

Tocoferolo acetato in ovuli vaginali: nuovo trattamento topico dopo conizzazione cervicale

G. Osnengo, I. Massarenti, G. Panin, R. Grio

*Dipartimento di Discipline Ginecologiche ed Ostetriche
Il Clinica (Cattedra B) Universitaria di Torino
Direttore: Prof. R. Grio*

La Colposcopia in Italia Anno XXI – N. 2 pagg. 23-26

Introduzione

Le ultime acquisizioni tecnologiche riguardanti la terapia elettrochirurgica delle neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) di vario grado hanno reso più facilmente realizzabile l'asportazione totale del tessuto neoplastico e soprattutto hanno consentito allo specialista di operare con la precisione massima salvaguardando in modo ottimale il tessuto sano circostante (1, 2).

Tali acquisizioni, pertanto, hanno contribuito a determinare una maggiore propensione verso l'approccio chirurgico anche nei casi controversi non ben inquadrabili e quindi giudicati non pienamente soddisfacenti dal punto di vista citologico e istologico, poiché l'intervento è minimale ma risolutivo in senso diagnostico-terapeutico.

Quale che sia la terapia escissionale, l'esito è indubbiamente un cratere più o meno ampio che induce a considerare diverse problematiche, tra le quali quelle inerenti al tempo e alla modalità di riparazione.

Per la riepitelizzazione usualmente occorrono dalle 6 alle 9 settimane, durante le quali, la paziente va incontro a complicanze quali il sanguinamento o vere e proprie emorragie causate dalla fragilità vasale peculiare del tessuto di granulazione, oltre all'astensione dall'attività sessuale.

Per quanto riguarda le modalità riparative, sono di frequente riscontro vasti residui ectopici (epitelio cilindrico), chiazze cheratosiche o aree di epitelio bianco anche importanti.

Sono riscontrabili, anche se meno frequentemente, stenosi più o meno accentuate dell'orifizio uterino esterno, fino ad arrivare alla totale occlusione dello stesso con conseguente ematometra.

Negli ultimi anni gli sforzi scientifici, oltre alle sopra accennate tecniche chirurgiche, sono stati rivolti a terapie mediche topiche e o sistemiche teoricamente capa-

ci di ridurre significativamente il tempo di riparazione tessutale, ottenendo una contemporanea diminuzione delle complicanze.

Ad oggi sono stati provati e sperimentati molteplici prodotti, soprattutto topici, senza peraltro riscontrare risultati costanti e ripetibili.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di arricchire le conoscenze ed eventualmente il supporto farmacologico circa tale procedura terapeutica.

Per le basi biologiche e per i presupposti scientifici la nostra scelta è caduta sull'alfa-tocoferolo acetato: l'alfa-tocoferolo è la forma di vitamina E con maggiore attività biologica e la preferita metabolicamente dalle cellule umane rispetto al gamma-tocoferolo e ai tocotrienoli (3); la forma acetato è la forma stabile all'aria e alla luce, e quindi nel tempo, dell'alfa-tocoferolo. La vitamina E possiede potenti proprietà antiossidanti: studi di biologia sperimentale e clinica hanno evidenziato che l'azione antiossidante ha un corrispettivo in protezione biologica e, in modo concordante, studi epidemiologici hanno sottolineato una aumentata incidenza di tumori e malattie croniche o degenerative associati a bassi livelli di tocoferolo (3, 4, 5).

Inoltre l'alfa-tocoferolo acetato utilizzato topicamente è molto ben tollerato: sono infatti rarissimi i casi di allergia alla vitamina E riportati in letteratura (6) nonostante il suo uso sia molto diffuso fin dagli anni 60 del secolo scorso soprattutto per l'attività antiradicalica e quindi contro l'invecchiamento cutaneo.

Secondaria, ma non meno importante per l'introduzione del protocollo, è stata la particolare confezione della vitamina E stessa fornita in ovuli vaginali (Filme® Gyno) di piccole dimensioni simili a gocce, tali da facilitare il nostro intento terapeutico.

Materiali e metodi

Nel periodo Novembre 2002 - Giugno 2005 è stato eseguito un follow-up su 83 pazienti che hanno subito una conizzazione del collo dell'utero mediante la tecnica a

radiofrequenza, nel Centro di Patologia Cervico-Vaginale e Diagnostica Isteroscopica della Cattedra B dell'Università di Torino presso l'Ospedale Sant'Anna.

Le pazienti erano affette da CIN di vario grado (tabella 1). In particolare, 36 pazienti affette da CIN I avevano una età media di 34,9 anni, le 30 pazienti affette da CIN II di 30,6 anni, e le 17 pazienti affette da CIN III di 37,6 anni; l'età minima di tutte le pazienti era di 20 anni, la massima di 50 e l'età media di 35,2 anni.

Tutte le pazienti sono risultate HPV positive, tutte hanno portato a buon termine il follow-up. La visita di controllo è stata stabilita dopo 25 giorni mediante colposcopia e prelievo per Pap test. È stata fatta anche una raccolta anamnestica circa eventuali algie o perdite ematiche.

L'esame colposcopico era utilizzato non solo per valutare la cicatrizzazione del collo dell'utero, ma anche per stabilire le modalità della guarigione stessa.

Le 83 pazienti sono state arruolate escludendo lo stato gravidico e fatti infettivi cervico-vaginali, previo consenso informato.

La tecnica della conizzazione è stata quella da noi adottata da diversi anni, basata sulla precedente valutazione con la microcolpoisteroscopia (MCH) a definizione e delimitazione della displasia cervicale. Il successivo intervento era guidato dalla mappa MCH. In tutti i casi la lesione era esoendocervicale.

Nell'immediato tempo successivo alla conizzazione, un ovulo vaginale di vitamina E veniva introdotto nel cratere cervicale post-chirurgico, facilitati dalla forma degli ovuli. L'ovulo stesso veniva rotto con una pinza chirurgica permettendo l'immediata irrorazione, da parte della vitamina E, delle superfici cruentate. Faceva seguito immediatamente un altro ovulo deposto nel fornice posteriore.

Successivamente sono stati prescritti ulteriori 12 ovuli da applicare in vagina a giorni alterni. Il primo controllo colposcopico veniva effettuato mediamente dopo 25 giorni (flusso mestruale interposto). In tale occasione si constatava che per lo più si era ottenuta una riepitelizzazione completa della lesione. Successivamente venivano effettuati di routine ulteriori controlli colposcopici e citologici, mettendo in evidenza reperti sovrapponibili di perfetta ricostruzione cervicale.

I riscontri sono stati da noi confrontati con quelli ottenuti in 48 pazienti conizzate con ansa a radiofrequenza ma sottoposte a terapia con farmaci diversi dalla vitamina E, usuali in tali circostanze, nel periodo gennaio 2001 - ottobre 2002 (tabella 1). In particolare: 30 pazienti affette da CIN I avevano un'età media di 34,4 anni, 6 affette da CIN II di 36,25 anni, 12 affette da CIN III di 40,3 anni; età media totale 37 anni (intervallo tra 24 e 55 anni).

Risultati

Abbiamo potuto constatare che il danno post-chirurgico immediato, sotto forma di algie o perdite ematiche, non presentava significative differenze tra pazienti trattate con vitamina E e non.

I risultati sono stati invece assolutamente e significativamente diversi valutando colposcopicamente dopo circa 25 giorni le pazienti trattate con vitamina E, confrontandoli con quelli delle pazienti non trattate con vitamina E, e controllate dopo 2 mesi. Tali pazienti erano state conizzate con le stesse modalità con ansa a radiofrequenza, ma sottoposte a terapia con farmaci diversi dalla vitamina E (tabella 2).

La riepitelizzazione, la ricostruzione del cratere post-chirurgico, il rapporto tra epitelio pavimentoso ed epitelio cilindrico, sono stati significativamente migliori nelle pazienti trattate con vitamina E. I risultati sono particolarmente evidenti confrontando percentualmente i dati riportati nella tabella 2, sottolineando che la valutazione dopo trattamento con vitamina E è stata fatta solo dopo 25 giorni. Nel gruppo trattato con vitamina E si ottiene la riparazione completa nell'82% dei casi dopo 25 giorni dall'intervento, contro il 35% di riparazione completa dopo 2 mesi dall'intervento nel gruppo non trattato con vitamina E; l'ectopia è ridotta percentualmente già dopo 25 giorni. Le cheratosi e l'epitelio bianco sono presenti nell'11% dei casi trattati con vitamina E dopo 25 giorni dall'intervento contro il 43% dei casi non trattati con vitamina E dopo 2 mesi dall'intervento.

Discussione

Gli studi fino ad ora eseguiti per testimoniare la validità terapeutica dell'alfa-tocoferolo acetato topico sulla pelle sono molteplici (4). Per quanto riguarda l'utilizzo della vitamina E topica nelle malattie delle mucose, i dati sono positivi seppur limitati (7). Il razionale per l'utilizzo topico del tocoferolo acetato sulle mucose è legato ai suoi effetti antiossidanti, antinfiammatori e riepitelizzanti. Infatti, grazie alla struttura chimica parzialmente anfipatica, con una componente polare e l'altra apolare, l'alfa-tocoferolo acetato è in grado di stabilizzare l'integrità acqua-lipidi delle secrezioni mucose e, inserendosi fra i fosfolipidi delle membrane cellulari, aumentare la stabilità delle membrane stesse.

Recentemente sono stati pubblicati tre lavori concernenti l'utilizzo del tocoferolo acetato in patologie vulvari (8, 9) con associata patologia del cavo orale (10).

Partendo da tali presupposti, è stata provata l'azione e l'eventuale efficacia dell'alfa-tocoferolo acetato sulle cellule cilindriche e pavimentose dell'epitelio del collo dell'utero. In particolare è stata valutata la capacità riepitelizzante, dopo intervento di conizzazione, valutando l'eventuale diminuzione di emorragie e/o infezio-

ni della ferita cervicale. Pare chiaro che più velocemente si instaurerà il processo riparativo e la completa riepitelizzazione del tessuto, minore sarà la possibilità di incorrere in processi secondari indesiderati.

Nel nostro caso sono stati valutati anche la capacità dell'alfa-tocoferolo acetato di ridurre la fase vascolare infiammatoria post-intervento, che rappresenta la risposta primaria dell'organismo all'insulto, l'azione favorente i processi di detersione e pulizia condotti dai macrofagi, e, più in generale, l'effetto antiossidante. Recentemente hanno assunto rilevanza crescente alcuni studi sugli effetti non-antiossidanti della vitamina E (11). L'attività della Protein Chinasi (PKC) è regolata in numerose linee cellulari dal tocoferolo. Nei monociti, la ridotta attività della PKC conduce al ridotto assemblaggio delle componenti della NADPH ossidasi di membrana e quindi a una ridotta produzione, sotto stimolo, di superossido (11).

Contestualmente è ridotta la produzione e il rilascio di Interleuchina pro-infiammatoria Il- 1 β , probabilmente attraverso una inibizione della via 5-lipossigenasi. Un altro effetto della ridotta attività della PKC è costituito dalla diminuita velocità della proliferazione cellulare. Poiché l'interazione diretta tra tocoferolo e PKC sembra poter essere esclusa, così come un controllo della sintesi dell'enzima, si è propensi ad attribuire l'effetto del tocoferolo sulla PKC a un'attivazione della specifica fosfatasi che defosforila la chinasi attivandola (11).

Un'altra valutazione clinica considerata è stata quella riparativa dovuta ai fibroblasti grazie alla produzione di componenti fondamentali del tessuto connettivo e delle

cellule epiteliali in grado di sostituire il tessuto di granulazione con epitelio vero e proprio. Il processo in toto usualmente a livello dell'utero dura 6-8 settimane.

Abbiamo potuto parimenti constatare che il successo eclatante ottenuto mediante l'impiego della vitamina E nell'immediata post-conizzazione non è assolutamente comparabile con l'impiego in altre situazioni di cattiva o incompleta riparazione dei tessuti, pertanto il massimo dell'efficacia del farmaco si esprimerebbe sul tessuto immediatamente cruentato e nei giorni successivi fino ad ottenere il top in circa 25 giorni. Il processo riguarda evidentemente la fase ricostruttiva di entrambi gli epiteli, sia quello pavimentoso che quello cilindrico, che manifestano un ritorno ad integrum senza la formazione di tessuto cicatriziale. Dove i difetti di riepitelizzazione si sono verificati, hanno corrisposto ad una mancata o insufficiente osservazione delle indicazioni terapeutiche da noi proposte.

Da segnalare inoltre che nelle 83 pazienti trattate con tocoferolo acetato non è stato rilevato alcun effetto avverso; è quindi molto ben tollerato e non presenta interazioni con farmaci o altri prodotti somministrati per via vaginale. Pertanto l'impiego della vitamina E in ovuli vaginali (Filme® Gyno), nel modo descritto, dopo cruentazione della cervice uterina mediante conizzazione a radiofrequenza, ha significativamente modificato sia la durata della riparazione lesionale sia le modalità della stessa in senso nettamente favorevole mediante la creazione di un rapporto ottimale tra i due epiteli: endo ed esocervicale, da sempre in conflitto a livello giunzionale.

Tabella 1. - **Pazienti sottoposte a conizzazione cervicale (n. 131)**

Trattamento	Totale		
	Vitamina E (Novembre 2002 -Giugno 2005)	Non Vitamina E (Gennaio 2001 -Ottobre 2002)	
CIN I	36	30	66
CIN II	30	6	36
CIN II	17	12	29
TOTALE	83	48	131

Tabella 1. - Pazienti sottoposte a conizzazione cervicale (n. 131)

Valutazione	Trattamento			
	Vitamina E (dopo 25 giorni)		non Vitamina E (dopo 2 mesi)	
n.	%	n.	%	
Portio iodio +	18	21,9	7	14,58
Trasformazione normale	50	60,24	10	20,83
Ectopia (cp cilindrico)	6	7,23	10	20,83
Cheratosi	6 (*)	7,23	9 (**)	18,76
Epitelio Bianco	3 (*)	3,61	12	25,00
Totale (131)	83	100,00	48	100,00
(*) 1 noncorretta terapia				
(**) 1 occlusione OE				

Bibliografia

- Mencaglia L. et al. Tecnica di terapia chirurgica delle lesioni cervicali. Testo Atlante di Microcolposcopia e patologia Cervicale, pag. 309-341, Ed. Poli farmaceutica 1992.
- Hamou JE. The place of microcolpohysteroscopy in the therapeutic approach to cervical neoplasia. In: Hysteroscopy and Microcolpohysteroscopy. Edited by JE Hamou, p 311, Appleton and Lauge, Norwalk, 1991.
- Vitamin E & Health. Eds: F. Kelly, M. Meydani and L. Packer Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004; Vol. 1031.
- M. Meydani. Vitamin E. Lancet 1995; 345: 170-75.
- F. Ursini, R. Caputo. La Vitamina E in Dermatologia CLEUP University Publisher, Padova, 2001.
- P. D. Pigatto. Reazioni cutanee indesiderate da Vitamina E topica. In: La Vitamina E in Dermatologia, F. Ursini e R. Caputo eds. CLEUP University Publisher, Padova, 2001; 87-92.
- R. Zerboni. La vitamina E topica nelle malattie delle mucose. In: La Vitamina E in Dermatologia, F. Ursini e R. Caputo eds. CLEUP University Publisher, Padova, 2001: 71-74.
- G. D'avenia, M. Zanchi. Due casi di psoriasi vulvare trattati con a-tocoferolo acetato gel per uso topico. Rivista di ostetricia ginecologia pratica e medicina perinatale, 2002; XVII (4): 2-5.
- A. Trapanese, V Gambardella. et al. L'utilizzo di tocoferolo acetato nel trattamento sintomatico delle distrofie vulvari. Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia, 2005; XXVII (3): 84-85.
- G. Castaldi, E. Belardellini, P. Flocchini. Utilizzo di un preparato a base di tocoferolo acetato nel trattamento di ulcere da decubito in pazienti con lichen planus orale portatori di protesi totale o parziale rimovibile. Doctor OS, 2003 Ott; 14 (8): 883-886.
- F. Ursini. a-Tocoferolo: una vecchia vitamina per una pelle nuova. In: La Vitamina E in Dermatologia, F. Ursini e R. Caputo eds. CLEUP University Publisher, Padova, 2001: 9-13.