendelenburg (fino a 30° di inclinazione) e la colonna robotica *da Vinci* sarà posizionata tra i piedi del paziente con i bracci robotici aperti nelle posizioni appropriate. Quindi il sistema sarà ulteriormente avanzato in linea retta e una cannula endoscopica di 8,5 mm verrà inserita verticalmente. Dopo un'attenta ispezione del cavo addomino-pelvico, una cannula curva (braccio 2) viene lubrificata e inserita nell'apposito sito del sistema mono-accesso, costantemente sotto-visione. Si procederà al

montaggio del braccio alla seconda cannula curva (braccio 1). Infine, saranno introdotti gli strumenti: un cauterizzatore monopolare sul braccio 2 e una forbice curva sul braccio 1; la cannula accessoria di 5 mm dell'assistente verrà inserita alla fine. Quindi, si inizierà l'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda le pazienti appartenenti al Gruppo B, l'intera procedura chirurgica sarà effettuata usando il Sistema Robotico Tradizionale. Posta la paziente in posizione litotomica sul tavolo operatorio, si procederà alla creazione dello pneumoperitoneo utilizzando l'ago di Veress o la tecnica "open", e quindi inseriremo un trocar da 12 mm in sede ombelicale. Verranno poi inseriti tre trocars da 8 mm, specifici per i sistemi robotici *da Vinci* (Intuitive Surgical): uno (braccio 1) sul lato destro della parete addominale, mediale e craniale alla spina iliaca antero-superiore; il secondo (braccio 2) sul lato sinistro della parete addominale in sede sottocostale; il terzo (braccio 3) mediale e craniale alla spina iliaca antero-superiore sulla stessa linea del trocar di destra. Un assistente posizionerà un trocar da 10 mm sul lato destro della parete addominale, 7-10 cm lateralmente al trocar ombelicale. Posto il tavolo operatorio in posizione di Trendelenburg, la colonna robotica *da Vinci* sarà posizionata e quindi verranno introdotti gli strumenti, per avviare la procedura.

Nel caso in cui durante il tempo dell'ispezione addomino-pelvica si riscontrino lesioni macroscopiche indicative di patologia estesa, la paziente verrà esclusa dallo studio. In tutti i casi di ogni gruppo, i pezzi operatori saranno estratti attraverso la vagina e inviati per l'esame istologico. La cupola vaginale verrà chiusa utilizzando la via vaginale. In riferimento alle pazienti del gruppo A, ogni strato della breccia di accesso verrà separatamente suturato (cute con filo non-assorbibile). Considerando invece le pazienti del gruppo B, ogni via d'accesso sarà chiusa con punti di cute con filo non-assorbibile.

Riguardo l'obiettivo principale dello studio (*outcome* chirurgico), valuteremo: Il tempo operatorio (minuti), definito dall'inizio dell'incisione cutanea al completamento della sutura cutanea; la perdita ematica intraoperatoria (ml), calcolato dalla differenza nelle quantità totali di liquidi aspirati e di irrigazione; la durata della degenza ospedaliera (giornate).

Per gli obiettivi secondari, valuteremo: Il dolore post-operatorio (in seconda giornata e alla dimissione), valutato utilizzando la Scala Analogica Visiva (scala VAS), che si basa su un punteggio da 1-10, dove 1 indica l'assenza di sintomi e 10 indica sintomi gravi ("il maggiore dolore immaginabile"); Il risultato estetico (a 6 mesi dall'intervento), valutato indipendentemente dalla paziente (dato soggettivo) e dal chirurgo (dato oggettivo) usando un recente sistema internazionale di valutazione delle cicatrici lineari, basato su due scale numeriche e chiamato *POSAS - Patient and Observer Scar Assessment Scale* [11,12].

8. Analisi statistica

Le elaborazioni statistiche saranno eseguite con SPSS versione 17.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL) per Windows. La tipologia di distribuzione campionaria sarà valutata attraverso il test di Kolmogorov-Smirnov per un campione. I dati saranno presentati come medie \pm DS. Le proporzioni verranno analizzate con test del Chi quadrato, test esatto di Fisher e test della

verosimiglianza a seconda dell'appropriatezza. I dati continui e non parametrici verranno analizzati rispettivamente con il test di Student e il test di Mann-Whitney. La significatività statistica è fissata per valori di $P < 0,05$.

REFERENCES

1. Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U, Wierda Suttle A, Hunt S. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic technique. *Gynecol Oncol* 2008;111:407-11.
2. Fader AN, Escobar PF. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) in gynecologic oncology: technique and initial report. *Gynecol Oncol*. 2009;114:157-61.
3. Fanfani F, Rossitto C, Gagliardi ML, et al. Total laparoendoscopic single site surgery (LESS) hysterectomy in low risk early endometrial cancer: a pilot study. *Surg Endosc*. 2012;26:41-6.
4. Bernardini MQ, Gien LT, Tipping H, Murphy J, Rosen BP. Surgical outcome of robotic surgery in morbidly obese patient with endometrial cancer compared to laparotomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:76-81.
5. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, et al. Laparoscopic versus open surgery for endometrial cancer: a minimum 3-year follow-up study. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:271-8.
6. Fleming ND, Ramirez PT. Robotic surgery in gynecologic oncology. *Curr Opin Oncol* 2012;24:547-53
7. Vizza E, Corrado G, Mancini E, et al. Robotic Single-site hysterectomy in low risk endometrial cancer: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2759-2764.
8. Cela V, Freschi L, Simi G, et al. Robotic Single-site hysterectomy: feasibility, learning curve and surgical outcome. *Surg Endosc* 2013;27:2638-2643.
9. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103-104.
10. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008;9:297-303.
11. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2004;113:1960-1965.
12. Van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, et al. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2005;116:514-522.

Palermo, 22 / 09 / 2014

Il Candidato
