

Fattori prognostici nella gestione della CIN trattata con metodi escissionali

V. Rabino, *B. Chiringhello, *S. Privitera, M. Barbero, **M. Massobrio

SOC di Ostetricia e Ginecologia, Asti

*SC di Anatomia Patologica S. Anna

**Dip. Discipline Ost. e Gin., Cattedra "A"- Università degli Studi di Torino

La Colposcopia in Italia Anno XXIII – N. 1 pagg. 07-10

Introduzione

La necessità di interventi ultra conservativi per preservare la fertilità in donne giovani affette da lesioni intraepiteliali della cervice, espone in alcuni casi ad un più elevato rischio di persistenza o di recidiva della malattia dopo il trattamento primario. Per questo motivo si è reso indispensabile il riconoscimento e la valutazione di fattori prognostici che possano orientare sul comportamento da tenere nei confronti della paziente già sottoposta ad intervento chirurgico.

In questo lavoro, dalle caratteristiche squisitamente anatomo-patologiche, si è cercato di valutare in maniera critica i risultati del trattamento della CIN con metodi escissionali, attraverso la valutazione delle correlazioni fra gli "insuccessi terapeutici" ed alcuni parametri anatomopatologici e di biologia molecolare. Scopo di queste valutazioni è la possibilità di prevedere situazioni di particolare rischio dal punto di vista sia della recidiva della malattia, sia della progressione verso la neoplasia invasiva.

Materiali e metodi

In questo studio retrospettivo sono stati esaminati i report del data-base del Dipartimento di Anatomia Patologica dell'Ospedale Sant'Anna di Torino, relativi a 343 casi di lesioni intraepiteliali della portio trattati con interventi di chirurgia conservativa, tra il Gennaio e il Dicembre del 2006, presso i Servizi di Colposcopia e Patologia del basso tratto genitale ospedalieri ed universitari.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad esame colposcopico, citologico e bioptico per lo studio della lesione displastica prima dell'intervento

Gli interventi sono stati eseguiti in regime ambulatoriale o di ricovero in day-surgery, utilizzando diverse tecniche: ansa, ago o spatola diatermica in anestesia locale e previo consenso informato.

L'indagine istologica è stata eseguita misurando le tre dimensioni del frammento asportato (i due diametri di

base escocervicale e l'altezza), effettuando, a seguire, sezioni parallele delle dimensioni di 2-3 mm in senso latero-laterale e la valutazione dell'eventuale interessamento endocervicale, suddividendo i casi in tre gruppi (risalita della lesione nel canale cervicale per meno di 5 mm, tra 5 e 10 mm e per più di 10 mm). Si è anche ricercato l'eventuale interessamento dei margini di resezione da parte della displasia.

È stata eseguita in 94 casi la ricerca e tipizzazione del DNA virale dell'HPV mediante la Polymerase Chain Reaction (PCR).

Il follow-up prevedeva controlli semestrali mediante esame citologico, colposcopico con eventuale biopsia e in alcuni casi veniva ripetuta la tipizzazione dell'HPV, alcune delle pazienti sono state perse durante i controlli in quanto, probabilmente, hanno preferito eseguire il follow-up altrove. Non in tutte le pazienti è stato possibile reperire le indagini di follow-up sopra riportate.

La valutazione negativa di due esami colpocitologici avvenuti in due controlli consecutivi deponeva a favore dell'avvenuta guarigione della lesione, così come un esito positivo degli stessi esami nei due rispettivi controlli indicava la presenza della persistenza della lesione.

Risultati e discussione

L'età delle pazienti è risultata compresa tra i 22 e i 67 anni con una media di 37 anni.

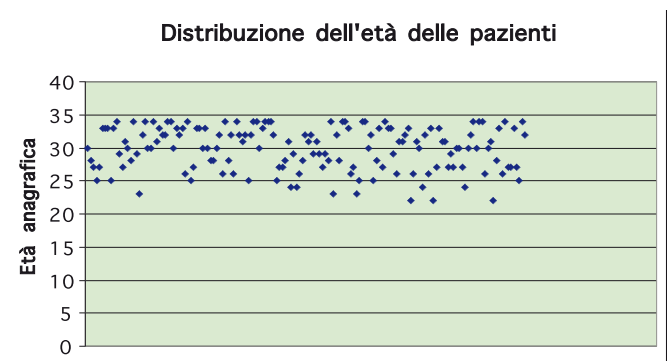


Figura 1. – Età delle pazienti

Questo conferma il fatto che la lesione pre-neoplastica della cervice uterina insorge in media in donne giovani, ancora in età fertile, in cui è necessario mantenere il più possibile inalterata la capacità riproduttiva.

Tabella 1. - Risultati del trattamento a radiofrequenza in 343 pazienti

Grado di neoplasia	N casi	Guarigione	Persistenza	Dati non disponibili
CIN I	62	33 (66%)	17 (34%) → 17 LSIL	12
CIN II	149	83 (64%)	46 (36%) → 13 HSIL → 33 LSIL	20
CIN III	84	57 (84%)	11 (16%) → 8 HSIL → 3 LSIL	16
AIS	4	4 (100%)	-	-
CA	3	2 (67%)	1 (33%) → 1 LSIL	-
NEGATIVI	41	30 (83%)	6 (17%)	5
Totale	343	209 (72%)	81 (28%)	53

La completa guarigione (colposcopica e citologica) al primo controllo, entro sei mesi dall'intervento, è stata ottenuta nel 72% dei casi trattati, escludendo le pazienti perse al follow-up.

Questo dato, inferiore alla media riportata in letteratura, se analizzato nel dettaglio presenta aspetti di riflessione: se vengono estrapolate, nei casi persistenti al controllo, le lesioni di basso grado e da HPV (LSIL), la percentuale di guarigione supera il 90%. Questa è una considerazione ben nota in quanto è risaputo che la persistenza dell'HPV e quindi del LSIL può essere un fatto spesso transitorio, di frequente risoluzione spontanea e non provante una mancata guarigione di una lesione nettamente displastica.

Inoltre si osserva che la distribuzione delle guarigioni privilegia le lesioni di alto grado (84%) contro una media del 65% per i bassi gradi, questo ribadisce il fatto che guarisce più facilmente una lesione francamente displastica rispetto ad una patologia essenzialmente virale. Ulteriore suffragio a questa osservazione deriva dall'altissima percentuale di guarigione delle forme ghiandolari (100%) e delle forme invasive (2 su 3) solo con il trattamento escissionale.

Sul totale delle pazienti che presentavano persistenza di displasia al primo controllo, nel 19% dei casi sono state ritratte, con un 86% di negativizzazione della malattia, l'81% invece no, e di queste, il 65% è andata incontro a negativizzazione nel corso del periodo di follow-up. Questi dati ribadiscono come nel LSIL il non-trattamento sia frequentemente la miglior forma di terapia.

Tabella 2. - Valutazione delle persistenze al follow up.

Pazienti ritratte			
Grado di neoplasia	N casi	Totale trattate	Follow-up
HSIL	23	10	4 dato non disponibile 5 negativo 1 LSIL→cono→LSIL 2 HSIL→cono→n disp →isterectomia
HSIL	58	5	1 dato non disponibile 1 negativo 1 LSIL
Totale	81	15 (19%)	-

Pazienti non ritratte

Grado di neoplasia	N casi	Totale non trattate	Follow-up
HSIL	23	10	6 negativo 2 dato non disponibile 1 HSIL 4 LSIL
HSIL	58	53	31 negativo 7 dato non disponibile 1 HSIL 14 LSIL
Totale	81	66 (81%)	-

Tabella 3. - Follow up delle pazienti trattate: percentuale di guarigione nei controlli eseguiti nei diversi semestri

Semestre	I	II	III	IV	V	VI	VII
Casi/totale	209/290	186/227	153/183	121/144	87/103	31/40	3/6
%	72%	82%	84%	84%	85%	78%	50%

I dati riportati evidenziano che la percentuale di guarigione post-trattamento ha un incremento spontaneo nel primo anno di follow-up (10%) e poi si stabilizza nel tempo. I dati riportati relativi al VI-VII semestre, per la scarsità di casi esaminati, non hanno alcun valore statistico. Questa osservazione è suffragata da altri dati riportati in precedenza, relativi specialmente a lesioni di basso grado persistenti dopo il trattamento. Pertanto viene ribadito che il LSIL è un tipo di patologia che va spesso incontro a risoluzione spontanea, sia in prima battuta al momento della diagnosi, sia nel contesto del follow-up post-trattamento nell'arco di 12-24 mesi.

L'indicazione alla "non terapia" resta confermata.

Delle pazienti che presentavano interessamento dei margini di resezione alla diagnosi istologica sul "cono", il risultato del trattamento è stato:

nel 42% dei casi persistenza di malattia,

nel 58% guarigione

questo significa che il ruolo del margine interessato non è determinante nel predire la guarigione, infatti

la lesione potrebbe arrivare in prossimità della linea di resezione ma non oltrepassarla, oppure essere successivamente distrutta dalla vaporizzazione che viene eseguita sia sul fondo del cratere che sui margini.

Tabella 4. - Correlazione tra interessamento dei margini da parte della displasia e risultato del trattamento al primo controllo

Casi con margini interessati		Risultati del trattamento		
Grado di neoplasia	N casi	Guarigione	Persistenza	Dato non disponibile
LSIL	16	8	5 CIN I	3
HSIL	108	51	9 LSIL 29 HSIL	19
CA	3	2	1 CIN I	-
AIS	1	1	-	-
Totale (%)	128	62 (58%)	44 (42%)	22

Tabella 5. - Correlazione tra persistenza di displasia ai primi due controlli ed interessamento dei margini di resezione

Casi di persistenza		Margini		
Lesione	N	Indenni	Interessati	Non valutabili
LSIL	25	7	14	4
HSIL	9	2	6	1
Totale (%)	34	9 (31%)	20 (69%)	5

Tabella 6. - Correlazione tra guarigione della displasia ai primi due controlli ed interessamento dei margini di resezione

Casi di guarigione		Margini		
Lesione	N	Indenni	Interessati	Non valutabili/ti
LSIL	32	19	8	5
HSIL	136	79	54	3
AIS	4	1	1	2
CA	2	-	2	-
NEGATIVO	27	-	-	27
Totale (%)	201	99 (60%)	65 (40%)	37

Le pazienti che presentavano persistenza di displasia ai primi due controlli mostravano un interessamento dei margini di resezione nel 69% dei casi.

Questo dato rinforza quanto sottolineato nel punto precedente; infatti anche in situazioni in cui il margine risulta indenne vi è la possibilità di persistenza di malattia in quanto la lesione potrebbe avere localizzazioni "saltatorie" nel canale cervicale e la linea di resezione passare

nel tessuto sano compreso tra due o più foci neoplastici. Pertanto l'indicazione ad un preciso ed attento follow-up esiste sempre, anche nei casi con margini indenni. Anche nel proseguio del follow-up viene mantenuto il dato riscontrato al momento del primo controllo sulle percentuali di guarigione in rapporto all'interessamento o meno dei margini (60-40%).

Tabella 7. - Correlazione tra persistenza di displasia e tipo di margine interessato

Totale casi	Margine esocervicale	Margine endocervicale
81	37	17
%	54%	25%

Il dato sopra riportato evidenzia come nei casi in cui persiste la lesione dopo il trattamento è nettamente prevalente l'interessamento esocervicale (54%) rispetto all'endocervicale (25%). Questa osservazione è facilmente interpretabile in quanto l'insuccesso terapeutico risulta legato alla maggiore estensione sull'esocollo della patologia e quindi maggior difficoltà nel trattarla completamente.

Tabella 8. - Correlazione tra guarigione e tipo di margine interessato

Casi totali	Margine esocervicale	Margine endocervicale
209	53	32
%	32%	19%

Per quanto concerne la correlazione fra i casi di guarigione dopo il trattamento e la tipologia di margine interessato non si sono registrati differenze significative. Non sono inoltre state osservate differenze rilevanti per quanto concerne le percentuali di guarigione in rapporto all'estensione della lesione esocervicale.

Per quanto concerne invece il canale cervicale, si è registrato un maggior numero di persistenze dopo terapia nei casi in cui la lesione penetrava per oltre 5 mm (43 casi su 60 esaminati), mentre la percentuale di guarigione

Tabella 9. - Correlazione tra persistenza di displasia e genotipi HPV 16 e HPV 18

Genotipo HPV	N casi	Casi persistenza	Casi guarigione
HPV 16	39	12 → 9 LSIL → 3 HSIL (3 persi)	24
HPV 18	6	1 → 1 HSIL (1 perso)	4
HPV 18	6	3 → 3 LSIL	3
Totale	51	16 (34%)	31 (66%)

ne era maggiormente concentrata nelle situazioni in cui l'interessamento era inferiore ai 10 mm (118 su 156).

Delle 51 pazienti risultate positive per genotipi oncogeni HPV 16 e/o HPV 18, il 34% presentava persistenza di malattia al primo controllo, il 66% risultava libero da malattia. Questo dato è essenzialmente sovrapponibile ai risultati generali del trattamento.

Conclusioni

I risultati di questo lavoro, pur non fornendo una risposta definitiva ai quesiti contenuti nei nostri obiettivi, evidenziano alcuni punti di rilevante interesse:

- il carcinoma della portio può essere ampiamente prevenuto con l'adozione capillare dello screening citologico;
- il Pap test resta a tutt'oggi la metodica di primo livello più efficace;
- l'HPV test sta assumendo un ruolo sempre più importante nella gestione del Pap test anomalo (LSIL, ASCUS) e nel follow-up, allo scopo di ridurre il numero di pazienti da inviare a colposcopia;
- l'HPV test, essendo una procedura automatizzata e dotata di elevata sensibilità, potrà svolgere, in un futuro non troppo lontano, un ruolo primario come esame di primo livello secondo questo schema: se l'HPV test per HPV ad alto rischio risulta positivo, le pazienti eseguono il Pap test; se il Pap test è positivo si inviano a colposcopia. Questo per evitare un enorme incremento del ricorso a colposcopia, essendo l'HPV test esame meno specifico del citologico.
- Il trattamento escissionale a Radiofrequenza si conferma il gold standard nel trattamento delle lesioni virali e pre-neoplastiche del basso tratto genitale in quanto efficace, di basso costo, maneggevole, ripetibile, rispettoso dell'integrità anatomofunzionale della por-

tio, ma soprattutto essendo una metodica escissionale consente un esame istologico dell'intera lesione, evidenziando i casi di malattia ghiandolare (AIS) e di microinvasione.

- i fattori prognostici che sembrano svolgere un ruolo importante nella progressione e/o nelle recidive sono, oltre al grado di atipia, l'età della paziente, la topografia e l'estensione della lesione, ovviamente l'HPV ad alto rischio (essenzialmente il 16 che è il più espresso), oltre a tutta una serie di cofattori come il fumo di sigaretta, le infezioni vulvo-vaginali ricorrenti, lo stato di immunodeficienza;
- il ruolo dell'interessamento dei margini di resezione non è trascurabile, ma sicuramente non prioritario, infatti sono molti i casi di guarigione pur con margini interessati;
- le lesioni di basso grado hanno dimostrato un'elevata possibilità di regressione spontanea, non solo nelle pazienti non trattate, ma anche nel follow-up dei casi trattati. Pertanto, di fronte ad una paziente giovane con atipia lieve, è essenziale la massima cautela nell'intraprendere una terapia chirurgica, in quanto, probabilmente, la percentuale di guarigione è rapportabile a quella riscontrata nel solo follow-up.

Di fronte ad una paziente di età superiore ai trentacinque anni con lesione di alto grado, magari a sviluppo endocervicale, è mandatorio un trattamento escissionale, e noi riteniamo con tecnica a radiofrequenza, al fine di interrompere la progressione verso la neoplasia invasiva e di dimostrare l'eventuale presenza di microinvasione. È verosimile che l'introduzione di nuove tecnologie e la scoperta di ulteriori fattori prognostici consentiranno nei prossimi anni di evidenziare, con maggior sicurezza, i casi a più elevato rischio di progressione verso la forma invasiva. Attualmente dobbiamo utilizzare al meglio le indagini e le tecnologie in nostro possesso.

Bibliografia

1. Barbero M., Fessia L., Micheletti L., Nicolaci P., Preti M., Canni M., Bertini U., Bocci F., Enria R., Ghiringhello B.: La valutazione del canale cervicale nei casi di CIN: metodiche a confronto. *Perspective in Gynaecology and Obstetrics*. Vol.I (3): 174-175, 1996
2. Boselli F. HPV-Test atti Corso Patologia del tratto genitale inferiore: prevenzione, diagnosi e trattamento a radiofrequenza. Asti, 26-28 Ottobre 2006
3. Robinson WR, Luck MB, Kendall MA, Darragh TM. The predictive value of cytologic testing in women with the Human Immunodeficiency Virus who have low-grade squamous cervical lesions: a substudy of a randomized phase III chemoprevention trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:896-900
4. Fausto Boselli, Francesca Tortolani: Vaccini profilattici vs.HPV: Indicazioni, limiti e raccomandazioni. 2007
5. Penna C., Fallani M.G., Maggiorini M., Sonni L., Salvini M., Zipoli E., Marchionni M.: La radiochirurgia escissionale (REP) nel trattamento della neoplasia cervicale intraepiteliale. *Mineva Ginecol.* 47:57-61, 1995
6. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X et al "Against which HPV types shall we vaccinate and screen? The international perspective" *Int J Cancer* 2004; 111:278-285
7. Mazouni C., Porcu G., Haddad O., Dales J.P., Taranger-Charpin C., Piana L., Bonnier P.: Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(1):86:93
8. Martin-Hirsch P.L., Paraskevidis E., Kitchener H.: Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane Library* 2004; 1.33.
9. Robinson WR, Luck MB, Kendall MA, Darragh TM. The predictive value of cytologic testing in women with the Human Immunodeficiency Virus who have low-grade squamous cervical lesions: a substudy of a randomized phase III chemoprevention trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:896-900