

# Tumori microinvasivi dell'apparato genitale femminile

E. Campagnutta

Divisione di Oncologia Chirurgica Ginecologica - Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XVIII - N. 3 pagg. 6-7

**N**egli ultimi decenni del XX secolo si è osservato un mutamento radicale nella considerazione della identità e immagine della donna insieme al sorgere di un suo nuovo e diverso ruolo all'interno della società. Precocità dei rapporti sessuali e dell'utilizzo di strumenti contraccettivi ormonali, età ritardata per la prima gravidanza, mantenimento di una attiva vita sessuale oltre la fine dell'età riproduttiva, sono evidenze ormai definitivamente acquisite.

Il crescente utilizzo di terapie ormonali sostitutive in menopausa indica, fra l'altro, il desiderio di posticipare quanto più avanti possibile negli anni, il limite di una *giovinezza* almeno apparente.

Al contempo, si osserva un abbassamento dell'età media di insorgenza di lesioni precancerose cervicali, notoriamente associate alla presenza di infezioni da HPV.

La maggior consapevolezza delle giovani donne riguardo ai rischi per la propria salute, i programmi di screening, ormai attuati su vasta scala, rappresentano due strumenti efficaci nel rendere evidente l'insorgenza di tumori cervicali ancora in fase precoce di invasione, contribuendo così a diminuire la comparsa di cancri invasivi anche già localmente avanzati, nei confronti dei quali le strategie terapeutiche si rivelano non sempre risolutive.

Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina rappresenta ormai fino al

20% di tutti i tumori cervicali invasivi. Con l'iniziale infiltrazione stromale la neoplasia cervicale assume una potenzialità di diffusione sistemica e questa discrimina tra una malattia *benigna* ed una forma morbosa che può compromettere la vita anche di donne relativamente giovani.

Proprio per questo il carcinoma inizialmente invasivo della cervice uterina è materia di controversie in termini di definizione, fattori prognostici, selezione del trattamento; tutto ciò al fine di minimizzare il rischio di recidiva.

La stadiazione FIGO (1995) pone la microinvasione nello stadio IA, suddivisa in IA1 (invasione stromale fino a 3 mm di profondità, estensione superficiale fino a 7 mm) e IA2 (profondità compresa fra 3 e 5 mm, estensione superficiale fino a 7 mm). Questa sottile ma precisa definizione patologica pare offrire a tutt'oggi, dei cardini fissi per delineare un atteggiamento terapeutico altrettanto chiaro e misurato.

Il punto chiave che può creare dissensi è rappresentato dalla correttezza delle procedure biottiche e dai procedimenti per un attento esame patologico del materiale in esame.

Infatti tale accuratezza di definizione acquista massima importanza se, come già accennato, si noti il sempre maggior coinvolgimento di donne giovani, con aspettativa di gravidanza o comunque di persone non anziane, nelle quali un intervento chirurgico demolitivo comporterebbe sequele psicologico-sessuali anche devastanti.

A tal proposito, chiarito che la diagnosi di microinvasione è di natura squisitamente istopatologica, va sottolineato

come una preventiva valutazione colposcopica della lesione cervicale, permetta di mirare la biopsia o l'escissione in modo da consentire al patologo uno studio preciso del pezzo inviato.

La dimensione della lesione, le anomalie vascolari, le irregolarità di superficie, sono quadri ben noti agli esperti colposcopisti.

Di rilevante interesse è la questione relativa alla determinazione di quali donne possano sviluppare un carcinoma cervicale invasivo dopo un trattamento per una lesione preneoplastica (correlazione in oltre il 95% dei casi con le displasie di alto grado).

I casi con interessamento o con non esatta definizione istologica dei margini, specie in pazienti oltre i 40 anni alla prima diagnosi, necessitano di un follow-up attento e prolungato nel tempo. Infatti circa il 70% dei casi di microinvasione avviene entro i 5 anni ed il 95% entro i 10 anni; oltre il 50% dei casi, comunque è rappresentato dallo stadio IA.

Lo studio istopatologico diventa direttamente per un successivo trattamento chirurgico. La profondità e la modalità di invasione stromale, il volume tumore, l'interessamento dell'apice e dei margini del cono, il coinvolgimento neoplastico degli spazi linfovaskolari, l'istotipo, la positività per HPV 16 o 18, il grading, sono parametri che dovrebbero consentire al chirurgo oncologo un indirizzo terapeutico che, se per alcune situazioni è sufficientemente validato, lascia comunque ancora molte aree d'ombra.

Infatti va detto che nessun fattore prognostico, da solo, identifica con sicu-

Relazione presentata al Corso di aggiornamento: "I tumori microinvasivi della cervice e della vulva. Aspetti anatomicopatologici e clinico terapeutici" - Aviano, 23/03/2002

rezza le pazienti a rischio e il chirurgo può trovarsi di fronte a difficili scelte nella ricerca di un giusto equilibrio fra appropriatezza nella radicalità oncologica e salvaguardia da danni morfologico-funzionali. Di qui la necessità di sempre più stretta collaborazione tra il clinico e il patologo.

Per l'adenocarcinoma cervicale microinvasivo valgono sostanzialmente le stesse considerazioni della forma squamosa almeno per lo stadio IA1. Lo stadio IA2 forse richiederebbe maggior attenzione, sia chirurgica che di follow-up, per una sua maggior aggressività biologica.

Tra le tecniche radiologiche di supporto alla diagnosi di invasività, la risonanza magnetica nucleare si è dimostrata utile. Reperti negativi in T2 e/o la RNM dinamica identificano una malattia cervicale non invasiva o inizialmente invasiva inferiore o fino a 5 mm.

Il ventaglio di opzioni chirurgiche si apre sulle più diverse integrazioni fra conizzazione, trachelectomia, isterectomia semplice o allargata, sampling

linfonodale, linfadenectomia, via vaginale con o senza ausilio laparoscopico e via laparotomica.

Notevole importanza assume il problema del carcinoma cervicale in gravidanza. In questo caso è evidente come il *timing* e la precisione diagnostica pre-intervento assumano un valore aggiunto, trattandosi di decisioni che non possono rischiare sotto o sovrastimazioni che potrebbero essere eticamente non giustificabili.

Una attenta sorveglianza, un controllato ritardo nel trattamento terapeutico al fine di raggiungere la maturità fetale rappresentano una opzione ragionevole per le pazienti con carcinoma cervicale allo stadio IA.

Le caratteristiche del tumore e la sopravvivenza materna non sono influenzate negativamente dalla gravidanza. D'altra parte il carcinoma cervicale, in fase iniziale, non sembra compromettere negativamente la gravidanza stessa.

Anche per il cancro vulvare superficialmente invasivo valgono considerazioni

analoghe in riferimento al raggiungimento della radicalità senza o con modeste mutilazioni anatomiche.

Un eventuale ruolo positivo potrebbe essere espresso dal linfonodo sentinella sul cui valore diagnostico e utilità clinica ci sono ormai diffuse esperienze.

La valutazione della profondità di invasione, della sede, della multifocalità, dell'interessamento linfonodale deve sempre tenere conto dell'età della paziente. Infatti se diamo per scontato come la *personalizzazione* ragionata dell'intervento chirurgico sia una scelta obbligata nelle donne giovani o relativamente giovani, non possiamo dimenticare come donne anagraficamente *anziane* presentino stili di vita e atteggiamenti psicosessuali ancora relativamente *giovani*.

In tali persone un overtreatment chirurgico sarebbe causa di un malessere psichico, per certi aspetti, anche più grave di una lesione microinvasiva, con a volte, minimi rischi di progressione e quindi potenzialmente curabile, anche con interventi minori e non mutilanti.

# Patologia dei carcinomi microinvasivi della cervice uterina

## A. Carbone

Divisione di Anatomia Patologica - Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XVIII - N. 3 pagg. 9-10

### Il carcinoma *microinvasivo*

**D**al punto di vista del Clinico, un subset di carcinomi spinocellulari infiltranti della cervice è riconosciuto come carcinoma *microinvasivo* basandosi sul presupposto che una porzione dei carcinomi infiltranti *early* può essere trattata conservativamente con conizzazione o con isterectomia semplice. Tumori che presentano caratteristiche cliniche al di là di tali criteri sono trattati con isterectomia radicale e dissezione linfonodale pelvica o radioterapia. Dal punto di vista del Patologo, un insieme di attenzioni specifiche devono essere applicate quando si deve stabilire se un carcinoma spinocellulare della cervice merita la definizione di carcinoma *microinvasivo*. Occorre infatti:

- (a) identificare l'invasione;
- (b) distinguerla da simulatori non invasivi;
- (c) applicare correttamente i criteri di microinvasione;
- (d) fornire al ginecologo informazioni utili per quanto riguarda il trattamento. In aggiunta a quanto detto, deve essere rimarcato che la diagnosi di microinvasione può essere fatta soltanto su un campione che contiene l'intera lesione. Il campione deve avere i margini indenni ed il patologo deve esaminare un numero sufficiente di sezioni, solitamente una ogni 2 millimetri di spessore del cono. Si ricorda infine, per offrire un elemento alla dimensione del tema,

che, negli ultimi anni, la frazione di carcinomi invasivi della cervice con un'infiltrazione in profondità inferiore ai 5 millimetri alla diagnosi è aumentata di più di dieci volte ed attualmente è di circa il 20%.

### Criteri istopatologici per la diagnosi di invasione

I criteri per la diagnosi di carcinoma spinocellulare microinvasivo comprendono:

- (a) una reazione desmoplastica nello stroma adiacente;
- (b) offuscamento dell'interfaccia epitelio-stromale;
- (c) perdita di polarità dei nuclei al confine epitelio-stromale con assenza del pattern a palizzata caratteristico del CIN.

Ulteriori tre caratteristiche includono la smeratura dei margini all'interfaccia epitelio-stromale, l'apparente *ripiegamento o duplicazione* dell'epitelio neoplastico e, meno comunemente, la comparsa di pseudoghiandole.

Queste caratteristiche aiutano a riconoscere l'invasione in presenza di una intensa risposta infiammatoria, che da una parte può oscurare la desmoplasia e dall'altra offusca l'interfaccia epitelio-stromale.

Le pseudoghiandole sono definite come nidi circoscritti di carcinoma invasivo, solitamente con necrosi centrale, che può simulare il coinvolgimento della cripta. Contrariamente alle cripte, questa forma di carcinoma invasivo non esibisce l'epitelio ghiandolare, spesso si compone di nidi circoscritti multipli, spesso contiene necrosi centrale e può esibire perdita di polarità.

### Valutazione di microinvasione

La conizzazione è effettuata se:

- (a) la lesione non appare macroscopicamente (clinicamente o colposcopicamente) invasiva;
- (b) se la lesione nella biopsia originale non è più profonda di 3 millimetri o non mostra invasione degli spazi capillari-linfatici.

Una volta che la conizzazione è effettuata, la valutazione della profondità di invasione dovrebbe essere effettuata a partire dall'interfaccia epitelio-stromale più superficiale del processo intraepiteliale adiacente. Questa misurazione è facilitata dall'uso di un micrometro oculare o di un metodo di misura che renda possibile identificare con certezza se la lesione ha invaso fino ad una profondità superiore a 3 millimetri.

Quando si valuta la microinvasione tre aspetti cruciali sono:

- (a) la profondità del tumore,
- (b) la confluenza del pattern di crescita,
- (c) l'invasione degli spazi capillari-linfatici.

Tuttavia, occorre ricordare che il concetto di microinvasione è stato quantizzato differentemente dall'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (5 millimetri) rispetto alla Society of Gynecologic Oncology (3 millimetri). Non sorprende, quindi, il fatto che la profondità dell'invasione e l'invasione degli spazi capillari-linfatici rimangano i parametri più studiati nella letteratura contemporanea sull'argomento.

### Reporting di microinvasione

Come ricapitolato sopra, i criteri dia-

Relazione presentata al Corso di aggiornamento: "I tumori microinvasivi della cervice e della vulva. Aspetti anatomico-patologici e clinico terapeutici" - Aviano, 23/03/2002

gnostici di microinvasione possono leggermente differire e il trattamento chirurgico può dipendere da fattori multipli. Pertanto, nella nostra futura pratica di refertazione, non useremo il termine di carcinoma *microinvasivo*, ma opteremo per la dizione di *carcinomi spinocellulari superficialmente invasivi* (*superficially invasive squamous cell carcinomas*).

Nel referto bioptico saranno segnalate le dimensioni maggiori della lesione per aiutare il ginecologo nel decidere lo step successivo nel trattamento (conizzazione versus isterectomia radicale), specialmente se non è visibile alcuna massa all'esame clinico.

Nel referto relativo alle conizzazioni sarà segnalato:

- (a) la profondità di invasione;
- (b) la lunghezza dell'intera lesione;

- (c) se nella sua lunghezza il tumore è continuo o si compone di foci multiple;
- (d) la presenza o l'assenza di invasione degli spazi capillari-linfatici;
- (e) lo status dei margini endocervicali, ectocervicali e profondi e, se negativi, la distanza (in millimetri) fra il tumore invasivo e questi margini;
- (f) la malattia intraepiteliale ed il suo rapporto con i margini.

#### Riferimenti bibliografici

- Benda J.A.:  
Histopathologic prognostic factors in early stage cervical carcinoma  
J Natl Cancer Inst Monogr 21:27-34, 1996.
- Burghardt E., Holzer E.:  
Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri  
Obstet Gynecol 49:641-53, 1977.

International Federation Of Gynecology and Obstetrics  
Annual report on the results of treatment on gynecologic cancer, vol 20, Stockholm: FIGO, 1988.

Kurman R.J., Norris H.J., Wilkinson E.:  
Tumours of the Cervix, Vagina, and Vulva  
Atlas of Tumor Pathology, Third series, fascicle 4, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1992.

Marana H.R., de Andrade J.M., Matthes A.C., Spina L.A., Carrara H.H., Bighetti S.:  
Microinvasive carcinoma of the cervix. Analysis of prognostic factors  
Eur J Gynaecol Oncol 22: 64-66, 2001.

Scully R.E., Poulson H., Sobil L.H.:  
International Histological Classification and Histologic Typing of Female Genital Tract Tumors  
Berlin, Germany, Springer Verlag, 1994.

# Adenocarcinoma microinvasivo della cervice uterina

T. Perin

Divisione di Anatomia Patologica - Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XVIII – N. 3 pagg. 12-13

L'incremento, relativo ed assoluto, dell'adenocarcinoma della cervice uterina che si è verificato in tutto il mondo, a partire dagli anni '80, in particolare nelle donne giovani, ha suscitato un maggiore interesse nei riguardi di questa patologia neoplastica, rendendo necessaria una sempre più accurata definizione diagnostica clinica e patologica.

Ciononostante, una diagnosi tempestiva e un appropriato trattamento delle lesioni ghiandolari, soprattutto per le forme preinvasive e microinvasive, come l'adenocarcinoma in situ (AIS) e l'adenocarcinoma microinvasivo (MIA), rappresentano problematiche estremamente controverse per diversi motivi. In primo luogo lo screening citologico, ha significato diagnostico limitato, con scarsa sensibilità e specificità. Solo una bassa percentuale (dall'1,1 al 4,7%) delle atipie cellulari ad incerto significato (AGUS) è effettivamente espressione della presenza di un carcinoma preinvasivo o invasivo. Mentre solo il 38-50% degli AIS ha una diagnosi citologica o istologica su biopsia. In secondo luogo, è necessario sottolineare come questa patologia interessi più frequentemente donne giovani, in età riproduttiva, che nella maggior parte dei casi desiderano mantenere la fertilità e pertanto esigono, per quanto possibile, un intervento conservativo.

Mancano, comunque, chiare linee gui-

da per il corretto trattamento di queste lesioni, in particolare per le forme microinvasive, sia per difficoltà di caratterizzazione istopatologica, che per incertezze sul comportamento clinico.

Diversi autori, particolarmente in passato, hanno considerato l'isterectomia totale come trattamento di elezione dell'AIS, basandosi principalmente sulla convinzione che l'AIS, rappresenti invariabilmente un precursore di forme francamente invasive e una malattia multifocale, con elevata incidenza di *skip lesions*. AIS residuo, dopo interventi di conizzazione uterina, è riportato nell'80% dei casi con margini di resezione chirurgica positivi, e nel 44% con margini di resezione chirurgica indenni. Da studi condotti da Skin et al. su 132 pazienti e di Ostor et al. su 100 pazienti rispettivamente, emerge comunque che queste lesioni, sono preferenzialmente localizzate nella zona di transizione, quindi in posizione, per così dire centrale, con coinvolgimento soprattutto di aree contigue dell'epitelio cervicale. L'esame accurato di un numero congruo di sezioni istologiche ha dimostrato che le *skip lesions* sono in realtà documentabili solo nel 15% dei casi.

Un ulteriore problema nell'adenocarcinoma microinvasivo è insito nel fatto che tale fenomeno biologico, non può facilmente essere ricondotto ad una rigida categorizzazione. In contrasto con altri distretti, come il tratto gastrointestinale e la cute, non ci sono nella cervice uterina piani anatomici entro i quali collocare l'estensione dell'invasione neoplastica. Per queste ragioni, non solo è impossibile definire con esattezza

la profondità di infiltrazione stromale o a quale livello viene acquisita una potenzialità metastatica, ma è anche difficile precisare quando si realizza l'evento critico della infiltrazione stromale iniziale che consenta la diagnosi di MIA. Per analizzare questo problema si può fare riferimento ai criteri di microinvasione, più ampiamente accettati:

- 1) invasione stromale fino a 5mm, valore che per alcuni è limitato a 1mm, per altri a 500  $\mu\text{m}^3$ ;
- 2) completa oblitterazione delle normali cripte ghiandolari cervicali da parte di cellule con caratteristiche citologiche di malignità;
- 3) presenza di strutture ghiandolari situate profondamente, oltre il limite dell'epitelio ghiandolare normale, anche se in realtà è molto difficile stabilire con esattezza questo limite;
- 4) risposta stromale tipica alla microinvasione neoplastica.

Ci sono comunque altre caratteristiche che possono aiutare ad identificare un'area di infiltrazione stromale, ovvero la presenza di una architettura ghiandolare complessa o la presenza di piccole ghiandole a crescita confluyente, solida o in pattern labirintico o la presenza di ghiandole ad aspetto cribriforme, costituite da cellule maligne, l'invasione vascolare. Un abbondante infiltrato flogistico reattivo perighiandolare è frequente nell'AIS ma si può osservare anche nel MIA. Infine in circa il 20% di casi è impossibile distinguere un AIS da un MIA, soprattutto perché è difficile stabilire il punto esatto in cui in un AIS inizia l'invasione stromale. Per queste ragioni

Relazione presentata al Corso di aggiornamento: "I tumori microinvasivi della cervice e della vulva. Aspetti anatomo-patologici e clinico terapeutici" - Aviano, 23/03/2002

la diagnosi di MIA può essere soggettiva e poco riproducibile.

Poco è noto sulla storia naturale dell'adenocarcinoma microinvasivo. La frequente coesistenza di una lesione in situ con forme microinvasive supporta l'esistenza di una relazione stretta tra le due patologie, anche se la progressione da una forma in situ ad una forma invasiva è stata documentata in rare occasioni.

L'adenocarcinoma microinvasivo della cervice uterina è decisamente meno frequente della controparte spinocellulare e rappresenta il 12 % di tutti i carcinoma microinvasivi. L'età di insorgenza è di circa 7 anni inferiore rispetto a quella dell'adenocarcinoma francamente invasivo (intorno ai 39 anni).

Nei MIA si possono incontrare tutti i tipi istologici della controparte francamente invasiva. Il sottotipo più frequente è l'adenocarcinoma di tipo endocervicale, con positività immunoistochimica per la mucina, a differenza dell'adenocarcinoma endometrioidale. Tra gli altri sottotipi è importante ricordare il raro adenoma maligno (minimal deviation adenocarcinoma) di tipo endocervicale, endometrioidale e mesonefrico a morfologia ben differenziata ma a rapida progressione e l'adenocarcinoma villoghiandolare generalmente ben differenziato in superficie ma che può nascondere in profondità una forma francamente invasiva. Per la diagnosi differenziale tra lesioni benigne e forme ben differenziate di adenocarcinoma microinvasivo, è imprescindibile l'esame minuzioso delle caratteristiche morfologiche, integrato dall'immunoistochimica che, comunque, offre un aiuto di limitato valore in quanto non esistono reazioni specifiche e patognomoniche per l'adenocarcinoma. Nella fattispecie, a differenza delle proliferazioni ghiandolari benigne, gli adenocarcinomi ben differenziati esprimono una positività diffusa o focale per l'antigene carcino-embriionario (CEA) ed una moderata o elevata attività proliferativa Ki-67-positiva.

Due condizioni sono emerse come potenziali fattori di rischio nello sviluppo dell'adenocarcinoma della cervice uterina: l'infezione da Human Papillomavirus (HPV) e l'uso di contraccettivi orali. L'infezione persistente dell'epitelio cervicale da parte di ceppi di HPV ad alto

rischio oncogeno è strettamente correlata all'insorgenza di lesioni intraepiteliali ad alto rischio, carcinomi spinocellulari e adenocarcinomi. La prevalenza di infezione da HPV negli adenocarcinomi varia significativamente con ampio range da 32% a 100%, a seconda della metodica utilizzata per l'identificazione del virus HPV ed è sostenuta più dal tipo 18 che dal 16. Nella patogenesi neoplastica della cervice uterina dopo infezione da HPV è ben documentata l'espressione di oncoproteine HP6 che interferiscono con l'attività delle proteine che regolano il ciclo cellulare come la p53 e l'RB.

Per quanto riguarda il minimal deviation adenocarcinoma, è invece documentata una perdita di eterozigotà del cromosoma 19 p13.3, suggerendo la possibilità che in questa regione esista uno specifico gene soppressore, così come per l'adenocarcinoma sieroso per il quale sarebbe stata postulata una mutazione del gene BRCA-1. Molto controversi sono i dati che riguardano l'associazione tra uso di contraccettivi orali e sviluppo di adenocarcinomi della cervice uterina. La presenza di recettori per gli estrogeni e i progestinici nell'epitelio cervicale e nelle lesioni cervicali HPV correlate, suggerisce la possibilità che l'epitelio cervicale possa rispondere all'introduzione esogena di questi ormoni. In realtà l'associazione tra uso di contraccettivi e adenocarcinomi diminuisce quando viene considerata anche la contemporanea presenza di infezione da HPV e tuttavia sembra maggiormente correlata alle forme in situ piuttosto che a quelle invasive. Studi di biologia molecolare hanno evidenziato che un aumento di apoptosi negli adenocarcinomi sia in realtà correlata ad un aumento dell'espressione di bax ma non di bcl-2. L'aumento di proliferazione cellulare e l'elevato turnover cellulare possono in parte spiegare la frequenza delle recidive locali e la scarsa prognosi degli adenocarcinomi invasivi. Studi invece sul CD-44 molecola che regola l'interazione cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare ha evidenziato una down-regulation durante il processo di tumorigenesi, tuttavia non sembra essere un consistente indicatore prognostico.

In conclusione, possiamo affermare che la storia naturale, le caratteristiche clini-

che e il comportamento biologico di AIS e MIA sono progressivamente meglio definite. Lo screening citologico di queste lesioni può non essere realizzabile, ma è comunque auspicabile che tutte le atipie ghiandolari allo striscio vaginale siano attentamente valutate mediante un approfondimento diagnostico. La conizzazione della cervice uterina rimane il *gold standard* nella diagnosi dell'adenocarcinoma in situ e delle forme microinvasive. Il frammento conico del collo uterino andrebbe campionato con sezioni ad intervalli di 2 mm ed ogni incluso andrebbe esaminato a tre livelli diversi di profondità. Inoltre dovrebbero essere accuratamente valutati i margini di resezione chirurgica. Quando l'invasione neoplastica non è superiore ai 5 mm, non c'è invasione vascolare e i margini di resezione sono liberi, la conizzazione può essere considerata un trattamento terapeutico radicale.

#### Riferimenti Bibliografici

Shipman D.S., Bristow R.E.: Adenocarcinoma in situ and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix *Curr Oncol.* 13: 394-398;2001.

Shin C.H., Schorge J.O., Lee K.R. et al.: Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix *Gynecol Oncol.* 79: 6-10; 2000.

Östör A.G.: Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix *Int Gynecol Pathol.* 19: 29-38; 2000.

Lee K.R., Flynn C.E.: Early invasive adenocarcinoma of the cervix *Cancer.* 89(5): 1048-1055; 2000.

Zaino R.J.: Glandular lesion of the uterine cervix *Mod Pathol.* 13(3): 261-274; 2000.

# Management del carcinoma microinvasivo della cervice uterina Stadio FIGO IA1

F. Sopracordevole

Divisione di Oncologia Chirurgica Ginecologica - Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XVIII - N. 3 pagg. 14-17

## Introduzione

La miglior prognosi e la minor frequenza di metastasi linfonodali, nelle pazienti affette da carcinoma cervicale con infiltrazione fino a 5 mm rispetto a quelle con infiltrazione maggiore, era già stata osservata da Me-stwerdt nel 1947 (1). La ricerca di fattori prognostici favorevoli in grado di identificare donne da poter sottoporre a terapie meno demolitive rispetto alla classica isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica, evitando le complicanze ad essa correlate ma mantenendo un alto standard di radicalità è diventata sempre più pressante anche considerando la frequenza in aumento di donne con neoplasia iniziale cervicale che non hanno ancora completato il loro percorso riproduttivo: poter proporre ad almeno una parte di queste donne terapie chirurgiche conservative rispettose della capacità riproduttiva con una ragionevole sicurezza è indubbiamente una delle sfide dell'oncologia ginecologica moderna. Oggi, dopo più di 50 anni di ricerche esistono ancora diverse aree grigie che devono essere indagate al fine di darci certezze in grado di indirizzare con sicurezza i nostri atti terapeutici.

## Classificazioni e fattori prognostici

In primo luogo diventa fondamentale stabilire ciò di cui stiamo parlando: per molti anni in passato diversi Autori hanno definito in modo diverso la malattia

inizialmente invasiva e lo stesso termine è stato usato con significati diversi, impedendo di fatto qualsiasi controllo oggettivo tra casistiche.

Dalla classificazione del 1974 della Società americana di Oncologia Ginecologica (SGO), che definì *microcarcinoma* una neoplasia con invasione stromale fino a 3 mm dalla base dell'epitelio in assenza di invasione degli spazi linfovascolari (ISLV), si è passati a considerare il "volume tumore" (2,3,4), anche se per altri Autori la valutazione della profondità di invasione e della ISLV poteva essere altrettanto predittiva verso l'interessamento metastatico linfonodale (6). A sua volta l'ISLV aumentava con la profondità di invasione. Di fatto l'ISLV si era dimostrata abbastanza sensibile (80%) nel predire le metastasi linfonodali, come l'infiltrazione confluyente (80%) e il grado di differenziazione del tumore (80%), ma relativamente poco specifica (64%), soprattutto quando rapportata a tumori con infiltrazione tra 1 e 5 mm, come riportato da Burghardt (7).

Appariva evidente l'importanza della profondità di invasione anche su larghe casistiche, rilevando come la positività linfonodale fosse quasi aneddotica - 1/237 (0.4%) - per invasione fino a 1 mm e aumentasse con la profondità di invasione: 4/375 (1.3%) con 2 (0.5%) recidive di malattia e nessun decesso per invasione da 1.1 a 3 mm; 9/132 (6.8%) con 3 (2.3%) recidive e 2 (1.5%) decessi per infiltrazioni da 3.1 a 5 mm (5).

Nel 1985, nella ridefinizione dei criteri per lo stadio IA la FIGO recepì il concetto di volume tumore: lesione con in-

filtrazione fino a 5 mm e con estensione superficiale massima di 7mm, per un volume tumore fino a 360 mm<sup>3</sup> (è stato infatti calcolato che in genere la terza dimensione è all'incirca la metà di quella maggiore in superficie).

All'interno dello stadio IA identificò inoltre un gruppo di pazienti con iniziale invasione stromale -early stromal invasion- (stadio IA1) a prognosi più favorevole, mentre tutti gli altri casi fino ai limiti per lo stadio IA ricadevano in un unico altro gruppo (stadio IA2) (8).

Questa stadiazione presentava alcuni vantaggi e problemi:

- > non quantificava lo stadio IA1, isolando però sicuramente tumori a ottima prognosi;
- > includeva assieme nello stadio IA2 pazienti che si sono dimostrate avere tumori con prognosi diverse;
- > non teneva conto dell'ISLV e del pattern di infiltrazione;
- > portava allo stadio IB lesioni superficialmente estese anche se poco profonde;
- > non poteva facilmente essere utilizzata per indirizzare la terapia.

Nel frattempo durante gli anni '80 e '90 emergevano dati per cui oltre alla profondità di invasione e al volume del tumore anche l'ISLV (9) e l'estensione parametricale (10) erano direttamente correlati alla sopravvivenza, oltre che alla metastatizzazione linfonodale (11). Nel 1994 a Montreal (pubblicato nel 1995) la FIGO ridefinì ulteriormente lo stadio IA (12) indicando con IA1 l'invasione fino a 3 mm e con IA2 l'invasione da 3.1 fino a 5 mm, con estensione superficiale in entrambi i casi fino a 7 mm; tutti gli altri casi ricadevano nello

Relazione presentata al Corso di aggiornamento: "I tumori microinvasivi della cervice e della vulva. Aspetti anatomico-patologici e clinico terapeutici" - Aviano, 23/03/2002

stadio IB1. Venne raccomandato di segnalare la presenza o meno di ISLV o di invasione confluyente, in quanto potrebbero essere utili indicatori per la definizione terapeutica, senza che queste caratteristiche cambiassero lo stadio.

Anche questa stadiazione di per se non è utilizzabile per indirizzare la terapia in quanto tale. In questo caso, nell'ambito dei casi definiti IA1 si vengono a trovare i casi *early stromal invasion* o comunque con infiltrazione inferiore ad 1 mm, ad ottima prognosi, e che rappresentano la grande maggioranza dei casi IA1 (dal 60 all'80% nelle varie casistiche) e i casi con infiltrazione tra 1 e 3 mm, in cui può essere presente ISLV e che presenterebbero una prognosi peggiore e che sarebbero solo una minoranza dei casi totali allo stadio IA1. Si rischia quindi di diluire la peggior prognosi, legata anche alla più frequente metastatizzazione linfonodale (1.9 contro 0.3% di tutti i casi IA1) di questo secondo gruppo nell'insieme dei casi IA1 (13). Secondo uno studio di Winter del 1998, una volta stornati i casi *early stromal invasion*, la mortalità a 5 anni tra i restanti casi ricadenti nello stadio IA1 aumenterebbe e si avvicinerebbe a quella degli stadi IA2: mortalità dello 0.4% complessivamente per i 457 casi allo stadio IA1, ma 0/320 tra gli *early stromal invasion* e 2/137 (1.5%) nei restanti casi IA1 (14).

Complessivamente la frequenza di invasione confluyente è risultata essere particolarmente bassa nei casi classificati stadio IA1 FIGO 1995 (4.4% contro 36.4% nei casi IA2) (13).

Tra i problemi rimasti insoluti con la stadiazione FIGO 1995 c'è quello di come gestire le pazienti in relazione all'estensione superficiale: se ci sono pochi dubbi che nei casi con infiltrazione tra 3.1 e 5 mm l'estensione >7mm comporti, nei confronti delle lesioni con estensione superficiale inferiore a 7 mm, una maggior frequenza di invasione confluyente (55.8 contro 36.4%), di linfonodi pelvici positivi (9.1 contro 3.4%), di ISLV (25 contro 21.2%), di ricorrenza (3.9 contro 3%) e quindi un corretto inquadramento nello stadio IB1 (9), non è chiaro cosa succeda nelle pazienti con infiltrazione fino a 3 mm ed estensione superficiale >7 mm.

Rispetto a quelle con estensione <7mm la frequenza di infiltrazione confluyente

aumenterebbe dal 4.4 al 15%, non aumenterebbero l'incidenza di metastasi linfonodali e di ISLV, potrebbe essere più frequente la recidiva e la mortalità: si tratta peraltro di difficili valutazioni, in quanto nelle casistiche i casi con estensione >7mm e profondità fino a 3 mm sono pochi: Takeshima nel 1999 riportava solo 20 casi (13).

E' allora difficile valutare se il decorso clinico di questi casi possa essere tale da riconoscersi in quello dello stadio IB1 in cui vanno a ricadere a causa dell'estensione superficiale.

L'ISLV è un reperto di difficile valutazione nei casi IA1; se è stata dimostrata una diretta relazione tra percentuale di sezioni interessate da ISLV e metastatizzazione linfonodale negli stadi IA2, IB e IIA, per cui solo le donne con ISLV presentavano metastasi linfonodali con una frequenza correlata alla profondità di infiltrazione del tumore (15), pochi sono i dati in letteratura relativamente allo stadio IA1, dove la frequenza di ISLV sarebbe tra il 5 (16) e il 9,7% (17) e dove peraltro non è sicuro se l'ISLV rappresenti un rischio aggiuntivo per metastasi linfonodali, recidiva e mortalità (18). In assenza di ISLV, la frequenza di interessamento linfonodale sarebbe dello 0.8%, con rischio di ricorrenza dello 0.6% (17). Ostor su 3598 pazienti con invasione fino a 3 mm, indipendentemente dall'ISLV ha rilevato lo 0.8% di ricorrenza e lo 0.2% di morte per malattia (19).

Da queste considerazioni emerge come all'interno dell'attuale stadio IA1 potrebbero essere differenziati almeno tre gruppi di tumori a prognosi diversa con le seguenti caratteristiche:

- a) *Early stromal invasion* e fino a 1 mm di infiltrazione:
  - > rappresentano dal 60 all'80% dello stadio IA1;
  - > la positività linfonodale è attorno allo 0.3-0.4%;
  - > non è stata mai dimostrata mortalità per questo livello di infiltrazione e con estensione fino a 7 mm;
  - > la frequenza di ISLV è rara.
- b) Infiltrazione 1-3 mm:
  - > circa il 20-40% dei casi IA1;
  - > la positività linfonodale è attorno all'1.9% complessivamente, meno dell'1% nei casi senza ISLV e più alta nei casi con ISLV;

- > la frequenza di ISLV sarebbe tra il 5 e il 9.7%;
- > l'infiltrazione confluyente sarebbe attorno al 4%;
- > la mortalità raggiungerebbe l'1.5%.

Tra queste lesioni si potrebbero identificare un gruppo con ISLV a prognosi peggiore e uno a prognosi migliore, vicina a quella dell'*early stromal invasion*, per i casi senza ISLV.

Non molto è cambiato in questi ultimi 10 anni rispetto al concetto espresso da Burghardt, per cui la stadiazione FIGO dei tumori inizialmente invasivi era utile per il confronto dei trattamenti ma non poteva essere utilizzata come linea guida per stabilire i trattamenti (7).

Dai dati della letteratura appare sempre più come il fattore prognostico più importante sia l'esatta definizione dello stadio, tanto che potremmo pensare che quando i criteri per la sua definizione sono strettamente osservati la prognosi del carcinoma microinvasivo sia ottima. Un recente studio del GOG (20) su 51 pazienti eleggibili allo stadio IA2, in cui i criteri per la stadiazione erano stati strettamente osservati, sottoposte ad isterectomia radicale con linfoadenectomia pelvica, non ha rilevato interessamento linfonodale nè parametricale e nessuna ricorrenza di malattia a 5 anni. Per lo stadio IA1 ovviamente la situazione non può che essere migliore.

Questo è un passaggio importante, perché in varie casistiche anche recenti che riportano interessamento linfonodale e mortalità potrebbero essere compresi casi che non soddisfano pienamente i criteri per la definizione di stadio IA (ad esempio lesioni clinicamente evidenti, diagnosi su biopsia, diagnosi sul pezzo operatorio senza considerare le dimensioni delle precedenti biopsie, estensione > 7mm) e che rientrerebbero più propriamente nello stadio IB1.

Nella casistica di Bukley, ad esempio, dove l'interessamento linfonodale riferito è del 7.4%, quasi il 50% dei casi non soddisfa i criteri per lo stadio IA, principalmente perché molte lesioni erano clinicamente visibili diventando IB (21).

#### Indirizzi terapeutici

Cosa possiamo fare che sia ragionevole per queste pazienti e che ci permetta di dare sicurezza e nel contempo ci eviti



di eseguire interventi più importanti di quanto necessario, gravati di complicanze per le quali potremmo anche dover rispondere in contenziosi medico-legali?

Ancora nel 2000 il board della FIGO raccomandava molto semplicemente nelle sue linee guida di utilizzare la conizzazione o l'isterectomia semplice nei casi IA1 senza ISLV e con margini liberi nel cono; nulla veniva detto per i casi IA1 con ISLV e si può intuire che venissero associati ai casi IA2, di cui si raccomanda il trattamento nello stesso gruppo delle lesioni IB e IIA e cioè l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica bilaterale, oppure, nelle donne desiderose di prole, la trachelectomia radicale con parametrectomia e la linfadenectomia pelvica bilaterale. Questo atteggiamento però può essere, alla luce dei dati in nostro possesso, meglio differenziato: infatti, complessivamente allo stadio la infiltrazione parametriale è risultata essere aneddotta (Maiman 1988: 0/117; Sevin 1992: 0/110; Hasumi 1980: 0/135; Simon 1986: 1/125; Tsukamoto 1989: 1/118; Creasman --GOG 1998: 0/51), rendendo quindi eccessivi in questo gruppo tutti gli interventi che vanno a demolire i parametri; sta emergendo come l'assenza di ISLV possa essere predittiva della negatività linfonodale e quindi co-

me in questi casi forse la linfadenectomia pelvica potrebbe essere evitata. Nella gestione di queste pazienti i ginecologi debbono quindi:

- richiedere al patologo di definire esattamente le caratteristiche stadiali e prognostiche della neoplasia, sia sul cono che sulle biopsie, anche per ricostruire le dimensioni complessive della lesione;
- fornire al patologo materiale adeguato: adeguate biopsie eventualmente orientabili, pezzi chirurgici di conizzazione eseguiti in unico pezzo, etc.;
- utilizzare in modo razionale le informazioni che abbiamo dalla letteratura.

Gli indirizzi terapeutici per lo stadio IA1 prevedono quindi in tutti i casi con infiltrazione fino a 1 mm e in quelli infiltranti fino a 3 mm senza ISLV la conizzazione diagnostica-terapeutica o l'isterectomia semplice (14,20) in presenza di patologie anche benigne uterine associate o in donne in menopausa/perimenopausa.

In presenza di ISLV potrebbe o dovrebbe, a seconda dei vari Autori, essere presa in considerazione anche la linfadenectomia pelvica (14) eventualmente eseguibile per via laparoscopica. L'isterectomia radicale, anche in presenza di ISLV, rappresenta un overtreatment, poi-

ché l'interessamento parametriale in questi casi non è mai stato dimostrato (14,16). Lo stesso concetto può essere applicato all'uso della trachelectomia radicale secondo Dargent (22) che va a demolire anche il parametrio: questo intervento infatti può essere l'alternativa conservativa quando comunque sarebbe indicata l'asportazione dei parametri.

Non ci sono dati sufficienti per stabilire delle linee guida nei casi con infiltrazione fino a 3 mm e con estensione >7 mm (IB1?), dove soprattutto in assenza di ISLV potrebbe essere attuata una chirurgia anche conservativa senza parametrectomia: ma per altri autori anche in questi casi il trattamento potrebbe essere come quello degli stadi IB1.

Purtroppo sappiamo solo che le nostre conoscenze non sono in grado di garantirci un outcome sempre positivo in tutti i casi di pazienti affette da carcinoma microinvasivo e che sono state descritte recidive e morti anche in casi con infiltrazione fino ad 1 mm, anche se molto rari e anche se era stata fatta una isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica: esiste quindi un rischio residuo attualmente non sicuramente eliminabile, ma che proprio per questo non giustifica assolutamente il ricorso ad interventi radicali nei casi dove questi non siano chiaramente indicati.

## Bibliografia

- Mestwerdt G.: Die Frühdiagnose des Kollumkarzinomas Zentralbl Gynäkol 1947;69:198-202.
- Burghardt E.: Early histological diagnosis of cervical cancer Philadelphia: WB Saunders, 1973 (Friedman E.A., ed. Major problems in obstetrics and gynecology; Vol 6).
- Burghardt E., Holtzer E.: Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri Obstet Gynecol 1977;49:641-53.
- Burghardt E.: Microinvasive carcinoma in gynaecological pathology Clin Obstet Gynecol 1984;11:239-57.
- Fu Y.S., Reagan J.W.: Pathology of the uterine cervix, vagina and vulva In Bennington J.L. ed: Major problems in pathology; Vol 21 Philadelphia: WB Saunders, 1989;71-82.
- Van Nagell J.R., Greenwell N., Powell D.P., Donaldson E.S., Hanson M.B., Gay E.C.: Microinvasive carcinoma of the cervix Am J Obstet Gynecol 1983;145:981-91.
- Burghardt 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;67:1037-45
- FIGO Cancer Committee: Staging announcement Gynecol Oncol 1986;25:383-5.
- 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.
- 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.
- Delgado G., Bundy B., Fowler W.C., Stehman F.B., Seven B., Creasman W.T., Major F., Di Saia P., Zaino R.: A prospective surgical pathologic study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study Gynecol Oncol 1989;35:314-20.
- Creasman W.T.: New gynecologic cancer staging Gynecol Oncol 1995;58:157-8.
- Takeshima 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.
- Winter R.: Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix J Obstet Gynaecol Res 1998;24(6):433-6.

15. Roman L.D., Felix J.C., Muderspach L.I., Varkey T., Burnett A.F., Qian D., Morrow C.P.:  
Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early stage squamous cancer of the cervix  
*Gynecol Oncol* 1998;68:220-5.
16. 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.
17. Benedet J.L., Anderson G.H.:  
Stage Ia carcinoma of the cervix revised  
*Obstet Gynecol* 1996;87:1052-9.
18. Gentili C., Calcinai A., Cristofani R.:  
Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Risk factors and therapeutic guide-lines  
*Min Gin* 2000;52:83-92.
19. Ostor A.G.:  
Pandora's box or Ariadne's thread? Definition and prognostic significance of microinvasion in the uterine cervix squamous lesion  
*Pathol Ann* 1995;30:103-36.
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.
21. Buckley S.L., Tritz D.M., Van Le L., Higgins R., Sevin B., Veland F.R., et al:  
Lymph node metastases and prognosis in patients with stage Ia2 cervical cancer  
*Gynecol Oncol* 1996;63:4-9.
22. Dargent D., Brun J.L., Roy M., Mathevet P., Remy I.:  
La trachelectomie elargie, une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la faces externe du col utérin  
*J Obstet Gynecol* 1994; 2:285-92.

# Management del carcinoma microinvasivo della cervice uterina Stadio FIGO IA2

S. Rakar, M. Eržen

Dipartimento di ginecologia e ostetricia  
Centro Clinico Universitario, Ljubljana, Slovenia

La Colposcopia in Italia Anno XVIII – N. 3 pagg. 19-20

**N**egli ultimi due decenni si è cercato di identificare casi di carcinoma inizialmente invasivo che avrebbero un minimo rischio di diffusione extracervicale e che potrebbero essere trattati con una chirurgia meno radicale (Kovačič et al, 1989, Jones et al, 1993, Morgan et al 1993, Andersen et al, 1998, Lecuru et al, 1998, Creasman et al 1998). Nel nostro Istituto abbiamo introdotto uno *scoring* sistema basato sulla valutazione dei parametri morfologici (Rainer et al 1983), definiti anche con metodi di analisi stereologica (Eržen et al 1981, 1995). Vengono valutati i seguenti parametri (tabella 1): tipo di cellule, attività mitotica, profondità di invasione, tipo di invasione (a gemma, a goccia, confluyente), presenza di infiltrazione linfocitica e presenza di cellule carcinomatose negli spazi vascolari. Ai vari tipi di microinvasione viene dato un punteggio indicativo per la terapia chirurgica. Indipendentemente viene presa in considerazione anche l'età della paziente ed il desiderio di preservare la fertilità. La diagnosi di stadio IA è obbligatoriamente confermata con l'analisi seriata del cono.

In base allo *scoring* (punteggio) venne consigliato il seguente trattamento chirurgico:

- nel periodo 1981-88 la conizzazione per punteggio fino a 5, l'isterectomia semplice (vaginale o addominale) per 6-8 punti, l'isterectomia radicale vaginale (Schauta) per 9-11 punti e iste-

Tabella 1. - Parametri morfologici e scoring.

Criteri morfologici		Punti	
I.	Tipo cellulare:	a cellule grandi	1
		cheratinizzante	2
		a cellule piccole	2
II.	Attività mitotica (per HPF):	5-10 mitosi	1
		più di 10 mitosi	2
III.	Tipo di invasione:	a gemma	1
		a goccia	5
		reticolare o confluyente	7
IV.	Reazione linfocitaria:	scarsa	1
V.	Invasione di spazi vascolari:	presente	10
Vla.	Profondità di invasione (1981-88):	sopra i 3 mm	5
Vlb.	Profondità di invasione (1989-97):	sotto i 3 mm	2
		3-5 mm	4

rectomia radicale addominale (Wertheim) per punteggio 12 o più;  
- nel 1989 abbiamo modificato il punteggio riguardante la profondità di invasione. La diffusione orizzontale non deve superare, come definito, i 7 mm. Attualmente per punteggio fino a 7 si esegue la conizzazione, per punteggio 8-12 isterectomia semplice, per punteggio sopra i 12 invece un'isterectomia con linfadenectomia pelvica. In base a questa valutazione, non soltanto i casi di stadio IA1, ma anche pazienti con stadio IA2, possono essere trattati con un intervento meno radicale. L'isterectomia radicale vaginale o addominale rappresenta oggi un *overtreatment* anche negli stadi IA2. Nella tabella 2 è presentato il trattamento chirurgico.

Nel periodo 1989-93 l'intervento di Wertheim venne eseguito ancora nel

6.8% dei casi a causa di una diagnosi preoperatoria non corretta di invasione dovuta a scarso materiale bioptico.

Nel gruppo di 237 casi di stadio IA la sopravvivenza a 5 anni è stata del 97 %: 6 pazienti si sono perse al follow-up, 4 pazienti sono decedute per malattie intercorrenti e soltanto una paziente con stadio IA2 sviluppò una recidiva dopo la conizzazione.

In tutti gli interventi (eseguiti anche prima del 1981) che comprendevano anche la linfadenectomia pelvica (214 casi, di cui 75 allo stadio IA2) i linfonodi risultavano negativi. Questi nostri dati sono stati soltanto recentemente confermati dallo studio GOG (Creasman et al 1998). Un'analisi di più studi effettuata da Benedet e Anderson (1996) invece riportava una positività linfonodale pelvica del 1.9 % negli stadi IA1 e del 7.8 % negli stadi IA2. Questi dati discordanti

Relazione presentata al Corso di aggiornamento: "I tumori microinvasivi della cervice e della vulva. Aspetti anatomopatologici e clinico terapeutici" - Aviano, 23/03/2002

sono da riportare al fatto che non c'è ancora una standardizzazione dell'esame microscopico seriato del cono. Per escludere una più profonda invasione stromale e per confermare, che i margini chirurgici siano indenni, bisogna eseguire almeno una sezione ogni 200-400 micrometri.

Questo orientamento verso una chirurgia conservativa (nel nostro Istituto circa il 70% sono conizzazioni) è dettato dalla migliore conoscenza della biologia del carcinoma microinvasivo e anche dal fatto che la maggioranza dei casi è rappresentata da donne relativamente giovani e in età ancora fertile.

In base alle recenti conoscenze il concetto della Società Americana di Ginecologia Oncologica (SGO) che considera per carcinoma microinvasivo soltanto i casi con invasione stromale sotto i 3 mm e senza invasione degli spazi linfovaskolari, sia superato, come pure la necessità di un trattamento radicale (Shingleton 1995).

L'intervento proposto per lo stadio IA2

**Tabella 2.** - Trattamento del carcinoma microinvasivo in tre differenti periodi.

Trattamento	1981-1988		1989-1993		1994-1999		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Conizzazione	30	36.1	38	51.3	97	72.36	165	56.7
Isterectomia semplice	28	33.7	20	27.2	29	21.6	77	26.4
Isterectomia semplice con linfadenectomia	0	0.0	11	14.9	8	5.9	19	6.5
Schauta	13	15.7	0	0.0	0	0.0	13	4.4
Wertheim	12	14.5	5	6.8	0	0.0	17	5.8
<b>Totale</b>	<b>83</b>	<b>100.0</b>	<b>74</b>	<b>100.0</b>	<b>134</b>	<b>100.0</b>	<b>291</b>	<b>100.0</b>

da Monaghan (2000) è un'ampia conizzazione o trachelectomia radicale con linfadenectomia pelvica. Le scuole di Graz (Winter 1998) e di Ljubljana (Erzen, Rakar 2001) propongono pure una chirurgia conservativa, considerando però la compromissione degli spazi linfovaskolari, l'invasione stromale confluyente e la differenziazione cellulare.

Concludendo possiamo affermare che la maggioranza dei carcinomi microin-

vasivi può essere trattata con la conizzazione, valutando i criteri morfologici e eseguendo un esame seriato accurato del cono.

Considerando lo *scoring* la terapia viene individualizzata in base all'età della paziente e al desiderio di preservare la fertilità. Dopo terapia conservativa la paziente deve essere seguita sia citologicamente che colposcopicamente ogni 3-4 mesi per i primi due anni, e poi annualmente.

## Bibliografia

- ANDERSEN ES, NILSEN K, PEDERSEN B.: Combination of laser conisation as treatment of microinvasive carcinoma of the uterine cervix  
Eur J Gynaecol Oncol 1998; 19: 352-5.
- BENEDET JL, ANDERSON GH.: Stage IA carcinoma of the cervix revised  
Gynecol Oncol 1996; 87: 1052-9.
- CREASMAN WT, ZAINO RJ, MAJOR DISAIA PJ, HATCH KD, HOMESLEY HD.: Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis, A gynecologic group study  
Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 62-5.
- ERŽEN M, RAINER S, KALIŠNIK M.: Histological and stereological analysis of microinvasive carcinoma of the uterine cervix  
Cancer Detection and Prevention 1981; 4: 465-7.
- ERŽEN M, RAINER S, KALIŠNIK M, KOVAČIČ J, BLEJEC A.: Classification of microinvasive carcinoma of the uterine cervix using quantitative analysis of pathological features and linear discriminant function. Advances on Gynecological Oncology. Edizioni Internazionali, Roma, 1995.
- ERŽEN M, RAKAR S.: Prognostic factors in microinvasive cervical carcinoma.  
CME: J Gynecol Oncol 2001; 3: 307-23.
- KOVAČIČ J, ERŽEN M, RAINER S.: Current surgical controversies in the management of early cancer of the cervix. 4 th round table: Current treatments in cervical and endometrial cancer  
Eur J Gynaecol Oncol 1989; 10: 216-7.
- JONES WB, MERCER GO, LEWIS JL, RUBIN SC, HOSKINS WJ.: Early invasive carcinoma of the cervix  
Gynecol Oncol 1993; 51: 26-32.
- LECURU F, NEJI K, VILDE F, TAURELLE R.: Microinvasive carcinoma uterine cervix. Which approach in 1998?  
Bull Cancer 1998; 85: 319-27.
- MONAGHAN JM.: The management of microinvasive carcinoma of the cervix.  
CME: J Gynecol Oncol 2000; 5: 81-4.
- MORGAN PR, ANDERSON MC, BUCKLEY CH ET AL.: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Micro-invasive carcinoma of the cervix study: Preliminary results  
Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 664-8.
- RAINER S, ERZEN M, KALIŠNIK M.: L'epithelioma malpighien microinvasif du col uterin.  
Extrait des Actualites Gynecologiques, quatorzième série. Paris: Masson, 1983, 165-70.
- HINGLETON HMOJ.: Cancer of the cervix  
Philadelphia, Lippincott 1995: 65-6.
- WINTER R.: Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix  
J Obstet Gynecol Res 1998; 24: 433-6.

# Linfoadenectomia laparoscopica: indicazioni e controversie nel management del carcinoma microinvasivo della portio

G. Giorda

Divisione di Oncologia Chirurgica Ginecologica - Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

La Coloscopia in Italia Anno XVIII - N. 3 pagg. 21-23

## Introduzione

Nella storia naturale del carcinoma cervicale allo stadio IA l'invasione linfonodale rappresenta un evento marginale in quanto quando l'invasione stromale è inferiore ai 3 mm (stadio FIGO IA1) i linfonodi sono interessati dalla neoplasia con frequenza definita *aneddotica* mentre invece per l'invasione stromale tra 3 e 5 mm (Stadio FIGO IA2) sono state descritte incidenze variabili (4-10%) di interessamento linfonodale che rappresenta anche il principale parametro prognostico di recidiva e sopravvivenza. Dal momento che spesso l'interessamento linfonodale è legato alla presenza dell'infiltrazione degli spazi linfovaskolari (che non entra attualmente nello staging della malattia) è possibile un approccio selettivo alla linfoadenectomia pelvica nelle pazienti che vogliono conservare la fertilità.

Il trattamento del carcinoma cervicale allo stadio IB-IIA (detti anche stadi *early* per distinguerli dai cosiddetti stadi avanzati, dal IIB in poi), può essere affrontato con pari efficacia (anche se con diversi effetti collaterali) sia con la radioterapia sia con la chirurgia. L'obiettivo precipuo dell'approccio laparoscopico è sostanzialmente quello di modulare la terapia chirurgica (ed anche post - chirurgica) identificando l'estensione linfonodale della malattia e, più recentemente, coadiuvando la rimozione chirurgica radicale per via

vaginale dell'utero e dei parametri.

Il trattamento chirurgico di riferimento nei tumori cervicali IB-IIA è rappresentato dall'isterectomia laparotomica allargata con associata linfoadenectomia pelvica. La necessità di tale approccio chirurgico è dovuta alla particolare modalità di diffusione del tumore cervicale, che frequentemente interessa il piano profondo dei legamenti vescico-uterini, dei parametri laterali e delle stazioni linfonodali pelviche, in ordine decrescente: otturatori superficiali, iliaci esterni, iliaci comuni. La valutazione di alcuni fattori di rischio (volume tumore, invasione degli spazi linfatici) può far modulare la radicalità chirurgica soprattutto per ridurre le complicanze (lesioni ureterali e vescicali) ma la linfoadenectomia rimane sempre un elemento fondamentale dello staging chirurgico in quanto nei casi *early* più favorevoli il fattore di rischio più elevato per le recidive e la sopravvivenza è rappresentato dalla positività linfonodale. Inoltre si incomincia anche a porre l'accento sull'utilità della valutazione dei linfonodi lombo-aortici non solo negli stadi avanzati (IIB, IIIA e B, IV), ma anche negli stadi *early* anche se sembra che l'interessamento dei linfonodi aortici sia invece sostanzialmente occasionale quando il volume del tumore è inferiore ai 2 cm.

Sappiamo che nei casi con infiltrazione inferiore a 5 mm la frequenza di interessamento linfonodale è minore, ma che resta sempre un parametro prognostico importante direttamente collegato alla sopravvivenza. La frequenza di interessamento linfonodale sarebbe correlata alla profondità di invasione:

aneddotica (0 - 0.4%) - per invasione fino a 1 mm, attorno all'1% (con lo 0.5% di recidive) per invasione da 1 fino a 3 mm e circa del 7% (con il 2% di recidive) per infiltrazione da 3 a 5 mm (Fu Y.S., 1989). Limitatamente agli stadi IA2 l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari sarebbe predittiva per interessamento metastatico linfonodale e proporzionale alla profondità di invasione; ciò non è parimenti sicuro per lo stadio IA1.

In passato la necessità di eseguire la linfoadenectomia per via laparotomica transperitoneale o extraperitoneale (quest'ultima non usuale) ha portato all'esecuzione di interventi radicali anche quando non strettamente necessari ovvero all'omissione della linfoadenectomia nei casi sottoposti a terapia conservativa. L'evoluzione tecnica verso la linfoadenectomia laparoscopica può modificare questo atteggiamento.

## Evoluzione storica della linfoadenectomia laparoscopica

Le prime descrizioni di una linfoadenectomia con tecnica laparoscopica risalgono al 1989 (Querleu 1989) più o meno lo stesso periodo in cui veniva presentata la colecistectomia laparoscopica, report al 2° Congresso Mondiale di Endoscopia Ginecologica. Si trattava della linfoadenectomia pelvica per via extraperitoneale (1). Nel 1991 Dargent pubblicò i suoi primi 200 casi di linfoadenectomia pelvica laparoscopica per via extraperitoneale sovrapubica. In 4 casi si rese necessaria la conversione laparotomica per problemi intraoperatori; nei 92 casi in cui si è

Relazione presentata al Corso di aggiornamento: "I tumori microinvasivi della cervice e della vulva. Aspetti anatomopatologici e clinico terapeutici" - Aviano, 23/03/2002

passati alla linfadenectomia laparotomica in concomitanza con l'isterectomia radicale laparotomica in un tempo successivo alla laparoscopia, solo in un caso era stato tralasciato un linfonodo patologico dalla procedura laparoscopica (2).

Nel 1991 Querleu descrisse per primo la tecnica della linfadenectomia laparoscopica per via intraperitoneale. Questa, a differenza della extraperitoneale, necessita di un solo set di accessi valido per entrambi i lati della linfadenectomia che viene iniziata lungo l'asse parallelo ai vasi iliaci esterni fino ad arrivare agli iliaci comuni. L'identificazione e la medializzazione dell'arteria oblitterata consente l'accesso alla stazione otturatoria superficiale (3).

Nel 1993 vennero contemporaneamente pubblicati i dati di 3 gruppi sulle prime esperienze nella linfadenectomia aortica per tumori ginecologici tra i quali anche alcuni casi di carcinoma della cervice uterina (4,6).

Altri autori hanno pubblicato dei lavori sulla linfadenectomia laparoscopica, ma i gruppi interessati sono rimasti sostanzialmente limitati come numero anche perché l'uso della linfadenectomia laparoscopica disgiunta da un approccio meno invasivo per la rimozione dell'utero e dei parametri non sarebbe ragionevole. Dal momento che l'isterectomia radicale vaginale, desueta da tempo ed attualmente in fase di riscoperta, non fa parte dell'armamentario usuale della maggior parte dei gruppi di oncologia ginecologica (sia per motivazioni storiche sia per la interruzione della continuità didattica nelle scuole di ginecologia) è raro incontrare dei gruppi in grado di completare in maniera corretta sia la linfadenectomia laparoscopica sia l'isterectomia radicale vaginale. Recentemente però, per opera della scuola di Jena, sono stati pubblicati dei lavori in cui l'approccio laparoscopico non è solo limitato all'esecuzione della linfadenectomia ma si estende a disinserire (per via laparoscopica) gran parte dei legamenti uterini (laterali, parte superiore dei posteriori ed anteriori) in modo da semplificare notevolmente l'approccio vaginale radicale (6,10).

Ma al di là delle motivazioni summenzionate si ribadisce che le prime espe-

rienze di linfadenectomia laparoscopica risalgono allo stesso periodo delle prime colecistectomie laparoscopiche. Attualmente però, mentre la colecistectomia laparoscopica è utilizzata in più dell'80% delle procedure, la linfadenectomia laparoscopica è sostanzialmente occasionale nel management delle neoplasie ginecologiche ed in particolare di quella cervicale. Sicuramente le perplessità dell'oncologo si sono rivolte alla sicurezza, alla affidabilità oncologica ed alle sequele della procedura laparoscopica che ora analizzeremo in dettaglio.

#### **Adeguatezza della linfadenectomia laparoscopica**

Sicuramente la preoccupazione maggiore in oncologia all'introduzione di una nuova tecnica terapeutica è che tale tecnica possieda perlomeno lo stesso livello di adeguatezza oncologica delle tecniche standard. Nel caso specifico il dubbio era che la tecnica laparoscopica non fosse radicale nel rimuovere i linfonodi tanto quanto la tradizionale tecnica laparotomica. Nella già citata pubblicazione di Dargent (2) in 92 pazienti che subirono la linfadenectomia laparotomica dopo la procedura laparoscopica in una sola occasione un unico linfonodo positivo era stato *tralasciato* dalla laparoscopia. In uno studio (peraltro piccolo perché limitato a 12 pazienti) nel quale le pazienti venivano sistematicamente sottoposte prima alla linfadenectomia laparoscopica ed immediatamente dopo a quella laparotomica, alla laparoscopia venivano estratti circa il 75% dei linfonodi globalmente asportati anche se nessun linfonodo patologico veniva omesso dalla laparoscopia (11). Vi è inoltre da notare che in tale studio gli operatori erano presumibilmente relativamente inesperti dal momento che il numero dei linfonodi asportati con la tecnica laparoscopica era incrementato nel secondo gruppo di pazienti (85% vs. 63%); ciò suggerisce che la curva di apprendimento di tale tecnica sia relativamente ripida ed accessibile.

#### **Inconvenienti della linfadenectomia laparoscopica**

È comprensibile che gli inconvenienti delle procedure chirurgiche non vengano segnalati in letteratura, perlomeno

quella scientifica, poiché è più legittimo ritrovarli in quella giurisprudenziale. Comunque sono molto rari gli incidenti specifici in corso di linfadenectomia laparoscopica ed in uno studio di tipo urologico (12) concernente la linfadenectomia pelvica si è constatato che il tasso di complicanze diminuisce significativamente con l'esperienza e che le complicanze stesse non sono diverse da quelle incontrate in corso di laparotomia (lesioni vescicali, infezioni, trombosi ed emorragie) (13). Inoltre con l'esperienza diminuisce anche la gravità delle complicanze stesse. È stato descritto un elevato numero (8-10%) di linfoceli postoperatori (14), inaspettati dal momento che durante la procedura laparoscopica non si effettua la peritoneizzazione e che tale espediente per via laparotomica ne riduce invece drasticamente l'incidenza. Le lesioni vascolari, complicanza temuta in laparoscopia, possono avvenire sia nelle fasi iniziali della procedura (introduzione dell'ago di Verres e dei trocar specialmente nella sede delle arterie epigastriche) sia a livello dei vasi pelvici nel corso della dissezione; queste ultime si riducono notevolmente con l'esperienza (15).

#### **Metastasi in sede di trocar**

Sono stati descritti casi aneddotici di recidiva di carcinomi della cervice uterina nelle sedi di inserzione dei trocar (16,19). Non sono note le cause di questo inconveniente anche se sembra che il *chimney effect* abbia il ruolo principale per l'azione di pressione e spray effettuato dalla CO<sub>2</sub> iperbarica. Non è stata dimostrata una significativa riduzione dell'immunità cellulo-mediata peritoneale ad opera della CO<sub>2</sub> (20). È possibile che l'utilizzo di tecniche *gasless*, con sospensione della parete, possa eliminare questo side-effect, peraltro occasionale.

#### **Trachelectomia vaginale associata a linfadenectomia laparoscopica**

Sebbene il ruolo della linfadenectomia (laparoscopica e non) sia controverso negli stadi IA1-2, non lo è nello stadio IB1 che di regola richiede anche la rimozione dell'utero e dei parametri. Recentemente si è imposta anche una tecnica conservativa, la trachelectomia radicale, per pazienti con tumore cervi-

cale IB1 che desiderino conservare la fertilità. E' una tecnica complessa, che richiede un approccio radicale vaginale ma senza sezione dell'arteria uterina e che richiede ovviamente una linfadenectomia complementare. Diviene quindi logico concedere alla paziente una tecnica, seppur complessa e lunga, ma con approccio vaginale per rimuovere la cervice ed il parametrio ed eseguire poi la linfadenectomia con la tecnica mini-invasiva della laparoscopia.

#### Ruolo del linfonodo sentinella

Un'interessante procedura è quella, ancora sperimentale, dell'identificazione del linfonodo sentinella per il tramite di un colorante vitale in sede intracervicale (21). In tal modo sarebbe possibile identificare con un'accuratezza variabile dal 90 al 100% (a seconda della quantità di liquido iniettato) il

linfonodo che raccoglie per primo il deflusso linfatico della cervice e che riassume lo stato reale dei linfonodi pelvici. Questo approccio potrebbe essere molto fruttifero anche nei casi di carcinomi della portio allo stadio IA2 che necessitano di valutazione linfonodale, risolvibile in tal caso, con la semplice biopsia laparoscopica dell'unico linfonodo iniettato dal colorante vitale. Un linfonodo sentinella negativo consentirebbe quindi di evitare del tutto la linfadenectomia sistematica consentendo anche di concentrare l'intento terapeutico derivante dalla linfadenectomia ai soli casi veramente positivi.

#### Indicazione alla linfadenectomia laparoscopica nei carcinomi microinvasivi della portio.

La linfadenectomia laparoscopica consentirebbe quindi il trattamento

conservativo e modulato dei casi allo stadio IA. E specificamente nello stadio IA1 (con infiltrazione superiore a 1 mm) e nello stadio IA2 entrambi se associati ad infiltrazione degli spazi linfovaskolari; oppure nello stadio IA2 senza infiltrazione degli spazi linfovaskolari, anche se il ruolo della linfadenectomia in questa situazione non è ancora completamente chiarito. Ciò ci consente un approccio conservativo modulato e corretto alla paziente senza dover essere indotti ad eseguire interventi radicali eccessivi oppure evitare lo studio linfonodale nei casi in cui ciò sarebbe consigliabile.

#### Bibliografia

1. Querleu D.: Laparoscopic lymphadenectomy Second World Congress of Gynecologic Endoscopy. Clermont Ferrand, June 5-9, 1989.
2. Dargent D.: Percutaneous pelvic Lymphadenectomy under laparoscopic Guidance In Nichols D. ed.: Gynecologic and Obstetrics Surgery. St. louis, Mosby, 1993, pag. 583.
3. Querleu D.: Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix Am J Obstet Gynecol 1991, 164: 579-581.
4. Childers JM.: Laparoscopic paraaortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies Obstet Gynecol 1993, 82: 741.
5. Nezhat F.: Laparoscopic radical hysterectomy and laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy with pelvic and paraaortic node dissection J Gynecol Surg 1993, 9: 105-120.
6. Querleu D.: Laparoscopic paraaortic node sampling in gynecologic oncology: a preliminary experience Gynecol Oncol 1993, 49: 24.
7. Possover M.: Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature Gynecol Oncol 1998, 71:19-28.
8. Altgassen C.: Establishing a new technique of laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy Obstet Gynecol 2000, 95: 348-351.
9. Possover M.: Value of laparoscopic evaluation of paraaortic and pelvic lymph nodes for treatment of cervical cancer Am J Obstet Gynecol 1998, 178: 806-810.
10. Possover M.: Laparoscopic assistance for extended radicality of radical vaginal hysterectomy: description of a technique Gynecol Oncol 1998, 70:94-99.
11. Fowler JM.: Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study Gynecol Oncol 1993, 51: 187-192.
12. Lang GS.: One hundred consecutive laparoscopic pelvic lymph node dissections: comparing complications of the first 50 cases to the second 50 cases Urology 1994, 44:221-225.
13. Malur S.: Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer- a prospective randomized trial Gynecol Oncol 2001, 80: 239-244.
14. Wolf JS.: Indications, technique, and results of laparoscopic pelvic lymphadenectomy J Endourol 2001, 15: 427-435.
15. Renaud M.C.: Combined laparoscopic and vaginal radical surgery in cervical cancer Gynecol oncol 2000, 79:59-63.
16. Tjalma WA.: Port-site recurrence following laparoscopic surgery in cervical cancer In J Gynecol Cancer 2001, 11: 409-412.
17. Kohlberger PD.: Laparoscopic port-site recurrence following surgery for a stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with negative lymph nodes Gynecol Oncol 2000, 79: 324-326.
18. Patsner B.: Umbilical metastases from a stage IB cervical cancer after laparoscopy: a case report Fertil Steril 1992, 58: 1248-1249.
19. Lane G.: Port-site metastasis following laparoscopic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the cervix Gynecol Oncol 1999, 74: 130-133.
20. Evrard S.: Influence of CO2 pneumoperitoneum on systemic and peritoneal cell-mediated immunity World J Surg 1997, 21: 353-357.
21. Dargent D.: Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer Gynecol oncol 2000, 79: 411-415.

# Diagnostica clinica del cosiddetto tumore microinvasivo della vulva

B. Stefanon, B. Giacomazzo

Istituto Nazionale Tumori, Milano

La Colposcopia in Italia Anno XVIII – N. 3 pagg. 24-25

Il carcinoma microinvasivo della vulva può essere considerato un'entità a se stante se l'invasione dello stroma è tale che il rischio di metastasi linfonodali è inesistente, cosa che consente un trattamento conservativo. La definizione oggi accettata è quella proposta dalla ISSVD di *Carcinoma squamoso stadio 1A della vulva*. La sua incidenza non è nota. La diagnosi non è clinica, ma solo istologica.

In passato il carcinoma microinvasivo della vulva era definito con una varietà di sinonimi, come *carcinoma infiltrante superficiale*, *carcinoma superficialmente invasivo*, *carcinoma occulto*, *carcinoma precocemente invasivo*, *carcinoma microinvasivo*. Quest'ultima definizione proposta da Coppleson era la più usata e comprendeva una lesione neoplastica unica con estensione di 2 cm in superficie e profondità di invasione inferiore o uguale a 5 mm. Questa definizione poneva l'enfasi sulla profondità di invasione basandosi sulla casistica riportata da Wharton et al.(1) dove 5 mm era il limite di separazione tra microinvasivo e invasivo franco.

La revisione della casistica da parte di vari Autori, in particolare Wilkinson et al. (2) aveva dimostrato che la profondità di invasione di 5 mm aveva una percentuale di metastasi linfonodali al momento della diagnosi pari al 15%, i 3 mm pari al 12% mentre solo la profondità di invasione < 1 mm sembrava non essere associata al rischio di

metastasi linfonodali. La International Society for the study of Vulval Disease (ISSVD) nel 1983 al VII Congresso Mondiale invitò i partecipanti a bandire il termine microinvasivo e ad utilizzare la definizione di *carcinoma superficiale invasivo* intendendo per tale una lesione unica di 2 cm di diametro massimo e 1 mm o meno di profondità di invasione.

Due anni dopo, nel 1985 all'VIII Congresso Mondiale l'ISSVD introdusse la dizione *Carcinoma squamoso della vulva stadio 1A* (3). Definizione accettata dalla FIGO nel 1996. La prevalenza è sconosciuta. Istologicamente la profondità di invasione, in accordo con il comitato per la terminologia della ISSVD (ISSVD 1986) si definisce come la distanza tra base della papilla più superficiale adiacente e il punto più profondo di invasione stromale. La estensione in superficie deve comprendere la sola componente invasiva, non il VIN adiacente (4).

Il carcinoma invasivo stadio 1A della vulva non ha un quadro clinico vulvoscopico che permetta di differenziarlo da una VIN di alto grado (5). Come la VIN, il carcinoma squamoso 1A della vulva può avere un aspetto di placca bianca rilevata, di area rossa, o area scura e quasi sempre adiacente al VIN di alto grado. Il trattamento consiste nella escissione con margini in tessuto sano.

Sono state valutate 47 pazienti trattate con CO<sub>2</sub> laser-escissione o escissione chirurgica per VIN di alto grado, diagnosticate con biopsia mirata, dal 1993 al 2000. L'età mediana era 45 anni (limiti 24-71). La diagnosi clinica vul-

voscopica era di area bianca grigiastria rilevata in 14 casi, area rossa in 2 e area scura in 9 e lesioni cliniche o subcliniche da Papilloma virus in 22.

Le caratteristiche generali delle pazienti sono descritte nella Tabella 1. Di queste, 47 pazienti, tutte portatrici di VIN di alto grado, all'esame istologico sul pezzo operatorio in 3 (6,3%) il VIN di alto grado era contiguo a *carcinoma squamoso vulvare 1A* (Tab.2) con profondità di invasione 0,78 mm, 1 mm, 0,66 mm. Tutte e tre le pazienti avevano neoplasia intraepiteliale alto grado in altra sede, 2 sincrone, 1 asincrona, quest'ultima era HIV positiva. Due delle pazienti hanno avuto recidive plurime della VIN associata ad HPV e la paziente HIV positiva ha avuto progressione della malattia. L'aspetto clinico vulvoscopico in queste pazienti era area bianco-grigiastria rilevata in 2 e area rilevata pigmentata in 1. In tutti i 3 casi la lesione era cutanea. In nessun caso vi era segno che permettesse di sospettare una lesione invasiva.

Relazione presentata al Corso di aggiornamento: "I tumori microinvasivi della cervice e della vulva. Aspetti anatomico-patologici e clinico terapeutici" - Aviano, 23/03/2002



**Tabella 1** - Caratteristiche generali delle pazienti

Età mediana	45 anni (limiti 24-71)	
Sintomi (prurito-bruciori)	21/47 (44%)	
Aspetto clinico-vulvoscopico	HPVi	22
	Area bianca	14
	Area rossa	2
	Area scura	9
VIN III + Ca squamoso 1A	3/47 (6%)	
PCR: HPV16,18	11/47 (23%)	
IN sincrono o asincrono in altre sedi	19/47 (40%)	
Trattamento	Escissionale in tutte	
Recidive	17/47 (36%)	

**Tabella 2** - Quadri clinico-vulvoscopici/istologia.

Aspetto clinico vulvoscopico	Istologia	
	VIN±HPVi	VIN±HPVi e IA
Infezione da HPV a tipo papillomatosi	8	
Infezione da HPV a tipo maculare	9	
Mista: infezione da HPV maculare e papillomatosa	5	
Area bianca	12	2
Area rossa	2	
Area scura	8	1
<b>Totale</b>	<b>44</b>	<b>3</b>

## Bibliografia

- Wharton J.T., Gallager S. and Rutledge F.N.:  
Microinvasive carcinoma of the vulva  
Am. J. Obstet. Gynecol. 1974; 118:159.
- Wilkinson E.J.:  
Superficial invasive carcinoma of the vulva  
Clin. Obstet.Gynecol. 1985;28:188.
- Report of the ISSVD Terminology Committee  
J. Reprod. Med. 1986; 31: 973.
- Kneale B.L., Cavanaugh D., Di Paola G.R. et al.:  
Microinvasive cancer of the vulva: report of the International Society for the study of Vulvar Disease Task Force  
J. Reprod. Med. 1984; 29: 454.
- De Palo G., Chanen W., Dexeus S.:  
Patología y tratamiento del tracto genital inferior  
Masson 2000.

# Controversie in chirurgia vulvare

C. Scarabelli

Divisione di Oncologia Chirurgica Ginecologica - Centro di Riferimento Oncologico - Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XVIII – N. 3 pagg. 26-27

## Introduzione

Il cancro di origine ginecologica ha una incidenza del 15% fra tutti i cancri diagnosticati nella donna e rimane la principale causa di morte nella popolazione femminile, specialmente in riferimento al cancro di origine cervicale. Il cancro vulvare, pur essendo di frequenza relativamente bassa, presenta lesioni che, per la maggior parte, sono diagnosticate in uno stadio relativamente precoce, è facilmente visibile e produce un sintomo importante, in oltre il 90% dei casi, costituito dal prurito. Spesso però incorrono il rifiuto e l'imbarazzo della paziente alla visita, per cui la diagnosi viene spesso ritardata, come pure, una meno attenta valutazione investigativa del medico, che non ha familiarità con la patologia vulvare, può determinare ritardi diagnostici pericolosi per la paziente. L'approccio attuale al cancro localizzato è rappresentato dalla definizione chirurgica di stadio, che precisa la disseminazione nei vari siti: essa è stata ben studiata sia nel cancro ovarico iniziale e tardivo, sia nel cancro della portio, anche negli stadi iniziali e nel carcinoma squamoso della vulva, nei linfonodi superficiali e profondi. Data la importante morbilità degli interventi chirurgici, a tal fine indispensabili, risulta altrettanto importante cercare di diminuirne le complicanze. Un notevole impulso alla modifica dell'approccio chirurgico del cancro vulvare viene

dedotto dai risultati della linfoscintigrafia e del selettivo prelievo del linfonodo sentinella, valutati inizialmente nel cancro della mammella così come nel melanoma, i quali hanno ridefinito il ruolo della completa linfoadenectomia in queste patologie, anche se ulteriori studi necessitano per la conferma. Infatti tali prospettive devono emergere da centri organizzati, ove l'esperienza e la valutazione multidisciplinare sono fattori di garanzia di risultati: la conoscenza di questi risultati deve trovare attuazione clinica prudente, ma non può essere misconosciuta o attuata in modo inadeguato, per cui i benefici di questo approccio moderno non vengono raggiunti.

## Risultati e discussione

Occorre sottolineare come la vulvectomia radicale con linfoadenectomia inguinale bilaterale sia stato il trattamento standard per le pazienti con cancro della vulva in fase invasiva. Questo intervento ha dimostrato nettamente l'importanza determinante della linfoadenectomia sulla sopravvivenza; esso è però accompagnato da gravi sequele per la qualità di vita. Infatti venivano eseguite larghe asportazioni di cute, che venivano chiuse sotto tensione, con alte percentuali di guarigioni per seconda intenzione: inoltre varie complicanze, come l'incontinenza urinaria, l'incontinenza fecale, il prolasso vaginale e le risultanze psicosessuali costituivano sofferenze importanti per pazienti e medici. Questo approccio, pur avendo indotto in clinica chirurgica un atteggiamento aggressivo con il risultato di un overtreatment di molte pazienti con

cancro in fase iniziale, specie con rimozioni linfonodali non necessarie, ha anche suggerito due altre strade alternative. La prima è quella di ricercare modificazioni chirurgiche controllate in modo da evitare i rischi delle complicanze con l'intento di ottenere risultati accettabili e simili sulla sopravvivenza, la seconda è quella di cercare vie terapeutiche alternative complementari o anche sostitutive con l'utilizzo della radioterapia e della chemioterapia. La ricerca, sia delle riduzioni chirurgiche ablative che della sicurezza per la salute delle pazienti, viene ancora oggi dibattuta per il fatto che i risultati necessitano ancora di più vaste ed autorevoli convalide. Vengono proposte e prese in considerazione clinica le opzioni inerenti ad un nuovo atteggiamento sui siti linfonodali: la linfoadenectomia inguinale superficiale, sopra la fascia cribriforme, a livello della fascia inferiore del diaframma uro-genitale con asportazione della vena grande safena e delle vene epigastriche superficiali, con risparmio della fascia lata, inoltre la omissione della linfoadenectomia per pazienti con invasione stromale inferiore al millimetro con stadio T1; l'eliminazione della linfoadenectomia pelvica e di quella femorale; la omissione della linfoadenectomia controlaterale quando la neoplasia si presenta allo stadio T1 laterale, con linfonodi negativi ipsilaterali. Quanto all'approccio cutaneo, vengono eseguite più limitate resezioni della lesione primaria per pazienti con cancro unifocale; l'aggiunta di vie alternative nelle localizzazioni cutanee posteriori; l'uso di incisioni separate per la linfoadenectomia

Relazione presentata al Corso di aggiornamento: "I tumori microinvasivi della cervice e della vulva. Aspetti anatomico-patologici e clinico terapeutici" - Aviano, 23/03/2002

bilaterale, per migliorare i processi cicatriziali ed i tempi di degenza. E' stato avvallato l'utilizzo della radioterapia, come atto terapeutico importante nell'abbattimento della incidenza delle ricorrenze linfonodali, che sono quasi sempre mortali, nei casi con più linfonodi positivi inguinali.

### Conclusioni

Questo cambio di orientamento chirurgico è in funzione della cura più appropriata per la paziente, con una indipendente valutazione sia della lesione primaria che delle sedi linfonodali. I protocolli di trattamento sono in evoluzione per cui sarà possibile in futuro ride-

finire ulteriormente la chirurgia senza compromettere la sopravvivenza e la qualità di vita.

### Bibliografia

1. Hacker N.F.:  
Radical resection of vulvar malignancies: a paradigm shift in surgical approaches.  
Current opinion in Obstetrics and Gynecology 1999 , 11: 61-64.
2. Homesley H.D.:  
Management of vulvar cancer  
Cancer Supplement Nov 15 1995 Vol. 76 N° 10.
3. Levemback C. et all.:  
Groing dissection practices among gynecologic oncologists treating early vulvar cancer Gynecologic Oncology 62 73-77 1966.
4. Hacker N.F.:  
Conservative management of early vulvar cancer  
Cancer Supplement Febr. 15 Vol. 71 N° 4.
5. M.A.Morgan et all.:  
Surgical management of vulvar cancer: Seminars in surgical oncology 1999; 17: 168-172
6. E.C.Grendy Jr and J.V.Fiorica:  
Innovation in the management of vulvar carcinoma Current opinion in Obstetrics and Gynecology 2000. 12: 15-20
7. M.S.Hoffman et all.:  
Carcinoma of the vulva involving the perianal or anal skin Gynecologic Oncology 35, 215-218 1989.
8. M.J.Ross et all:  
Histologic prognosticators in stage I squamous cell carcinoma of the vulva. Obstetrics and Gynecology 774-784 Vol.70 N° 5 Nov. 1987.
9. K.Y.Terada et all:  
Sentinel node dissection and ultrastaging squamous cell cancer of the vulva Gynecologic Oncology 76 , 40-44 2000.
10. L.Micheletti et all:  
Deep femoral lymphadenectomy with preservation of the fascia lata. The journal of reproductive medicine Vol. 35 N° 12 Dec. 1990.