

Strategii terapeutice actuale referitoare la ovariectomia asociată histerectomiei pentru patologia benignă

Therapeutic strategies related to ovariectomy associated with hysterectomy for benign conditions

Abstract

Introduction. Patients undergoing total hysterectomy for benign uterine pathology face a controversial decision of bilateral ovariectomy. Studies show that most patients feel incompletely informed about their therapeutic options. **Material and methods.** We have reviewed international medical databases with randomized studies, meta-analysis of current recommendations and trends regarding hysterectomy for benign uterine pathology and associated ovariectomy. **Results.** Randomized studies that included patients in the last 15 years who underwent total hysterectomy for benign pathology showed a distinct approach regarding the annexes. A series of meta-analyses in the United States reported a 3.6% yearly decline in bilateral anexectomy, from 49.7% in 2001 to 33.4% in 2011. It was standardized that patients with total hysterectomy benefit from bilateral pre-menopausal salpingectomy for ovarian neoplasm prophylaxy. Also, patients with familial risk of breast or ovarian neoplasia require bilateral anexectomy in premenopause. The therapeutic attitude is individualized in menopausal patients without genital neoplasm associated risk. **Conclusions.** It is recommended to conserve ovaries in premenopausal patients at low risk for ovarian or breast cancer to avoid cardiovascular and sexual dysfunction. For menopausal patients aged over 65 years, bilateral ovariectomy does not have benefits on cardiovascular disease, hip fracture or sexual function, which is why it is required to be associated with total hysterectomy. **Keywords:** bilateral adnexectomy, ovarian cancer, salpingectomy

Rezumat

Introducere. Pacientele care sunt supuse unei histerectomii totale pentru patologie uterină benignă se află în fața unei decizii controversate de ovariectomie bilaterală. Studiile arată că majoritatea pacientelor se simt incomplet informate cu privire la opțiunile terapeutice. **Materiale și metodă.** Am verificat baze de date medicale internaționale cu studii randomizate și metaanalize cu privire la recomandările și tendințele actuale referitoare la ovariectomia asociată histerectomiei pentru patologia uterină benignă. **Rezultate.** Studiile randomizate care au inclus pacientele din ultimii 15 ani cărora li s-a efectuat histerectomie totală pentru patologie benignă au evidențiat o abordare distinctă în ceea ce privește conservarea anexelor. O serie de metaanalize din SUA au raportat un declin anual de 3,6% al anexectomiei bilaterale, de la 49,7% în 2001 la 33,4% în 2011. A fost standardizat ca pacientele cu histerectomie totală să beneficieze de salpingectomie bilaterală în premenopauză pentru profilaxia neoplasmului ovarian. De asemenea, pacientele cu risc familial de neoplasm mamar sau ovarian necesită anexectomie bilaterală în premenopauză. Atitudinea terapeutică este individualizată la pacientele din menopauză fără risc asociat de neoplasm genital. **Concluzii.** Se recomandă conservarea ovarelor la pacientele în premenopauză cu risc scăzut pentru neoplasm ovarian sau mamar, pentru evitarea consecințelor cardiovasculare și a disfuncțiilor sexuale. Pentru pacientele în menopauză, de peste 65 de ani, ovariectomia bilaterală nu are beneficii asupra bolii cardiovasculare, fracturii de șold sau funcției sexuale, motiv pentru care aceasta se impune în asociere cu histerectomia totală. **Cuvinte-cheie:** anexectomie bilaterală, neoplasm ovarian, salpingectomie

Anca-Daniela Stănescu^{1,2},
Romina-Marina Sima^{1,2},
Denisa-Oana Bălălaşu²,
Liana Pleș^{1,2}

1. UMF „Carol Davila”,
Maternitatea „Bucur”,
București
2. Spitalul Clinic
„Sfântul Ioan”,
Maternitatea „Bucur”,
București

Autor de corespondență:
Romina-Marina Sima
e-mail: romina.sima@
yahoo.es

Introducere

Pacientele supuse histerectomiei pentru patologie benignă se confruntă cu decizia complexă și, totodată, controversată referitoare la opțiunile terapeutice sau chirurgicale, care interesează ovarul, trompa sau colul uterin. Studiile arată că majoritatea pacientelor se simt incomplet informate cu privire la opțiunile terapeutice⁽¹⁾. Un rol major în influențarea deciziei în favoarea unei anumite intervenții chirurgicale îi revine ginecologu-

lui. Motivul pentru histerectomie, riscurile și beneficiile procedurii, alternativele și așteptările privind rezultatul trebuie discutate în detaliu cu pacienta. Având în vedere că o serie de indicații pentru histerectomie se bazează mai mult pe opinii decât pe dovezi provenite din studii bine concepute, consimțământul informat cu explorarea aprofundată a preferințelor și așteptărilor pacientei este deosebit de important⁽²⁾. Cu toate acestea, s-a observat că histerectomia a fost asociată cu îmbunătățirea calității

Primit:
30.11.2017
Acceptat:
5.12.2017

vieții și a aspectelor legate de activitatea sexuală, cu puține diferențe între căile de abord chirurgical⁽³⁾.

Materiale și metodă

Am verificat baze de date medicale internaționale cu studii randomizate și metaanalize cu privire la recomandările și tendințele actuale referitoare la ovariectomia asociată histerectomiei pentru patologie uterină benignă.

Rezultate

Studiile randomizate care au inclus pacientele din ultimii 15 ani cărora li s-a efectuat histerectomie totală pentru patologie benignă au evidențiat o abordare distinctă în ceea ce privește conservarea anexelor. Astfel, în SUA s-a înregistrat un declin anual al anexectomiei bilaterale asociate histerectomiei pentru patologie benignă (HPB) de 3,6% (de la 49,7% în 2001 la 33,4% în 2011)⁽⁴⁾. Din 2012 s-a observat o creștere a ratei anuale a anexectomiei bilaterale (AB) de 24%, asociate HPB (studiu prospectiv - Nurses Health Study)⁽⁵⁾.

Deși în SUA sunt realizate anual circa 600000 de histerectomii, în prezent nu există studii randomizate, prospective, care să ofere date bazate pe dovezi asupra efectelor conservării sau ablației ovarelor asociate HPB în raport cu cancerul ovarian. Astfel, deciziile medicale sunt bazate doar pe studii observaționale. Scopul principal al AB electivă în HPB este reducerea incidenței neoplasmului ovarian (rata globală de supraviețuire la 5 ani este de 45%). Efectele benefice ale anexectomiei bilaterale electivă asupra cancerului de ovar și sân trebuie evaluate comparativ cu consecințele negative, potențiale, ale deficitului hormonal ovarian asupra funcției cardiovasculare, fracturii de șold, funcției sexuale și mortalității globale^(6,7,8).

În 2012 au fost raportate 239000 de cazuri noi de neoplasm ovarian la nivel mondial⁽⁹⁾. Pentru anexectomia electivă concomitentă cu HPB este obligatorie identificarea pacientelor cu risc scăzut sau fără predispoziție genetică pentru cancerul mamar sau ovarian⁽¹⁰⁾. Femeile cu istoric familial de cancer mamar și ovarian pot fi purtătoare de gene BRCA1 și BRCA 2, responsabile de 95% din neoplasmul ovarian ereditar. Femeile cu rude de gradul 2 cu cancer mamar sau ovarian ar trebui considerate ca având o potențială mutație genetică autozomal-dominantă, chiar în absența testărilor genetice⁽¹¹⁾.

Purtătoarele de BRCA 1 și BRCA 2 au risc de 15-60% de a dezvolta neoplasm, față de riscul general în populație, de 1,4%⁽¹²⁾. Societatea Americană de Oncologie consideră că, din cele 22000 de femei diagnosticate anual cu cancer ovarian, cel puțin 14000 de femei decedază⁽¹³⁾.

Discuții

În prezent se consideră că patogenia carcinomului ovarian seros cu grad înalt de malignitate derivă din leziuni localizate salpingean, și nu la nivel ovarian⁽¹⁴⁾. Studiile moleculare și genetice bazate pe dovezi susțin această teorie, cu profunde implicații asupra chirurgiei pelviene. De aceea, se impune salpingectomia profilactică concomitent HPB (totală/subtotală). Funcția ovariană se menține, dar nu dispăre posibilitatea pentru o eventuală intervenție

chirurgicală ulterioară, determinată de un sindrom algic pelvian sau de o patologie ovariană benignă⁽¹⁵⁾. În acest context, ginecologii sunt responsabili pentru evaluarea riscului scăzut/crescut de cancer ovarian. Evaluarea standard preoperatorie se face prin ecografie transvaginală și, utilizând funcția Doppler, specificitatea rezultatelor este superioară⁽¹⁶⁾. O banală salpingectomie bilaterală efectuată concomitent cu HPB previne anual cel puțin 1000 de noi cazuri de cancer ovarian⁽¹⁰⁾.

Din 2015, Societatea de Ginecologie Oncologică Americană recomandă, pentru prevenția cancerului ovarian, salpingectomia profilactică drept strategie alternativă în raport cu alte tehnici de sterilizare și, totodată, efectuarea „oportunistă” a acesteia, asociată histerectomiei sau altor tipuri de chirurgie pelviană⁽⁹⁾. Anexectomia la momentul histerectomiei nu crește semnificativ prevalența leziunilor tractului urinar. Într-un studiu retrospectiv, leziunile tractului urinar au apărut la aproximativ 3 la 1000 de histerectomii cu anexectomie bilaterală (abordul chirurgical nespecificat)⁽¹⁷⁾.

Se estimează că, prin salpingectomie bilaterală, decesele prin cancer ovarian s-ar reduce cu până la 50% după 20 de ani, 20% fiind rezultatul salpingectomiei bilaterale de rutină efectuate concomitent HPB. Chiar și la femeile cu mutație BRCA, salpingectomia bilaterală cu ovariectomie tardivă s-a dovedit cost-eficientă și benefică, fiind considerată o alternativă acceptabilă pentru ovariectomie⁽¹⁸⁾.

În SUA s-a înregistrat o creștere cu 24% a ratei anuale de salpingectomii bilaterale, o rată de 4 ori mai mare în raport cu ultimii 14 ani. Un studiu (Cancer Prevention Study-II Cohort Nutrition) efectuat pe 66802 paciente în menopauză, urmărite prospectiv aproximativ 14 ani, a demonstrat că anexectomia bilaterală asociată HPB, indiferent de vârsta la care s-a efectuat, comparată cu un grup martor (fără histerectomie), reduce cu 10% riscul pentru majoritatea neoplaziilor și cu 20% incidența cancerului de sân. Efectul protector major pentru cancerul de sân al AB electivă s-a constatat la femeile sub 45 de ani și nu este de neglijat nici la cele de peste 55 de ani sau mai în vârstă. O comparație între HT cu AB și HT simplă, indiferent de vârstă, a demonstrat o incidență mai mică a cancerului ovarian la primul grup⁽⁵⁾.

Riscul global al mortalității la femeile cu HT și AB este controversat. Nurse Health Study, care a inclus 29380 de paciente cu HT-AB înainte de 50 de ani, urmărite timp de 24 de ani, a identificat 350 de decese (10,9%) datorate bolilor cardiovasculare, 336 de cazuri de deces prin cancer pulmonar (10,5%), AVC (230 de cazuri - 7,2%), 118 cazuri de cancer colorectal și 37 de cazuri de cancer mamar (1,2%)⁽³⁾.

Prin comparație, un alt studiu prospectiv, efectuat pe 25448 de paciente în menopauză cu HT și AB, nu a evidențiat o mortalitate crescută pe termen lung comparativ cu populația generală (WHI Observational Study 2011). Principalul argument împotriva ovariectomiei este că privarea precoce de hormoni ovarieni crește riscul de boli cardiovasculare. Mecanismul propus este că instalarea unei menopauze precoce crește riscul de boală coronariană. Șapte studii observaționale mari (2009) au dovedit

ca neconcludent efectul ovariectomiei asupra riscului de boală cardiacă ischemică. Histerectomia totală cu AB efectuată la femei sub 50 de ani, fără terapie hormonală de substituție, este asociată cu o mortalitate crescută prin afecțiuni cardiovasculare⁽¹⁹⁾.

Ovariectomia efectuată la femei de peste 50 de ani nu crește incidența bolilor coronariene, dar această concluzie nu reprezintă un motiv întemeiat pentru conservarea ovarelor peste această vârstă⁽²⁰⁾. Pacientele în premenopauză cu ovariectomie înregistrează o scădere a estrogenilor și a testosteronului circulant, cu dispariție și scăderea libidoului. Tumorile ovariene prezintă o diversitate morfologică ce se oglindește în prezentarea clinică și evoluția cazurilor^(21,22). S-a demonstrat o scădere a activității sexuale la femeile cu ovariectomie sub 50 de ani. În același timp, funcția sexuală este dificil de evaluat,

deoarece intervin și alți factori, precum aspectul fizic și statusul relațional^(23,24).

Deși carența de estrogeni reprezintă o cauză a fracturilor osteoporotice de șold, trei mari studii, din care unul (cel mai mare studiu prospectiv observațional, Nurses Health Study 2013) a inclus 30000 de femei cu AB, nu au constatat diferențe în incidența fracturilor în pre- sau post-menopauză la femeile cu AB. Similar, un alt studiu, pe un lot de 6295 de femei, a demonstrat că AB în menopauză nu are un risc adițional de fracturi de șold sau vertebrale, deși nivelul circulant de testosteron este redus. Astfel, comparativ cu alți factori de risc pentru osteoporoză, AB are un rol minor în apariția fracturilor osteoporotice⁽²⁵⁾.

Calea de acces chirurgical nu ar trebui să influențeze decizia AB electivă, deși histerectomia vaginală a fost asociată cu un număr redus de anexectomii. Într-un studiu

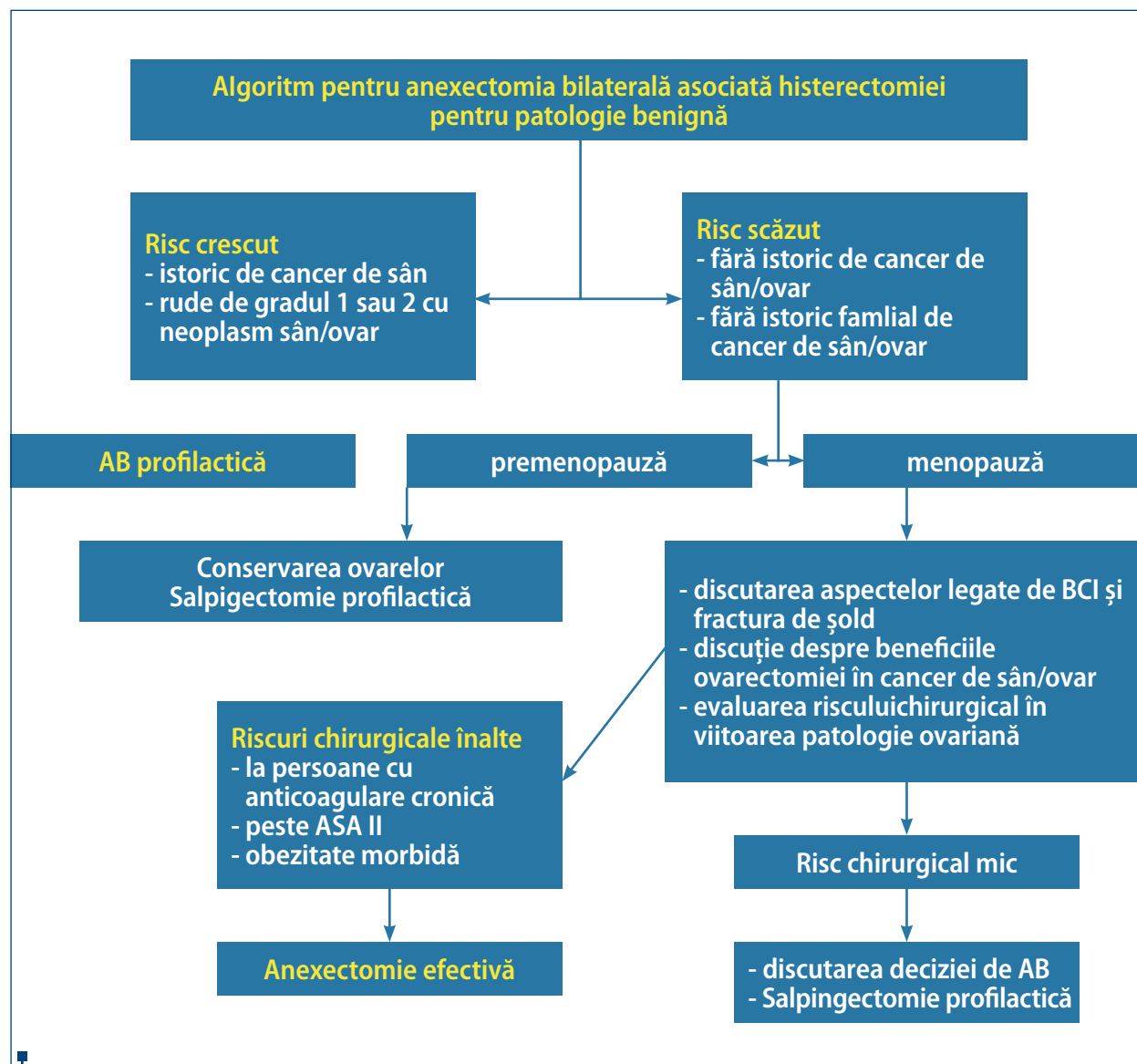


Figura 1. Algoritm pentru anexectomia bilaterală asociată histerectomiei pentru patologie benignă

din SUA, care a inclus 461321 de histerectomii, rata AB a fost de 54% prin abord abdominal, de 50% prin abord laparoscopic și de 17% prin abord vaginal⁽²⁶⁾.

Deși abordul vaginal limitează vizualizarea anexelor, tehnicile AB vaginale sunt cunoscute și trebuie efectuate de orice chirurg ginecolog cu experiență sau realizate prin asistare laparoscopică^(27,28). Majoritatea femeilor care sunt supuse unei histerectomii raportează ameliorarea simptomelor ginecologice, îmbunătățirea funcției sexuale și satisfacție generală ridicată. Aceste constatări sunt egal distribuite în funcție de toate căile de abord chirurgical^(29,30). Astfel, se poate observa că există un algoritm ce poate fi

utilizat pentru conduita referitoare la anexectomie, asociată histerectomiei pentru patologia uterină benignă (figura 1).

Concluzii

Se recomandă conservarea ovarelor la pacientele în premenopauză, cu risc scăzut pentru neoplasm ovarian sau mamă, pentru evitarea consecințelor cardiovasculare și a disfuncțiilor sexuale. Pentru pacientele în menopauză, de peste 65 de ani, ovalectomia bilaterală nu are beneficii asupra bolii cardiovasculare, fracturii de șold sau funcției sexuale, motiv pentru care aceasta se impune în asociere cu histerectomia totală pentru patologia uterină benignă. ■

Bibliografie

1. Bhavnani V., Clarke A. Women awaiting hysterectomy: a qualitative study of issues involved in decisions about oophorectomy. *BJOG* 2003;110(2):168-74.
2. Broder M.S., Kanouse D.E., Mittman B.S., Bernstein S.J. The appropriateness of recommendations for hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:199.
3. Garry R., Fountain J., Mason S., et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004; 328:129.
4. Mikhail E., Salemi J.L., Mogos M.F., et al. National trends of adnexal surgeries at the time of hysterectomy for benign indication, United States, 1998-2011. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(5):713.e1-13.
5. Parker W.H., Broder M.S., Chang E., et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1027-37.
6. Tanner E.J., Long K.C., Visvanathan K., et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal women at low risk for ovarian cancer: risk-reducing or risky? *Fertil Steril* 2013;100(6):1530-1.
7. Gaudet M.M., Gapstur S.M., Sun J., et al. Oophorectomy and hysterectomy and cancer incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1247-55.
8. Farquhar C.M., Harvey S.A., Yu Y., et al. A prospective study of 3 years of outcomes after hysterectomy with and without oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:711.
9. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer 2014. Available at: http://www.dietandcancerreport.org/cup/cup_resources.php. Accessed February 1, 2016.
10. Berek J.S., Chalas E., Edelson M., et al. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):733-43.
11. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80-7.
12. ACOG. ACOG practice bulletin no. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):231-41.
13. Cancer Facts and Figures 2015. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>. Accessed February 1, 2016.
14. Carlson J., Roh M.H., Chang M.C., et al. Recent advances in the understanding of the pathogenesis of serous carcinoma: the concept of low- and high-grade disease and the role of the fallopian tube. *Diagn Histopathol (Oxf)* 2008;14(8):352-65.
15. Morelli M., Venturella R., Zullo F. Risk-reducing salpingectomy as a new and safe strategy to prevent ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(4):395-6.
16. Brătilă E., Coroleucă C.B., Coroleucă C.A., Comandașu D.E., Mehedințu C., Bohlțea R., Cirstoiu M., Mitran M., Berceanu C. Rolul examinării Doppler în evaluarea patologiei ovariene. *Ginecologia.ro*, 2016; 4(14):46-54.
17. Gilmour D.T., Baskett T.F. Disability and litigation from urinary tract injuries at benign gynecologic surgery in Canada. *Obstet Gynecol* 2005;105:109.
18. Walker J.L., Powell C.B., Chen L.M., et al. Society of gynecologic oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2015;121(13):2108-20.
19. Jacoby V.L., Grady D., Wactawski-Wende J., et al. Oophorectomy vs. ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2011;171(8):760-8.
20. Rocca W.A., Grossardt B.R., de Andrade M., et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7(10):821-8.
21. Brătilă E., Manta A.M., Strâmbu V.D.E., Iorga C.I.M., Comandașu D., Mehedințu C., Vlădăreanu S., Berceanu C., Cirstoiu M.M., Mitran M. Therapeutic conduct in borderline ovarian tumors in women at fertile age. *Ginecologia.ro* 2016; 4 (11):56-60.
22. Stănescu A.D., Pleș L., Edu A., Olaru G.O., Comănescu A., Potecă A.G., Comănescu M.V. Different patterns of heterogeneity in ovarian carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2015; 56(4):51357-63.
23. Erekson E.A., Martin D.K., Zhu K., et al. Sexual function in older women after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):833-42.
24. Brito L.G., Pouwels N.S., Einarsson J.I. Sexual function after hysterectomy and myomectomy. *Surg Technol Int* 2014; 25:191.
25. Antonucci D.M., Sellmeyer D.E., Cauley J.A., et al. Postmenopausal bilateral oophorectomy is not associated with increased fracture risk in older women. *J Bone Miner Res* 2005;20(5):741-7.
26. Jacoby V.L., Autry A., Jacobson G., et al. Nationwide use of laparoscopic hysterectomy compared with abdominal and vaginal approaches. *Obstet Gynecol* 2009; 114(5):1041-8.
27. Falcone T., Walters M.D. Hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2008; 111(3):753-67.
28. Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No 701: Choosing the Route of Hysterectomy for Benign Disease. *Obstet Gynecol* 2017; 129:e155.
29. Benassi L., Rossi T., Kaihura C.T., et al. Abdominal or vaginal hysterectomy for enlarged uteri: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1561.
30. Candiani M., Izzo S., Bulfoni A., et al. Laparoscopic vs. vaginal hysterectomy for benign pathology. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:368.e1.