

Interessamento degli spazi linfovaskolari: importanza attraverso l'evidenza statistica

F. Sopracordevole

Unità Operativa di Oncologia Chirurgica Ginecologica
Centro di Riferimento Oncologico Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XX – N. 1 pagg. 10-16

Introduzione

L'infiltrazione degli spazi linfovaskolari (ISLV) consiste per definizione nella presenza di cellule tumorali all'interno di spazi delimitati da cellule endoteliali¹: la presenza di cellule tumorali all'interno di spazi, anche in presenza di globuli rossi e/o di linfociti, in assenza della delimitazione da parte di cellule endoteliali deve essere considerata un artefatto. I cosiddetti spazi linfovaskolari (SLV) sono costituiti sia da spazi linfatici (LS) che da spazi capillari afferenti alla circolazione ematica (Blood Space: BS), ma di norma non vengono differenziati gli uni dagli altri. Non vengono considerati i vasi neoformati intratumorali ma l'embolizzazione metastatica nello stroma peritumorale, cervicale o parametricale nel caso dei tumori della cervice uterina. Nella comune pratica clinica lo studio degli spazi linfovaskolari viene eseguito mediante la colorazione dei preparati con ematosilina eosina (EE)^{1,2,3}, (sono stati però riferiti falsi positivi⁴) e la differenziazione tra vasi linfatici ed ematici viene eventualmente eseguita seguendo criteri morfologici (dimensioni del vaso, struttura della parete, etc ...); mediante colorazioni particolari si possono meglio differenziare gli spazi relativi alle due circolazioni, mentre l'identificazione dell'elastina può meglio identificare le strutture di parete nei casi dubbi. L'uso di colorazioni per l'antigene correlato al fattore VIII (F8RA/VWF) evidenzia meglio l'endotelio e permetterebbe il riconoscimento dei BS così come altri reagenti quali l'anti-CD31^{5,6,7}, mentre l'identificazione del vascular endothelial growth factor receptor-3 può essere utilizzato per identificare meglio i LS. È ancora controverso se l'identificazione dell'ISLV mediante tecniche di immunoisto-chimica rispetto alla colorazione

con EE correli diversamente con la sopravvivenza delle pazienti^{3,8}. Per poter utilizzare eventualmente l'ISLV come fattore prognostico dovrà essere codificata la tecnica di indagine, al fine di ottenere risultati paragonabili: infatti l'ISLV è risultata un fattore prognostico indipendente quando identificata con EE da alcuni autori⁸ ma non da altri⁵, non lo sarebbe quando identificata mediante tecniche di immunoistochimica⁸, ma quando identificata mediante F8-RA⁵.

Generalmente le ricerche sul significato dell'infiltrazione degli spazi linfatici e di quelli ematici, valutati separatamente nel loro eventuale significato prognostico, hanno interessato neoplasie non ginecologiche, quali l'adenocarcinoma del colon-retto; pochi lavori riguardano l'adenocarcinoma endometriale, ancora meno sono quelli relativi alle neoplasie della cervice uterina: di solito a livello ginecologico le due entità vengono considerate assieme. L'attenzione sull'ISLV è stata posta sulla base della teoria della "cascata metastatica" che prevede questa come una delle tappe critiche nel processo di metastatizzazione per via linfatica ed ematica. L'infiltrazione dei LS sarebbe correlata alle possibilità di metastatizzazione linfonodale mentre quella dei BS sarebbe correlata alle possibilità di metastatizzazione ad organi a distanza. Nel caso dei tumori della cervice uterina l'interessamento dei BS sarebbe correlato alla possibilità di metastasi ovariche⁶.

La presenza di ISLV potrebbe identificare una maggior aggressività del tumore e suggerire il più appropriato programma terapeutico. Ricordiamo che lo stadio clinico era sorto per permettere il confronto dei risultati ottenuti tra casistiche che fossero il più omogenee possibili⁹. Gli stadi sono quindi intervalli quantisti e non continui, basati sulla profondità di invasione o sul volume del tumore (considerato il fattore prognostico principale), sulla metastatizzazione linfonodale e quella a distanza caratteristiche per quel tipo di tumore.

re. La prognosi a parità di stadio e di trattamento standard può però presentare un range notevole: la sopravvivenza per le donne affette da carcinoma della cervice uterina al primo stadio raggiunge il 70-95%, il che significa che fino al 30% di queste donne morirà della propria malattia, a seconda delle casistiche. Da ciò la necessità di identificare sottocategorie in relazione alle caratteristiche del tumore collegate ad una diversa prognosi, per stabilire ad esempio quando eseguire una terapia radiante postchirurgica (di per se fonte di possibili complicanze e di costi sanitari per il paziente) o quando addirittura diminuire l'intensità e l'aggressività dei trattamenti. Sono state messe in relazione alla prognosi, oltre alla profondità di invasione e al volume del tumore, caratteristiche quali l'istotipo (carcinomi vs adenocarcinomi), il grading istologico (G1 vs G3), la modalità di invasione confluyente, la capacità di indurre neoangio-genesi e di infiltrare gli spazi linfatici e vascolari. L'attuale stadiazione FIGO per i tumori della cervice uterina è postchirurgica per lo stadio IA¹⁰, prevedendo la sottostadiazione in stadio IA1 (infiltrazione fino a 3 mm ed estensione lineare fino a 7 mm) e IA2 (infiltrazione da 3 fino a 5 mm sempre per estensione lineare massima di 7 mm), immettendo tutti gli altri casi allo stadio IB. Anche lo stadio IB, nel quale la sopravvivenza a 5 anni in pazienti adeguatamente trattate viene riferita nelle varie casistiche tra il 65 e il 95%, è stato suddiviso in IB1 (fino a 4 cm di diametro) e in IB2 (oltre i 4 cm di diametro, ma confinato alla cervice) (10). A posteriori si è potuto confermare che a questa classificazione (IA1, IA2, IB1 e IB2) corrispondono differenze di sopravvivenza, che sono più pronunciate all'interno dello stadio IB (90.4% a 5 anni allo stadio IB1 e 79,8% a 5 anni allo stadio IB2)¹¹, tanto che la stessa FIGO ha pubblicato delle linee guida sul trattamento a partire dallo stadio IA¹². L'uso della stadiazione postchirurgica per identificare i casi a cui proporre terapie adiuvanti allo stadio IB, e i casi allo stadio IA nei quali poter eseguire invece terapie più conservative ha portato a risultati non conclusivi: permangono pareri contrapposti tra la necessità dell'isterectomia radicale con linfoadenectomia pelvica al di sopra dello stadio IA1 e la possibilità di terapie conservative anche allo stadio IA2 e forse anche in casi allo stadio IB1 iniziale^{12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}.

Secondo alcuni autori l'ISLV potrebbe essere un fattore prognostico indipendente in grado di indicare la modulazione terapeutica mentre per altri sarebbe correlata alla profondità di invasione e solo predittiva della possibilità di interessamento linfonodale. Per la FIGO l'ISLV va riferita dal patologo al clinico per l'e-

ventuale modulazione della terapia ma non cambia lo stadio assegnato¹⁰, mentre per la Società Americana di Oncologia Ginecologica la definizione di carcinoma microinvasivo (stadio IA) può essere posta nei tumori infiltranti fino a 3 mm solo in assenza di ISLV.

L'importanza dell'ISLV sarebbe trascurabile negli stadi avanzati, dove altri elementi condizionano la prognosi, ma potrebbe essere di particolare importanza negli stadi iniziali (FIGO IA, IB, IIA e forse IIB).

Profondità di invasione, stadio FIGO e ISLV

La frequenza di ISLV nello stroma cervicale, e nei parametri aumenta con la profondità di invasione e con le dimensioni della neoplasia, e quindi con l'aumentare dello stadio clinico. Negli stadi iniziali l'ISLV riportata presenta un range molto ampio, addirittura variabile dal 6 al 71% per lo stadio IA²². Considerando gli stadi sopra il microinvasivo le casistiche possono contenere in proporzione variabile casi anche al II stadio A e B, in cui l'ISLV è più frequente, determinando le variazioni di frequenza riportate dai vari Autori.

Quasi tutti gli Autori hanno riscontrato una correlazione tra profondità di invasione, dimensioni del tumore e ISLV, tranne alcuni^{2,5}.

Allo stadio FIGO IA1 l'ISLV è di difficile valutazione e il range di positività riferita può essere ampio, tra il 2.2 e il 9,7%^{16,22,23}. Non è chiaro il suo ruolo nella prognosi della neoplasia^{24,25}. Nei casi con infiltrazione fino ad 1 mm (i cosiddetti early stromal invasion) l'ISLV sarebbe particolarmente rara, e potrebbe essere espressione di particolare aggressività del tumore²⁶.

Allo stadio FIGO IA2, la frequenza di ISLV sarebbe tra il 7,4%¹⁵, il 25%¹⁴, il 33%¹⁶, il 39%⁹ e anche il 50%²⁷. Allo stadio FIGO IB possono essere presenti situazioni cliniche molto diverse, con tumori che superano di poco il volume di 350 mm³ e tumori che arrivano a coinvolgere tutta la cervice. Ci sono studi che considerano unitariamente tutti i casi allo stadio IB, riportando frequenze di ISLV variabili dal 29,4%⁵, al 44%², al 46%⁹, al 50%¹. Stratificando lo stadio IB, è stata riportata una frequenza di ISLV del 41%²⁸ in tumori IB piccoli, che eccedevano di poco la definizione per lo stadio IA, e una percentuale simile è stata riferita in tumori IB fino a 2 cm², che aumenterebbe fino al 48% per i tumori tra 2 e 4 cm². Per i tumori che eccedono la definizione per lo stadio IA solo in quanto più estesi di 7 mm in superficie l'ISLV è stata del 18%²⁴.

Allo stadio FIGO IB2-IIA e IIB la frequenza riportata va dal 54 al 59%², con punte fino al 70%²⁹.

ISLV e metastasi linfonodali

I casi con ISLV presenterebbero una maggior frequenza di metastasi linfonodali a parità di stadio. Va peraltro considerato come la bassa frequenza di ISLV e la frequenza attesa di metastasi linfonodali allo stadio IA1 (da 0 a <1%)^{16,24,25,20,31} non permetta di mettere in relazione con certezza l'ISLV con i pochi casi di interessamento linfonodale.

L'ISLV si è dimostrata abbastanza sensibile nel predire le metastasi linfonodali (80%) ma relativamente poco specifica (64%), soprattutto quando rapportata a tumori con infiltrazione tra 1 e 5 mm⁹. Allo stadio IA1 in assenza di ISLV la frequenza di metastasi linfonodali andrebbe dallo 0 allo 0,8%^{16,22}. Comunque l'ISLV in questo stadio non sarebbe di per se un rischio aggiuntivo per metastasi linfonodale¹⁷.

Anche allo stadio IA2 l'ISLV potrebbe non essere predittiva di interessamento linfonodale, e ci sono Autori che non riferiscono interessamento linfonodale a questo stadio né in presenza né in assenza di ISLV^{14,15,16}, o che comunque danno percentuali di interessamento linfonodale complessivamente molto basse^{24,31}, mentre la review di Benedet e Anderson riporta il 7,5% di linfonodi positivi nelle donne con ISLV e infiltrazione tra 3 e 5 mm²². Lo stesso vale per studi che hanno considerato complessivamente lo stadio IA³².

In altre casistiche ci sono pochi casi IA2 diluiti tra molti casi IB e IIA, impedendo di determinare la sensibilità e la specificità dell'ISLV per metastasi linfonodali a questo stadio.

Per stadi superiori è stato riportato che tutte le pazienti con metastasi linfonodali lombo-aortiche presentavano ISLV, che il 50% delle pazienti con metastasi linfonodali pelviche non presentavano ISLV⁵, e che la specificità dell'ISLV era comunque bassa, essendo presente anche tra il 7,4 e il 41% delle pazienti con linfonodi (pelvici e lombo-aortici) negativi^{2,5,15}.

Comprendendo gli stadi IB-IIA e IIB in assenza di ISLV i linfonodi sarebbero positivi nel 9,4% dei casi, ma salirebbero al 43% in presenza di ISLV, e l'ISLV sarebbe un fattore di rischio indipendente per le metastasi linfonodali⁶.

ISLV ed interessamento parametrico

La presenza di interessamento parametrico nei carcinomi allo stadio IA è quasi aneddotica, tanto che il dibattito scientifico è volto a stabilire se sia corretto o meno eseguire sempre interventi che demoliscano i parametri in questo stadio valutando quando sia inve-

ce possibile eseguire trattamenti conservativi^{13,14,16}. Peraltro sono stati riportati in letteratura alcuni casi allo stadio IA1 e allo stadio IA2 con interessamento parametrico in presenza di marcata ISLV: 1/276 IA1¹⁵, altri da Kolstad³³.

ISLV recidive e sopravvivenza

Sempre a parità di stadio i casi con ISLV presenterebbero, a seconda dei vari Autori, una minor sopravvivenza libera da malattia, una maggior frequenza di recidive, una minor sopravvivenza complessiva. L'ISLV sarebbe quindi direttamente correlata alla metastatizzazione linfonodale e alla sopravvivenza¹, anche se ciò potrebbe dipendere dalla profondità di invasione stessa³⁴. Si tratterebbe di un parametro espressione di una particolare aggressività del tumore. Allo stadio FIGO IA1 i pochi casi di mortalità riportata potrebbero essere relativi a casi con particolare aggressività biologica, non correlata alla ISLV²⁶. La frequenza di recidive sarebbe nei casi senza ISLV dello 0,6%²². Comunque per lo stadio IA valgono le precedenti affermazioni: alla diversa frequenza di ISLV riportata corrispondono comunque percentuali simili molto basse di recidive e di mortalità, che negli stadi IA1 raggiungono rispettivamente lo 0,8% e lo 0,2% e per lo stadio IA2 il 4% e il 2%, su grandi casistiche²⁰. Peraltro casistiche IA2 con percentuali di ISLV del 7,4%¹⁵, 25%¹⁴ e del 33%¹⁶ non hanno riportato recidive o mortalità mentre altri hanno riportato l'1,7% di recidive in assenza di ISLV e il 15,7% in presenza di ISLV²². La mortalità osservata da Ostor (2 casi su 200 casi IA) era peraltro totalmente a carico di pazienti senza ISLV⁴.

Allo stadio IB la correlazione tra ISLV, recidive e mortalità si fa più chiara.

Quando l'ISLV viene identificata mediante EE, è stata calcolata per lo stadio IB una sopravvivenza a 5 anni dell'84,6% in assenza di ISLV contro il 72,2% in presenza di ISLV, differenza NON statisticamente significativa, mentre quando l'ISLV viene identificata utilizzando l'F8-RA i casi senza ISLV avrebbero una sopravvivenza a 5 anni dell'86% vs il 64,3% nelle donne con ISLV, e questa differenza è stata riportata essere significativa⁵.

L'aspettativa di vita libera da malattia a 5 anni è stata calcolata del 97% nei casi IB adeguatamente trattati in assenza di ISLV, e del 78% in presenza di ISLV². Il rischio relativo di morte allo stadio IB sarebbe 5,7 per i casi con ISLV, 4,9 in presenza di linfonodi pelvici positivi, e 17 in presenza di interessamento dei linfo-

nodi lomboaortici².

Peraltro è stato riportato come in donne con tumori IB "piccoli", eccedenti di poco la definizione per lo stadio IA, indipendentemente dall'ISLV, e anche se solo 25/69 erano state sottoposte a chirurgia radicale, non sia stata riscontrata mortalità né recidive ad un follow-up di 2-35 anni²⁸.

Quando il tumore è esteso al parametrio o ai linfonodi lomboaortici la prognosi sarebbe scarsa comunque, al di là della presenza o meno di ISLV³⁰.

ISLV e modulazione terapeutica

La presenza o meno di ISLV è stata utilizzata per modulare la terapia all'interno dello stesso stadio.

Allo stadio IA1 è molto controverso il significato clinico da attribuire all'eventuale ISLV, e da molti Autori è accettata la conizzazione come trattamento definitivo^{16,32}, mentre per altri questo trattamento è possibile solo nei casi senza ISLV^{12,22,35}. Per la Società Americana e per quella Giapponese di Oncologia Ginecologica la conizzazione è indicata solo nei casi fino a 3 mm ma solo in assenza di ISLV. Per altri l'ISLV può indicare l'esecuzione di linfadenectomia anche allo stadio IA1¹⁵.

Allo stadio IA2 da un lato l'assenza di metastasi linfonodali, di recidive e di mortalità osservata in alcuni studi^{14,16} spingerebbe verso trattamenti conservativi anche indipendentemente dall'ISLV: la presenza di metastasi linfonodali, parametriali (anedottiche), recidive e mortalità in altre casistiche impone forse maggior cautela, differenziando mediante ISLV.

In assenza di ISLV allo stadio IA2 potrebbero essere risparmiati i parametri, (che potrebbero essere sede di metastasi solo in casi con marcata ISLV¹⁵: solo nei casi con ISLV andrebbe fatta l'isterectomia radicale o la trachelectomia radicale.

Nei casi allo stadio IA2 e IB sottoposti a chirurgia radicale con linfadenectomia l'indicazione alla radioterapia complementare è data solitamente dalla resezione in tessuto neoplastico, dalla positività linfonodale, dal volume del tumore (stadi IB2): di fatto la radioterapia aumenta l'intervallo libero e diminuisce in questi casi la possibilità di recidiva locali, ma è ancora controverso se aumenti la sopravvivenza.

L'esecuzione di terapie complementari in donne con tumori allo stadio postchirurgico IB1 e linfonodi negativi viene suggerita da alcuni autori in presenza di ISLV: sarebbe stata dimostrata una minor mortalità nei casi sottoposti a terapia³⁶, ma se c'è accordo sulla radioterapia complementare nelle donne con ISLV nei

parametri non è chiara quale sia la terapia ottimale nelle donne con ISLV solo nel tessuto cervicale². Secondo altri Autori la sola presenza di ISLV può indicare nei casi con infiltrazione superiore a 3 mm (IA2, IB1) la radioterapia complementare¹⁵.

La scuola di Lubiana ha proposto di introdurre l'ISLV assieme ad altri parametri nella formazione di uno score al fine di limitare ai casi allo stadio IA2 ad alto rischio gli interventi radicali¹³.

ISLV: un fattore prognostico indipendente?

Il vero problema è definire se l'ISLV di per se sia un fattore prognostico indipendente sulla sopravvivenza o se comunque sia un fattore dipendente da altri, principalmente dalla profondità e dalle dimensioni del tumore. Nel primo caso la modulazione terapeutica basata sulla presenza o meno dell'ISLV sarebbe scientificamente giustificata.

In letteratura si riscontrano sia studi nei quali l'ISLV risulta un fattore significativo nell'analisi multivariata, sia studi nei quali l'ISLV risulta essere un fattore significativo solo nell'analisi univariata. L'importanza dell'ISLV potrebbe essere inoltre diversa a seconda dello stadio della malattia, e forse diversa può essere l'importanza dell'infiltrazione degli spazi linfatici e di quelli ematici. Inoltre a parità di stadio il risultato può essere diverso anche a seconda della metodologia utilizzata per identificare l'ISLV^{5,8}, influenzando quindi le valutazioni sulla sopravvivenza.

L'ISLV non viene riscontrata come fattore indipendente all'analisi multivariata nelle casistiche con alta percentuale di positività linfonodale, probabilmente in quanto strettamente collegata alla positività linfonodale stessa: in assenza di informazioni sullo stato linfonodale la positività per ISLV potrebbe essere determinante per ulteriori decisioni terapeutiche, mentre in casistiche con alta positività linfonodale sarebbe quest'ultima a determinare la prognosi. Va considerato come anche stratificando i dati per la positività linfonodale non esiste accordo tra gli Autori: anche a linfonodi negativi c'è chi identifica l'ISLV come un fattore indipendente e chi no.

Ultimamente è comparso un attento lavoro critico di Creasman³⁷ che analizza 18 lavori comparsi in letteratura, rilevando come solo 3 riportino l'ISLV come fattore prognostico indipendente all'analisi multivariata^{38,39,40}. Creasman critica l'affidabilità di questi lavori, rilevando come nel lavoro multicentrico di Burghardt³⁸ i centri afferenti avessero riscontrato per-

centuali molto diverse (dal 9 al 43%) di ISLV pur riportando un interessamento linfonodale e una sopravvivenza sovrapponibili.

Oltre a quelli citati da Creasman altri autori però riportano l'ISLV come fattore prognostico indipendente^{1,2,3,5,30,41} all'analisi multivariata.

Per i tumori al di là dello stadio IB la prognosi non sarebbe più influenzata dall'ISLV³⁰.

Anche i lavori che riportano un'analisi multivariata soffrono della variabilità e della scarsa sovrapponibilità diagnostica del reperto di ISLV nelle varie istituzioni.

ISLV: reperto qualitativo o quantitativo?

A complicare la situazione ci sono dati che dimostrerebbero come la possibilità di metastasi linfonodali e quindi la sopravvivenza non sarebbero correlati solo alla presenza o meno di ISLV, ma alla quantità di ISLV, valutata come percentuale di sezioni istologiche in cui questa viene riscontrata; di fatto ci sono pazienti in cui solo poche sezioni presentano ISLV e altre pazienti in cui l'ISLV è presente in quasi tutte le sezioni, e con foci di ISLV variabili da 1-2 per campo fino all'interessamento di tutti gli spazi visibili. È intuitivo che la possibilità di eventi avversi possa essere diversa. A questo proposito è stato basilare lo studio pubblicato dalla Roman nel 1998²⁹. Questo ha interessato 105 donne affette da carcinoma cervicale allo stadio FIGO IA2, IB, IIA, di cui 73 (70%) presentavano ISLV (tra cui 23 con linfonodi positivi). La percentuale di sezioni interessate e di foci di ISLV rilevate aumentava con la profondità di invasione. Tutte le donne con metastasi linfonodali presentavano ISLV, e la percentuale superiore al 45% di sezioni istopatologiche con ISLV sul totale delle sezioni era statisticamente predittiva per interessamento linfonodale una volta che le pazienti erano state stratificate per le dimensioni del tumore.

Conclusioni

La speranza di poter definire meglio ogni tumore al fine di eseguire il programma terapeutico più appropriato ad ottimizzare la sopravvivenza comprendente a seconda dei casi procedure chirurgiche (conservative, o con demolizione dei parametri, con o senza linfadenectomia) eventualmente associate alla radioterapia ha portato a studiare tra gli altri possibili fattori prognostici anche l'ISLV. I dati in letteratura sono molti, spesso contrastanti, scarsamente omogenei, senza che si possa stabilire attualmente una linea di

comportamento definitiva soprattutto nella modulazione terapeutica. La differenza di risultati riscontrati nelle varie casistiche sia nella valutazione della significatività prognostica dell'ISLV all'analisi multivariata, sia nella diversa frequenza a parità di stadio riscontrata nelle varie casistiche di interessamento linfonodale, di recidive e mortalità, può essere imputata a modalità diverse di identificare l'ISLV nelle diverse istituzioni. Emerge come debbano essere definiti criteri di identificazione che siano in grado di abbattere questa scarsa concordanza diagnostica. Solo successivamente potranno essere condotti studi su casistiche di pazienti omogenee per caratteristiche del tumore, indagate e trattate in modo omogeneo, da cui verificare il valore prognostico dell'ISLV. L'indicazione ad eseguire terapie complementari (che possono ovviamente comportare tossicità e danni iatrogeni temporanei o permanenti) come pure l'indicazione ad eseguire terapie meno invasive o meno demolitive di quelle previste per quello stadio di malattia in funzione solo dello stato degli spazi linfovaskolari sarà possibile solo quando si dimostrasse inequivocabilmente che l'ISLV è un fattore prognostico indipendente dagli altri.

In attesa di queste conferme la critica di fondo di Creasman³⁷ sul significato dell'ISLV allo stadio IA complessivamente regge: ad una ampia variabilità di frequenza di ISLV corrisponde una frequenza in genere dallo 0 al 3% di metastasi linfonodali con una sopravvivenza che supera il 95-97% dei casi: non ci sarebbe allo stato attuale una evidenza clinica che giustifichi le varie modulazioni terapeutiche.

A margine di questi studi non va sottovalutata la possibilità di indagare la presenza di infiltrazione degli spazi ematici separatamente da quella degli spazi linfatici: potrebbe essere di aiuto nella programmazione terapeutica in donne giovani, in cui potrebbe essere modulata l'eventuale asportazione delle ovaie al momento della programmazione chirurgica nei casi IB⁶. Per ora si tratta solo di ipotesi non adeguatamente corroborate da studi clinici controllati.

Gli unici dati sui quali c'è accordo tra i vari Autori sono che: a) pazienti allo stadio IA1 in assenza di ISLV sono sicuramente a basso rischio, e possono essere trattate con la sola conizzazione; b) pazienti allo stadio IB, trattate con chirurgia radicale, con linfonodi negativi e assenza di ISLV sono a basso rischio e non necessitano di terapie adiuvanti. Resta aperto il problema dei casi IA1 con ISLV, e quello in genere dei casi IA2 (chirurgia conservativa o radicale, asportazione o meno dei parametri, esecuzione della linfadenectomia) dove per ora la valutazione dell'ISLV non ha dato risultati dirimenti. Resta inoltre aperto il problema se

sia realmente indicata la radioterapia complementare in pazienti allo stadio IB1 con linfonodi negativi e ISLV solo a livello dei tessuti cervicali, mentre sembra associata l'esecuzione della radioterapia nei casi con ISLV nel parametrio.

Bibliografia

- Delgado G., Bundy B., Zaino R., Sevin B., Creasman W.T., Major F.: Prospective surgical-pathologic study of disease free interval in patients with stage Ib squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;38:352-7
- Morice P., Piovesan P., Rey A., Atallah D., Haie-Meder C., Pautier P., Sideris L., Pomel C., Duvillard P., Castaigne D.: Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of multivariate analysis. *Ann Onc* 2003;14:1511-17
- Delgado G.: Lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk factor. *Gynecol Oncol* 1998;68:219
- Ostor A.G.: Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:193-207.
- Obermair A., Wanner C., Bilgi S., Speiser P., Reisenberger K,m Kaider A., Kainz C., Leodolter S., Breitenacker G., Gitsch G.: The influence of vascular space invasion on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma. *Cancer* 1998;82:689-696
- Sakuragi N., Takeda N., Hareyama H., Fujimoto T., Todo Y., Okamoto K., Takeda M., Wada S., Yamamoto R., Fujimoto S.: A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2000;88:2578-83
- Weidner N.: Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumor. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:169-180
- Tsurichi N., Kaku T., Kamura T., Tsukamoto N., Tsuneyoshi M., Akazawa K., Nakano H.: The prognostic significance of lymphovascular space invasion in endometrial cancer when conventional hemotoxylin and eosin staining is compared to immunohistochemical staining. *Gynecol Oncol* 1995;57:307-12
- Burghart E., Girardi F., Lahousen M., Pickel H., Tamussino K.: Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IA). *Cancer* 1991;671037-45
- Creasman W.T.: New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;58:157-8
- Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancers. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:5-44
- Benedet J.L., Bender H., Jones H.3rd, Ngan HY, Pecorelli S.: FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynaecological cancers. FIGO Committee on Gynecological Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70(2):209-62
- Rakar S., Erzen M.: Management del carcinoma microinvasivo della cervice uterina stadio FIGO IA2. *La Colposcopia in Italia* 2002; 3:19-20
- Creasman W.T., Zaino R.J., Major F.J., Di Saia P.J., Hatch K.D., Homesley H.D.: Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:62-5
- Kodama J., Mizutani Y., Hongo A., Yoshinouchi M., Kudo T., Okuda H.: Optimal surgery and diagnostic approach of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(2):192-5
- Sopracordevole F., Boselli F., Jasonni V.M., Barbero M., Gallia L., Cristoforoni P., Papadia A., Ciavattini A., Agarossi A., Montanari G., Ghiringhello G., Frega A., Moscarini M., Garozzo G., Meli M.T., Giorda G., De Piero G.: Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina. Stato dell'arte e dati preliminari dello studio sul management in Italia patrocinato dal Direttivo 2000-2003 della SICPCV. In: Borselli F.: Linee guida e controllo di qualità in colposcopia. Atti del XVIII° Congresso Nazionale della SICPCV – Mediacom Ed Modena 2003, p 54-64
- Gentili C., Calcinai A., Cristofani R.: Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Risk factors and therapeutic guide-lines. *Min Gin* 2000;52:83-92
- Nagarsheth N.P., Maxwell G.L., Bentley R.C., Rodriguez G.: Bilateral pelvic lymph node metastases in a case of FIGO stage IA1 adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;77(3):467-70
- Schorge J.O., Lee K.R., Sheets E.E.: Prospective management of stage IA(1) cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):217-20
- Ostor A.G.: Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(1):29-38
- Mota F.: Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(6):505-9
- Benedet J.L., Anderson G.H.: Stage Ia carcinoma of the cervix revised. *Obstet Gynecol* 1996;87:1052-9
- Morimura Y., Nishiyama H., Hashimoto T., Fujimori K., Yamada H., Yanagida K., Sato A.: Re-assessment of stage I cervical carcinoma according to revised JSGO (1997) staging. *Fukushima J Med Sci* 1999;45:109-16
- Takehima N., Yanoh K., Tabata T., Nagai K., Hirai Y., Hasumi K.: Assessment of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging for early invasive squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:165-9
- Creasman W.T.: Stage IA cancer of the cervix: finally some resolution of definition and treatment? *Gynecol Oncol* 1999;74:164-4
- Kholberger P., Lyndall E., Hacker N.F.: Microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix: immunohistochemically detected prognostic factors in a case with poor clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2003;90:443-445
- Elliot P., Coppleson M., Russel P., Liouros P., Carter J., MacLeod C., Jones M.: Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:42-52
- Girardi F., Burghardt E., Pickel H.: Small FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:427-32
- Roman L.D., Felix J.C., Muderispach L.I., Varkey T., Burnett A.F., Qian D., Morrow C.P.: Influence of quantity of lymphovascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1998;68:220-5
- Takeda N., Sakuragi N., Takeda M., Okamoto K., Kuwabara M., Negishi H., Oikawa M., Yamamoto R., Yamada H., Fujimoto S.: Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1144-51
- Ostor A.G.: Pandora's box or Ariadne's thread? Definition and prognostic significant of microinvasion in the uterine cervix squamous lesion. *Pathol Ann* 1995;30:103-8
- Nam J.H., Kim S.H., Kim J.H., Kim Y.M., Kim Y.T., Mok J.E.: Non radical treatment is as

- effective as radical surgery in the management of cervical stage IA1. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:480
33. Kolstad P.: follow-up study of 232 patients with stage IA1 and 411 patients with stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma) *Gynecol Oncol* 1989;33:265-72
34. Zreik T.G., Chambers J.T., Chambers S.K.: Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factors for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1996;87:741-6
35. Itsukaichi M., Kurata H., Matsushita M., Watanabe M., Sekine M., Aoki Y., Tanaka K.: Stage IA1 cervical squamous cell carcinoma: conservative management after laser conization with positive margins. *Gynecol Oncol* 2003;90:387-9
36. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. et al.: A randomized trial of pelvic radiation therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-83
37. Creasman W.T., Kohler M.F.: Is vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2004;92(525-29
38. Burghardt E., Baltzer J., Tulusan A.H., Haas J., .: Results of surgical treatment of 1028 cervical cancer studied with volumetry. *Cancer* 1992;70:468-55
39. Kenter G.G., Ansink A.C., Heintz A.P., Delemarre J et al.: Low stage invasive carcinoma of the uterine cervix stage I-II. A morphological prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:187-92
40. Atasii T., Asku M.F., Cetinkaya M.P.: Prognostic factors that affects survival after the treatment of the early stage cervical carcinoma. *Int Surg* 2000;85:147-51
41. Sevin B.U., Lu Y., Bloch D.A., Nadji M., Koecli O.R., Averette H.E.: Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer* 1996;78:1438-46