

# Il valore dei margini chirurgici nella prognosi dei trattamenti escissionali della portio per CIN

P. Cattani, A. Giovanzana, V. Pradella, A.R. Merola, B. Endrizzi, M. Franchi

Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università degli Studi di Verona

La Colposcopia in Italia Anno XX – N. 3 pagg. 12-15

## Introduzione

La necessità di interventi ultra conservativi per preservare la fertilità in donne giovani affette da lesioni intraepiteliali della cervice espone ad un più elevato rischio di persistenza o di recidiva della malattia dopo il trattamento primario.

Per questo motivo si è reso indispensabile il riconoscimento e la valutazione di fattori prognostici che possano orientare sul comportamento da tenere nei confronti della paziente già sottoposta ad intervento chirurgico. Alcuni fattori prognostici sono unanimemente riconosciuti come tali e pertanto trovano comune considerazione tra i clinici. Tra questi si possono annoverare: l'età della paziente, l'immunodepressione, il fumo di sigaretta, le caratteristiche della lesione e la persistenza dell'HPV.

Al contrario di questi fattori relativamente certi, il riscontro di malattia sui margini di resezione del pezzo esciso ha ancora un significato controverso, nonostante intuitivamente si possa pensare la paziente esposta ad un rischio di persistenza/recidiva nettamente più elevato rispetto ai casi in cui i margini risultino liberi. L'esperienza comune ed i dati della letteratura non confermano totalmente questa correlazione risultando il valore predittivo dell'assenza o della presenza di malattia sui margini molto incerto. Se in una metanalisi di 11 studi<sup>1</sup> l'assenza di malattia residua sui margini avrebbe un valore predittivo negativo del 91%, altri studi evidenziano come la negatività di questi parametri si accompagni ugualmente alla possibilità di persistenza fino al 47%<sup>2,3,4,5</sup>: su queste basi alcuni autori<sup>6</sup> ritengono che i margini di resezione liberi da malattia non dovrebbero essere considerati un criterio prognostico di recidiva statisticamente significativo.

Ci si deve quindi chiedere se nella valutazione di questo parametro prognostico non debbano essere introdotti dei criteri addizionali tali da consentire nel suo interno un'identificazione più accurata delle pazienti ad alto rischio di ripresa della malattia.

In primo luogo è indispensabile la precisazione di quale margine chirurgico risulti interessato da malattia residua. L'escissione chirurgica viene a creare tre margini: l'esocervicale, il profondo (lungo la superficie di penetrazione) e l'endocervicale. I risultati della maggior parte degli studi presenti in letteratura concordano nel ritenere aumentato in modo statisticamente significativo il rischio di persistenza/recidiva di malattia se la lesione è presente sul margine di resezione endocervicale, mentre se la CIN si trova in corrispondenza del margine esocervicale la probabilità di fallimento della terapia risulta paragonabile a quella delle pazienti con margini liberi da malattia<sup>7,8,9</sup>.

Tale ipotesi viene confermata da uno studio statistico condotto su 700 donne trattate con metodi escissionali (LLETZ) per CIN, in cui si è evidenziato che il rischio relativo di fallimento del trattamento raddoppia se la lesione è presente sul margine di resezione endocervicale, mentre la presenza di CIN sul margine esocervicale non risulta essere associata ad un rischio aumentato di persistenza di malattia<sup>7</sup>. Un ulteriore recente studio condotto su 317 conizzazioni ha confermato che solo l'interessamento del margine endocervicale è correlato con un rischio di persistenza significativo (40% versus 23% con margine endocervicale libero), mentre i margini esocervicale e profondo, sia a ridosso sia interessati, non mostrano rischi aumentati<sup>10</sup>.

La frequenza aumentata di recidive nel caso di interessamento del margine endocervicale si avrebbe con lesione iniziale sia di alto grado<sup>6,11</sup> sia di basso grado<sup>7</sup>. Un altro importante fattore che deve essere oggetto di valutazione in caso di margini interessati è la tecnica chirurgica utilizzata per l'escissione. Senza sopravvalutare

tare le difficoltà diagnostiche ed i conseguenti dubbi clinici che possono insorgere nella lettura dei margini chirurgici ottenuti con tecniche che comportino un danno termico dei tessuti, è indispensabile considerare la leggibilità globale dei pezzi che si offrono all'anatomopatologo. Con la LEEP può essere più difficile ottenere un'escissione in pezzo unico soprattutto nelle lesioni estese verso i fornici e che si approfondano nel canale cervicale: in questi casi il riscontro, all'esame istologico, di margini positivi su alcuni frammenti, può non corrispondere ad una reale positività dei margini in vivo.

C'è da considerare inoltre che le tecniche miste che comprendono, oltre all'escissione, anche la distruzione (per vaporizzazione, elettrocoagulazione o folgorazione) del letto chirurgico e dei tessuti perichirurgici, comportano una persistenza reale della malattia residua più bassa di quella ipotizzabile sulla positività dei margini del pezzo escisso.

Nella clearance della malattia residua è indispensabile infine tenere conto sia dei normali fenomeni riparativi tissutali con la produzione di citochine e l'attivazione dell'immunità cellulo-mediata, sia della spontanea regressione della lesione essendo la carica virale totale ridotta dall'intervento chirurgico. Quest'ipotesi è confermata da studi che confrontano la presenza di malattia residua nel caso di secondo intervento eseguito immediatamente dopo il primo o a distanza di alcuni mesi da esso<sup>12,13</sup>.

## La nostra esperienza

Le attuali linee guida della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale consigliano, in caso di margini escissionali interessati da lesione displastica, di sottoporre la paziente a controlli ravvicinati nel tempo tramite esame citologico e colposcopico ed eventualmente, se la lesione risulta essere persistente, di effettuare un reintervento (se possibile sempre di tipo conservativo).

Sulla scorta di queste linee guida anche il comportamento tenuto nel nostro Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva risulta essere da diversi anni di tipo attendistico: le pazienti vengono rivalutate con esame colposcopico e prelievo citologico a distanza di 4-6 mesi dall'intervento.

Per controllare la validità della nostra scelta comportamentale abbiamo ritenuto opportuno rivalutare tutti i casi di trattamenti escissionali con margini interessati occorsi negli ultimi 5 anni.

## Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra gennaio 2000 e dicembre 2004, presso il Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Verona, sono stati eseguiti 44 interventi di chirurgia conservativa, per lesioni intraepiteliali della portio, che al riscontro istologico hanno dimostrato un interessamento dei margini di resezione.

L'età delle pazienti da noi trattate era compresa tra i 21 e i 61 anni con una media di 37 anni; questo conferma il fatto che la lesione preneoplastica della cervice uterina insorge in media in donne giovani, ancora in età fertile, in cui è necessario mantenere il più possibile inalterata la capacità riproduttiva.

Dei 44 interventi, 9 sono stati eseguiti per la presenza di lesioni di grado lieve e 35 per lesioni ad alto rischio (22 CIN 2; 13 CIN 3).

Sono stati eseguiti in regime ambulatoriale 24 trattamenti escissionali, tutti mediante ansa diatermica previa anestesia locale; le restanti 20 pazienti sono state trattate in regime di ricovero utilizzando diverse tecniche: ansa diatermica in 3 casi, bisturi a lama fredda in 15 casi, ago diatermico in 2 casi.

La decisione di intervenire chirurgicamente è stata presa con il consenso delle pazienti, adeguatamente informate sui vantaggi e sui limiti delle tecniche, ponendo particolare attenzione all'età, alla parità ed alla garanzia di controlli a distanza di tempo.

Durante il follow up sono state perse 3 pazienti che hanno preferito eseguire altrove i controlli consigliati.

Il nostro atteggiamento nei confronti delle pazienti che abbiamo seguito è sempre stato di tipo attendistico eccetto che in 4 casi: la concomitanza di patologie ginecologiche accessorie (fibromatosi, adenomiosi) e la ragionevole certezza dell'assenza di lesioni invasive residue ha fatto sì che in questi casi si sia optato per interventi demolitivi. Le 4 pazienti sono state sottoposte a laparoisterectomia totale subito dopo la conizzazione. L'esame istologico dell'utero è risultato negativo in 3 casi ed ha rivelato focolai residui di CIN 3 in un solo caso.

Tutte le restanti 37 pazienti sono state sottoposte a controlli colpocitologici regolari nel tempo (da 7 a 1 a seconda della data di esecuzione dell'intervento).

## Risultati

Dall'analisi dei dati eseguita sulle pazienti in follow up risulta che, nonostante l'interessamento dei margini chirurgici, i controlli colpocitologici sono stati negativi

in 33 casi su 37 (89,2%). I 33 casi negativi al follow up presentavano all'esame istologico del primo intervento: 18 interessamento del margine esocervicale; 14 interessamento del margine endocervicale; 1 interessamento del margine sia eso che endocervicale. Tutte queste 33 pazienti sono tuttora libere da malattia.

Tra le 4 pazienti risultate positive per persistenza di malattia al primo controllo citologico, 3 presentavano al primo intervento interessamento del margine endocervicale (2 CIN 1, 1 CIN 2) e 1 era il caso positivo sia sul margine esocervicale che endocervicale (CIN 2). Queste pazienti sono state sottoposte tutte a biopsia di controllo: i 3 casi in cui l'esame istologico ha confermato la presenza di displasia sono stati sottoposti ad un secondo intervento escissionale conservativo tramite ansa diatermica, con conferma della persistenza della lesione in 2 pazienti (1 CIN 1 e 1 CIN 2). La quarta paziente ha avuto la biopsia di controllo negativa ed è stata pertanto rimandata al follow up: ai fini della nostra casistica viene tuttavia considerata tra le persistenze in considerazione della positività al primo controllo colposcitologico. Le quattro le pazienti in oggetto sono attualmente libere da malattia.

Tutte le 41 pazienti studiate, dopo la negativizzazione dei controlli, non hanno più presentato nel corso del follow up recidive della malattia.

## Conclusioni

I risultati che abbiamo ottenuto e riportato ci confortano nella scelta attendistica da noi operata e ci consentono alcune riflessioni.

Nella nostra casistica, di 41 pazienti con margini interessati (tuttora da noi seguite) la persistenza di malattia è risultata del 12,1% (4 casi di positività al primo controllo + 1 caso di isterectomia con CIN3); tale percentuale non si discosta in modo statisticamente significativo da quello che ci si sarebbe potuto aspettare anche in pazienti con margini di resezione liberi<sup>1,3,4,5,6</sup>.

Riteniamo pertanto che, se si vuole attribuire un valore prognostico all'interessamento dei margini di resezione chirurgica, sia indispensabile la valutazione di parametri più raffinati quali il riconoscimento del margine interessato. Nella nostra casistica l'interessamento del margine endocervicale sembra esporre la paziente ad un rischio maggiore di persistenza della malattia: il coinvolgimento del margine esocervicale da parte della displasia è stato riscontrato in 20 casi, tutti negativi al controllo. L'interessamento del margine endocervicale (19 casi + 2 casi con margini sia endo che esocervicali positivi), è stato invece gravato da 5 persistenze (23,8%): 4 al primo controllo citologico e 1 all'istologi-

co dopo isterectomia totale.

Prendendo in considerazione l'età delle pazienti, abbiamo notato che sui 5 casi di persistenza di displasia dopo trattamento, 3 presentavano un'età maggiore di 35 anni. Ciò conferma i dati forniti dalla letteratura<sup>14,15</sup>: donne con più di 35 anni mostrano un rischio aumentato di fallimento della terapia rispetto alle pazienti più giovani. Questa evidenza potrebbe essere correlata alla maggiore probabilità di localizzazione nel canale cervicale della displasia, con conseguente ritardo diagnostico e maggior sviluppo della lesione, aumento della carica virale e quindi maggior facilità di persistenza dell'infezione da HPV.

I nostri dati confermano, sempre in accordo con quanto già evidenziato dalla letteratura, che la gravità della lesione primitiva, non incide sulla frequenza delle recidive. Nemmeno il grado della displasia ritrovato sul margine chirurgico pare abbia importanza prognostica, in quanto probabilmente entrano in gioco altri fattori quali l'estensione della lesione residua (che potrebbe influenzare la carica virale), l'aggressività del ceppo virale e l'immunocompetenza della paziente. La persistenza istologica di malattia è stata infatti da noi evidenziata in 1 paziente con CIN 1, in 2 con CIN 2, e in 1 con CIN 3; inoltre abbiamo ottenuto una persistenza citologica non confermata all'esame istologico in 1 paziente con CIN 1. Tra le 36 pazienti negative al follow-up (33 controlli negativi + 3 isterectomie tot. negative) 9 presentavano a livello dei margini un CIN a basso rischio, 26 un CIN ad alto rischio e 1 non risultava valutabile per la presenza di alterazioni da elettrofolgorazione.

L'alta percentuale di interventi eseguiti con tecniche di elettroresezione non ci consente di valutare l'influenza della tecnica chirurgica sulla probabilità di persistenza della malattia nelle pazienti con margini interessati. Infatti, anche se delle 5 pazienti trovate positive dopo il primo intervento 4 erano state sottoposte a conizzazione con ansa diatermica ed 1 sola con lama fredda, è ragionevole pensare che il danno termico dovuto all'elettroresezione possa comunque contribuire, con le normali difese dell'ospite, alla scomparsa della lesione residua. Per tale motivo riteniamo molto utile la tecnica di intervento combinato da noi spesso adottata, che comprende, oltre alla resezione, anche il trattamento distruttivo perilesionale (per una ulteriore bonifica esocervicale) e del letto chirurgico (per l'interessamento di eventuali sfondati ghiandolari). A sostegno di questa nostra tesi vi è la completa negatività del follow-up delle pazienti con margini esocervicali interessati.

## Bibliografia

- Zielinski G.D., Bais A.G., Helmerhorst T.J., Verheijen R.H., de Schipper F.A., Snijde P.J., Voorhorsk F.J., van Kemenade F.J., Rozendaal L., Meijer C.J.: HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 543-53.
- Smita Jain, Chin-Jen Tseng, Shang-Gwo Horng, Yung-Kuei Soong: Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 177-180.
- Murta F.C., Resende A.V., Souza M.A., Adad S.J., Salum R.: Importance of surgical margins in conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Archiv Gynecol Obstet* 1999;263: 42-44.
- White C.D., Cooper W.L., Williams R.R.: Cervical intraepithelial neoplasia extending to the margins of resection in conization of the cervix. *J Reprod Med* 1991; 36: 635-8.
- Demopoulos R.L., Horowitz L.F., Vamvakas E.C.: Endocervical gland involvement by cervical intraepithelial neoplasia grade III- Predictive value for residual and/or recurrent disease. *Cancer* 1991; 68: 1932-6.
- Orbo A., Arnesen T., Arnes M., Straume B.: Resection margin in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow up material. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 479-483.
- Johnson N., Khalili M., Hirschowitz L., Ralli F., Porter R.: Predicting residual disease after excision of cervical dysplasia. *BJOG*, ottobre 2003; 110: 952-955.
- Gardeil F., Barry-Walsh C., Prendiville W., Clinch J., Turner M.: Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol*.1997; 89-N.3.
- Rojat-Habib, Cravello L., Bretelle F., Roger V., Liprandi A., De Burtel I., D'Ercole C., Pellissier JF, Blanc B.: Value of endocervical margin examination of conization specimens. Prospective study conducted on 150 patients. *Gynecol Obstet Fertil*. 2000; 28(7-8): 518-525.
- Ghiringhello R., Arisio R., Piccoli E.: Estensione della lesione e stato dei margini: valore prognostico. *ATTI de: Il secondo livello nello screening per il cervico-carcinoma e l'ambulatorio di colposcopia-25 settembre 2004.*
- Paraskevaidis E., Kalantaridou S.N., Paschopoulos M., Zikopoulos K., Diakomanolis E., Dalkalitsis N., Makrydimas G., Pappa L., Malamou-Mitsi V., Agnantis N.J.: factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 110: 952-55.
- Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale: Gestione della paziente con Pap Test anormale. Linee guida 2002. *La colposcopia in Italia AnnoXIX-N.1-dicembre 2002.*
- Sopracordevole F.: Trattamento della CIN: analisi dei dati. *ATTI di: Patologia cervicale e vulvare stato dell'arte. Milano 13 novembre 2004.*
- Zanatta Sarian L.O., Derchain S.M., Rocha Pitta D., Morais S., Rabelo-Santos S.H.: Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Vir* 2004; 31: 270-274.
- Paraskevaidis E., Lolis E.D., Koliopoulos G., Alamanos Y., Fotiou S., Kitchener H.: Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol*. 2000; vol.95-N.6- pp.828-831.