

# Trattamento della Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN)

F. Sopracordevole, M. Angelini, V. Gardonio, M. Nicodemo, R. Sisto, G. De Piero, G. Giorda, E Campagnutta

U.O di Oncologia Chirurgica Ginecologica  
Centro di Riferimento Oncologico – IRCCS- Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XX – N. 3 pagg. 16-23

## Introduzione

Il trattamento della CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia) si pone l'obiettivo di eradicare dalla cervice uterina lesioni con eventuale potenziale evolutivo, al fine di prevenire la possibile evoluzione ad invasivo, e di identificare eventuali lesioni già microinvasive localizzate nell'ambito della CIN. Questo è il vero motivo per cui trattiamo alcune CIN e non ne trattiamo altre. Di per se infatti la CIN è espressione dell'infezione da HPV, e, come questa, nella gran parte dei casi guarisce da sola, senza la necessità di alcun trattamento. Per questo motivo inoltre la dizione CIN è stata sostituita da quella SIL, mutuata dalla citologia, che esprime solo il concetto di lesione (di alto o basso grado) senza riferimenti alla neoplasia. Attualmente vengono utilizzate entrambe le dizioni. In letteratura viene riportata una possibilità di progressione ad invasivo per il CIN3 dal 12 al 36%<sup>1,2,3,4</sup>, mentre il rate di trasformazione in 24 mesi sarebbe dell'1.44% per le H-SIL e dello 0.15% per le L-SIL<sup>4</sup>. Per contro, la regressione spontanea del CIN3 viene riferita attorno al 30-35%<sup>3,4</sup>, con negativizzazione istologica a 6 mesi dalla biopsia nel 25% dei casi<sup>5</sup>. Nel caso di lesioni di basso grado la regressione spontanea viene riportata dal 47% all'85% indipendentemente dal tipo di HPV coinvolto<sup>3,4,6,7</sup>, e nel 20% dei casi persistenti a due anni sarebbe possibile un'ulteriore regressione spontanea nel corso del terzo anno<sup>8</sup>. Almeno il 30% -ma secondo alcuni studi recenti la percentuale sarebbe ancora più alta- dei CIN1 è associato ad HPV ad alto rischio<sup>9</sup>, e la possibilità di regressione spontanea del CIN1 in questi casi sarebbe lo stesso attorno al 70 % in 4 anni, mentre nei casi con HPV a basso rischio in 4 anni la regressione potrebbe essere molto più alta<sup>10</sup>. Va ricordato che il trattamento anche radicale della

lesione sulla cervice uterina non assicura l'eliminazione dell'infezione da HPV, ed il rapporto tra HPV e mucose genitali è determinato da complessi meccanismi coinvolgenti l'immunità locale e generale. In attesa dello sviluppo dei vaccini contro l'infezione da HPV, per i quali si iniziano ad avere i primi dati clinici<sup>11,12</sup> le possibilità terapeutiche sono indirizzate al trattamento locale delle lesioni cervicali.

## Caratteristiche del trattamento

La conoscenza della storia naturale delle lesioni displastiche cervicali (potenziale evolutivo, regressione spontanea, correlazione all'infezione da HPV) e lo sviluppo e la diffusione della colposcopia hanno permesso di modificare le indicazioni agli interventi terapeutici e l'entità degli stessi.

La diffusione della CIN/SIL in donne sempre più giovani che non hanno ancora completato il loro programma riproduttivo, la nuova sensibilità per l'ottimizzazione del rapporto costo-beneficio –inteso in senso non solo economico ma anche sociale- degli interventi terapeutici hanno portato all'esecuzione –nei casi in cui può essere indicato intervenire- di interventi sempre più conservativi. Questi sono usualmente eseguiti in anestesia locale, in regime ambulatoriale o di day surgery, guidati colposcopicamente al fine di essere il più radicali possibile sulla lesione ma contemporaneamente il più conservativi possibile sui tessuti sani. Nelle donne in età fertile infatti l'obiettivo principale è quello di eradicare le lesioni senza alterare le capacità riproduttive delle pazienti. Gli interventi debbono comportare scarse complicanze precoci e tardive, e solo in casi particolari può essere presa in considerazione l'anestesia generale o l'ospedalizzazione ordinaria, comunque con un numero cumulativo di giornate di degenza molto basso.

I trattamenti debbono prevedere generalmente un rapido ritorno della donna alle usuali attività sociali e lavorative. Le tecniche che si sono sviluppate hanno posto sempre più attenzione anche al mantenimento di una cervice che possa permettere un adeguato follow-up citologico e colposcopico: vanno quindi proscritti tutti gli interventi che possano portare alla risalita della giunzione squamo colonnare in sede non esplorabile o che portino alla stenosi del canale cervicale, quali quelli che prevedano l'applicazione di punti alla Sturmdorff. Il ricorso ad interventi demolitivi è stato limitato a situazioni particolari, legate spesso a patologie benigne concomitanti in perimenopausa o alla non affidabilità del follow-up in menopausa o per stenosi conseguente ai trattamenti eseguiti<sup>13</sup> o in caso di lesioni persistenti in assenza di possibilità tecniche di ripetere l'escissione locale<sup>14</sup>: in questi casi l'isterectomia può rivelare fino dal 16% al 28% di lesioni persistenti<sup>14,15</sup>, anche se il significato clinico di questi residui non è chiaro. In menopausa può essere indicazione all'intervento demolitore la presenza di alterazioni citologiche persistenti o recidivanti dopo trattamento conservativo<sup>16</sup>, quando la paziente non desidera conservare l'utero, e tanto più in presenza di difficoltà al follow-up.

Tra i trattamenti conservativi si distinguono tecniche distruttive, che non permettono il riscontro istologico sul tessuto trattato, e tecniche escissionali che invece lo permettono. Indipendentemente dal tipo di trattamento attuato questo deve essere eseguito sotto guida colposcopica.

Tra le tecniche distruttive ricordiamo la crioterapia, la diatermocoagulazione, la termocoagulazione di Semm, la vaporizzazione laser CO<sub>2</sub>, l'elettrofolgorazione e, recentemente e ancora a livelli sperimentali, la terapia fotodinamica. Tra le tecniche escissionali possono essere distinte tecniche con modulazione delle resezione "step by step" quali la conizzazione laser CO<sub>2</sub> e la conizzazione con ago/spatola a radiofrequenza e le tecniche con geometria della resezione decisa preventivamente quali le resezioni elettrochirurgiche ad ansa -LEEP o LLETZ- o mediante elettrodi a vela o escissione per biopsia a cono di Fisher - e tecniche comunque con resezione meno modulabile sulla lesione quale la conizzazione a lama fredda -eseguita con diverse tecniche-. Le tecniche a resezione modulata step-by-step richiedono una curva di apprendimento molto più prolungata, rispetto alle altre tecniche, da parte degli operatori, maggiore per il laser che per le tecniche ad ago/spatola a radiofrequenza, e generalmente necessitano di un maggior tempo di esecuzione. Nell'ambito delle tecniche step by step la resezione può essere guidata dall'applicazione di coloranti vitali endocervicali che, impregnando le pseudoghiandole endocervicali, ne segnalano l'eventuale resezione, permettendo di correggere la

resezione stessa<sup>17</sup>.

Sia le tecniche distruttive che quelle escissionali devono essere utilizzate sotto guida colposcopica: però spesso la resezione a lama fredda viene guidata non dalla colposcopia ma dall'applicazione di lugol sulla cervice, con il rischio di escindere aree iodonegative non patologiche ma rappresentanti solo metaplasia immatura.

Di secondo piano terapie mediche locali con il 5-fluorouracile o con immunostimolanti (vaccini), mentre per altre non sussistono oggi indicazioni all'uso (interferoni).

## Trattamento escissionale o distruttivo: indicazioni

Le linee guida della SICPCV - edizione 2002, disponibili sul sito web della Società all'indirizzo [www.colposcopiainitalia.it](http://www.colposcopiainitalia.it)<sup>18</sup> - prevedono il trattamento di tutte le lesioni di alto grado (H-SIL o CIN2-CIN3/CIS) per la loro possibilità evolutiva. Il trattamento in questi casi sarà escissionale, al fine di identificare sul pezzo istologico forme invasive o microinvasive misconosciute già presenti (riscontrabili fino all'8-12% nei cono eseguiti per CIN2-3/CIS). Al fine di permettere una corretta stadiazione nell'eventualità del riscontro di un invasivo da parte del patologo è fondamentale inviare un cono adeguato possibilmente in un unico pezzo<sup>18,19,20,21</sup>.

Il trattamento escissionale andrà riservato anche alle lesioni di basso grado, soprattutto se persistenti, quando queste non abbiano margini completamente visibili in colposcopia, al fine di identificare sull'istologico lesioni di grado più elevato altrimenti misconosciute<sup>18,19,20</sup>.

Trattamenti escissionali sono indicati anche in presenza di discordanza tra citologia/colposcopia/istologia e ovviamente sono mandatori in caso di sospetto colposcopico di microinvasione.

In casi selezionati di lesioni di alto grado, in mani esperte, in presenza di lesioni colposcopiche completamente visibili, dopo adeguato campionamento bioptico può essere eseguita anche terapia distruttiva<sup>22</sup>.

La terapia distruttiva può essere indicata nei casi di lesione di basso grado con margini completamente visibili in colposcopia dopo adeguato campionamento bioptico rappresentativo della lesione<sup>18,19,20</sup>.

Il management delle lesioni di basso grado prevede protocolli molto variabili a seconda delle varie realtà cliniche<sup>23</sup>. A limitare i trattamenti in caso di lesioni di basso grado la considerazione della frequentissima possibilità di regressione spontanea soprattutto in donne giovani, indipendentemente dal tipo oncogeno o meno di HPV in causa, oltre al fatto che il trattamento è sulla lesione e non sull'infezione da HPV!! Il trattamento viene eseguito solitamente nei casi persistenti, o quando la paziente ha superato i 35 anni, soprattutto se in presen-

za di lesioni ampie con quadri colposcopici complessi, in cui il campionamento bioptico potrebbe non essere stato adeguato, oppure in presenza di una bassa compliance socio-economica al follow-up<sup>23</sup>. Attualmente sia le linee guida della SICPCV che quelle americane prevedono la possibilità sia di trattare che di non trattare le lesioni di basso grado.

In genere il percorso che porta alla terapia deve prevedere la biopsia: il "see and treat" è gravato da una alta percentuale di sovratrattamenti (16% in caso di pap test positivo per H-SIL<sup>24</sup>) e dovrebbe essere evitato tranne quando la paziente abbia scarsa aderenza ai protocolli diagnostici o in particolari realtà –ad esempio in paesi con scarse risorse– in cui il 10% di sovra o sottotrattamenti viene considerato accettabile<sup>25,26</sup> rispetto ai costi della biopsia.

## La qualità dei trattamenti

L'analisi dei dati sui trattamenti ne valuta l'efficacia (possibilità di eradicare la lesione e di avere poi la minor quantità di persistenze, di recidive e di forme invasive nel follow-up) e la "qualità". Tra queste, le complicanze (emorragie, infezioni, lesioni di organi circostanti, le stenosi del canale cervicale), la possibilità di mantenere la nuova giunzione in posizione accessibile al follow-up citologico e colposcopico, la possibilità nei trattamenti escissionali di ottenere un unico pezzo istologico con margini leggibili dal patologo, il discomfort per la paziente e il costo per la struttura sanitaria, la possibilità di mantenere una ottimale capacità gestazionale.

L'efficacia: persistenza e recidiva

L'efficacia terapeutica delle varie metodiche –valutata mediante la percentuale di persistenza di malattia– può essere molto diversa in letteratura soprattutto per le lesioni di basso grado. Giocano in questo caso sia l'alta possibilità di regressione spontanea o susseguente all'accertamento bioptico, come pure una scarsa concordanza diagnostica tra i vari patologi – un recente studio tra esperti ha riscontrato solo il 52% di concordanza– che si riflette sulla composizione delle casistiche e quindi sui risultati dei trattamenti<sup>27</sup>-, come pure la possibilità di reinfezione anche con ceppi diversi di HPV. Una recente indagine che ha preso in considerazione 28 studi randomizzati non ha rilevato differenze significative di efficacia tra le varie tecniche (28), e l'efficacia sarebbe in ogni caso superiore al 90% in mani esperte. Dati analoghi sono emersi da uno studio patrocinato dalla SICPCV nel 2004, confrontante prevalentemente LEEP e laser CO<sub>2</sub><sup>29</sup>.

Quando utilizzata per il trattamento delle lesioni di alto grado la LEEP ha rilevato il 10.2% di recidive/persisten-

ze<sup>30</sup>, mentre il follow up a 4 anni rivelerebbe una efficacia dell'82% (assenza di CIN di qualsiasi grado)<sup>41</sup>. Recentemente è stato osservato che l'applicazione della termocoagulazione di Semm dopo l'escissione con ansa potrebbe migliorare l'efficacia del trattamento, arrivando fino al 99.4% di negativizzazione a 12 mesi<sup>32</sup>. L'esecuzione in tutti i casi di resezioni "top-hat", che asportano una maggior quantità di tessuto, non ha rilevato un miglioramento dell'efficacia ma ha aumentato le complicanze<sup>33</sup>.

Uno studio recente che considera la LEEP o la conizzazione laser CO<sub>2</sub> nella terapia del CIN2-3 riporta, con follow-up di 19-23 anni, il 9.2% di recidive senza differenze significative tra le due metodiche -6/87 dopo cono laser e 36/371 dopo LEEP-<sup>34</sup>.

La conizzazione a lama fredda viene generalmente eseguita in anestesia generale, ma anche in anestesia locale<sup>35</sup> dopo applicazione di soluzione di lugol. Quando l'intervento viene eseguito su guida colposcopica l'efficacia è simile a quella della conizzazione laser e della LEEP<sup>36</sup>, e uno studio riporta che la presenza di residuo di malattia sarebbe inferiore rispetto ai casi trattati con la LEEP<sup>36</sup>.

Tra le terapie distruttive la crioterapia è utilizzabile per le lesioni di basso grado, sempre dopo biopsia rappresentativa, ma non per le lesioni di alto grado non permettendo di avere un pezzo istologico; è la meno efficace delle tecniche a nostra disposizione<sup>28</sup>, anche se presenta una bassa frequenza di effetti collaterali ed è poco costosa anche rispetto alla LEEP<sup>37</sup>.

La termocoagulazione di Semm raggiungerebbe l'87.5% di efficacia quando utilizzata in casistiche comprendenti tutti i gradi di CIN, con anomalie citologiche al follow-up nel 12.5% dei casi ma con solo il 4.5% di casi in cui è stato necessario il retrattamento<sup>38</sup>. L'elettrofulgorazione utilizzata per le lesioni di basso grado avrebbe un'efficacia dell'87%, ma lo studio, anche se recentissimo, presenta troppi casi persi al follow-up, rendendo possibile una efficacia reale inferiore<sup>39</sup>.

La vaporizzazione laser CO<sub>2</sub>, utilizzabile soprattutto per le lesioni di basso grado escervicali permette la distruzione colposcopicamente guidata anche di lesioni estese coinvolgenti i fornicati. L'efficacia risulta essere simile alla LEEP, con lo svantaggio di non provvedere –come tutte le metodiche distruttive– ad un campione istologico-(28). Nelle lesioni di alto grado, adeguatamente studiate con biopsie rappresentative, che abbiano margini completamente visibili, la vaporizzazione laser, con distruzione fino a 6 mm in profondità, eseguita da colposcopisti esperti ha riportato solo il 2.5% di recidive a 5 anni<sup>22</sup>.

Tra le terapie ancora sperimentali va ricordata la terapia fotodinamica, eseguita con somministrazione di foto-

sensibilizzante (poliematoporfirina e.v., 5-ALA topico), seguita dalla esposizione -dopo un adeguato tempo necessario all'assorbimento nelle cellule displastiche- ad una luce laser a 630–635 nm. I dati di efficacia della metodica, estremamente conservativa e mirata, sono contrastanti: in uno studio è stata ottenuta una remissione completa in 31 casi con lesioni di alto grado<sup>40</sup>, in un altro l'efficacia è stata riportata essere non significativamente diversa da quella della conizzazione a lama fredda nell'eradicare la lesione, anche se con minori effetti collaterali<sup>41</sup>. Deve essere puntualizzato che -trattandosi di una metodica distruttiva- la lesione candidata al trattamento con la terapia fotodinamica non deve presentare aspetti colposcopici suggestivi di microinvasione e questo deve essere assolutamente comprovato attraverso biopsie rappresentative<sup>41</sup>. Uno studio controllato con placebo in doppio cieco non avrebbe però rilevato differenze statisticamente significative di regressione nelle donne trattate rispetto a quelle in cui era stato somministrato il placebo<sup>42</sup>.

L'efficacia dell'uso di immunostimolanti specifici è ancora sotto esame: l'uso di frammenti di proteine E6 ed E7 di HPV 16 e 18 veicolate attraverso plasmidi quale ZYC101a al fine di richiamare una risposta immunitaria si è dimostrato promettente in donne di meno di 25 anni affette da CIN2 e 3, con una significativa risoluzione della lesione rispetto al placebo<sup>43</sup>.

Anche recentemente vengono riportati risultati con l'uso del gamma-INF intracervicale: si tratta di casistiche piccole, che spesso non differenziano tra i vari gradi di CIN, e gli Autori stessi riconoscono che l'efficacia è inferiore a quella delle metodiche chirurgiche<sup>44</sup> e lo propongono per le donne molto giovani per evitare terapie che possano ledere la cervice<sup>45</sup>, situazione dove peraltro le possibilità di regressione spontanea sono più alte. L'uso di interferoni non trova attualmente indicazione nella terapia della CIN in relazione all'efficacia e al rapporto costo-beneficio.

#### Le stenosi del canale cervicale

Determinano l'impossibilità di eseguire un accurato follow-up citologico e colposcopico, possono essere per questo indicazione all'isterectomia in particolari condizioni, possono comportare problemi alla fertilità e alla capacità gestazionale delle pazienti, possono essere fonte di ematometra e di dismenorrea secondaria. La percentuale di stenosi dipende non solo dalla metodica utilizzata (è molto alta in caso di conizzazione a lama fredda con apposizione dei punti alla Sturmdorff) ma anche dalle capacità dell'operatore e dalla geometria della lesione. La frequenza di stenosi sembra correlata all'altezza del cono oltre che - nelle resezioni laser ed elettrochirurgiche- al danno termico. La conizzazione a lama fredda, quando ancora eseguita, dovrebbe essere

attuata con tecniche che non prevedano l'apposizione dei punti alla Sturmdorff. Sono descritte recentemente tecniche mediante le quali la sutura permette un accettabile posizionamento della GSC<sup>35</sup>.

La conizzazione laser e le LEEP presentano una frequenza di stenosi post chirurgica molto più bassa della conizzazione a lama fredda<sup>36</sup>, e a sua volta la LEEP presenterebbe meno stenosi della conizzazione laser CO<sub>2</sub><sup>28</sup>, anche se questa differenza non sarebbe significativa, anche considerando che il laser viene utilizzato più della LEEP quando le lesioni si portano in alto nel canale cervicale, al fine di ottenere coni più alti. Nei casi in cui la LEEP è stata usata routinariamente con tecnica "top-hat" ha rilevato una frequenza di stenosi significativamente superiore rispetto alla tecnica tradizionale<sup>33</sup>.

#### Lo stato dei margini: persistenza e recidive

Il significato del riscontro di malattia nei margini di resezione sul pezzo esciso in funzione della persistenza/recidiva di malattia è ancora controverso in letteratura. Al di là del significato clinico che possono avere, differenze nella percentuale di margini positivi possono essere correlate sia alla tecnica utilizzata che alla particolare geometria e localizzazione della lesione. Con la LEEP può essere più difficile ottenere una escissione in pezzo unico in caso di lesioni estese verso i fornici o verso l'interno del canale cervicale, e in questi casi la frequenza di margini positivi con questa tecnica potrà essere più elevata. Per migliorare le prestazioni della LEEP sono stati ideati elettrodi diversi dalle classiche anse, tra cui l'escissore per biopsia a cono di Fisher, che peraltro hanno dimostrato caratteristiche simili a quelle della LEEP<sup>46</sup>, mentre la tecnica "top-hat" non ha permesso di diminuire la frequenza di margini interessati<sup>33</sup>. Per contro la conizzazione laser CO<sub>2</sub> o con ago/spatola a radiofrequenza possono consentire meglio l'escissione di lesioni ampie o estese nel canale cervicale seguendo la geometria della lesione mediante resezione step-by-step con la possibilità di ottenere più frequentemente della LEEP un unico pezzo -97.5% vs 70.5%-<sup>47</sup> (fondamentale per stadiare correttamente un carcinoma microinvasivo eventualmente già presente) con margini negativi -84.8% vs 75% della LEEP-<sup>47,48</sup>.

Anche recentemente la conizzazione a lama fredda, pur asportando mediamente una maggior quantità di tessuto rispetto alle altre tecniche escissionali, non ha rilevato una maggior frequenza di margini negativi, che si sono attestati attorno all'85.8%<sup>35</sup>, più che con la LEEP ma mano che con il laser.

Nella valutazione dello stato dei margini va considerata anche la "leggibilità" degli stessi da parte del patologo: è fondamentale che gli effetti termici siano ridotti al minimo. In passato gli effetti termici sia della LEEP che del laser sono stati considerati degli svantaggi rispetto

alla conizzazione a lama fredda. Per quanto riguarda il laser i più recenti micromanipoli (con diametro del fascio fino a 0.1 mm) e le nuove modalità di emissione in superpulsato possono minimizzare questo effetto: casistiche recenti riportano una negatività dei margini nel 95.5% dei casi e una frequenza di artefatti termici complessiva del 4.5%, ma solo con l'1.8% di artefatti che hanno determinato interferenza sullo studio dei margini<sup>49</sup>. Per la LEEP la velocità di esecuzione e la scelta di corrente miscelata resta fondamentale per minimizzare gli effetti termici.

Il rischio di persistenza della CIN potrebbe essere aumentato nei casi con margini positivi alla LEEP<sup>50</sup>, con il fallimento del trattamento in oltre il 27% delle donne con margini positivi<sup>51</sup> – ma secondo alcuni le persistenze/recidive potrebbero arrivare al 58% dei casi con margini positivi<sup>52</sup>, anche se in questo recente studio il numero di casi è esiguo-. Questo sarebbe soprattutto vero nei casi con curettage del canale cervicale residuo positivo<sup>53</sup>. Però la negatività di questi parametri si accompagna ugualmente alla possibilità di persistenza fino al 47% dei casi in alcune casistiche<sup>53</sup>, mentre secondo altre il valore predittivo negativo dello stato dei margini sarebbe (in una metanalisi di 11 studi) del 91%<sup>54</sup>. In genere, nei casi in cui avverrebbe la recidiva sarebbe coinvolto il margine endocervicale, con lesione iniziale di alto grado, e le donne avrebbero un'età media superiore a quelle in cui, anche a margini positivi, la recidiva non avviene<sup>51</sup>. Per contro ci sono studi che rivelerebbero un aumento di recidive solo in caso di interessamento del margine endocervicale, indipendentemente dal grado della CIN<sup>55</sup>, o solo se il margine endocervicale sia interessato da lesione di alto grado. La frequenza di recidive con follow-up a lungo termine non è risultata statisticamente significativa tra 80 pazienti con margini di resezione positivi o 379 con margini negativi alla LEEP<sup>34</sup>.

Inoltre, mentre l'esecuzione immediata di un nuovo intervento escissionale rivela una alta percentuale di persistenze – fino al 32% -<sup>56</sup>, il riscontro di persistenza a distanza nei casi sottoposti solo a follow-up è molto più bassa, probabilmente in relazione ai fenomeni riparativi che avvengono nel collo residuo come pure per fenomeni di regressione spontanea dei residui displastici. La percentuale di persistenze potrà essere molto bassa nei casi pur con margini positivi sul cono ma in cui la tecnica preveda oltre all'escissione la distruzione (mediante vaporizzazione o folgorazione) degli sfondati ghiandolari residui e di qualche millimetro di tessuto nel canale cervicale.

Nel management dei casi con margini positivi, se nei pezzi escissi si esclude la presenza di lesioni invasive, viene raccomandato un attento e accurato follow-up e NON è indicato il reintervento di conizzazione nè tan-

to meno è indicata l'isterectomia!<sup>18</sup>. Va anche segnalato come isterectomie eseguite per persistenza di anomalie citologiche dopo una o più terapie escissionali conservative abbiano rivelato la presenza di lesioni di alto grado soprattutto nei casi in cui la precedente escissione era risultata con margini positivi<sup>14</sup>.

**Il riscontro di invasivo nel follow-up**

Un altro indicatore di efficacia nella terapia delle lesioni di alto grado è costituito dalla frequenza di invasivi riscontrati nel follow-up, che dovrebbe non superare lo 0.3 – 0.5 % dei casi adeguatamente trattati. Di fatto l'analisi dei dati di follow-up conferma la necessità dei trattamenti per le lesioni di alto grado<sup>57</sup>, con un riscontro di carcinomi invasivi significativamente superiore nelle donne non trattate.

**Trattamenti cervicali e complicanze**

In un'analisi delle complicanze non vanno dimenticati gli incidenti legati all'uso degli anestetici locali oltre a quelle causate dalla metodica utilizzata.

Trattamenti anche molto diffusi e apparentemente molto semplici possono comunque avere effetti collaterali importanti: con la LEEP la frequenza di complicanze minori (dolori addominali persistenti, emorragie cervicali lievi) può raggiungere il 9.1%<sup>58</sup>, mentre quelle maggiori sarebbero a carico solo dello 0.6% dei casi, ma tra queste sono state segnalate lesioni degli organi circostanti tra cui l'intestino e la vescica<sup>58,59,60</sup>, oltre a lacerazioni delle pareti vaginali laterali che possono richiedere la sutura. Le lesioni agli organi circostanti sono molto più rare con l'utilizzo di metodiche step by step, con progressione più lenta e controllata, quali le procedure di escissione ad ago/spatola e quelle laser.

La conizzazione a lama fredda presenta una maggior quantità di emorragie rispetto alla conizzazione laser<sup>28</sup> - ma ci sono opinioni contrastanti<sup>35</sup> - e sarebbe a sua volta anche più dolorosa per le pazienti. La frequenza di dismenorrea secondaria sarebbe più alta nelle donne trattate con conizzazione a lama fredda.

**Trattamenti cervicali e outcome ostetrico**

I trattamenti sulla cervice uterina debbono cercare di minimizzare gli effetti che potrebbero interferire con la capacità gestazionale delle donne trattate. Ovviamente tanto più il trattamento è conservativo tanto minori dovrebbero essere le conseguenze per le successive gravidanze. Le donne sottoposte a LEEP non presenterebbero una frequenza significativamente diversa di aborto spontaneo, dati contrastanti si ritrovano anche nella letteratura recente riguardo alla frequenza di parto prematuro<sup>61,62</sup> rispetto a quelle senza trattamenti cervicali<sup>62</sup>, così come quelle trattate con laser conizzazione<sup>62</sup>. La frequenza di rottura prematura delle membrane sarebbe

significativamente maggiore nelle donne trattate con LEEP e laser conizzazione ma non in quelle trattate con laser vaporizzazione<sup>62</sup>. Il rischio di pPROM è correlato significativamente all'altezza dei coni eseguiti, con un RR di 3.6 nelle donne con coni alti più di 16 mm rispetto alla donne non trattate<sup>62</sup>.

Peraltro non sono emerse differenze nell'outcome ostetrico tra le pazienti sottoposte a LEEP, a conizzazione a lama fredda e a conizzazione laser<sup>63</sup>.

Particolarmente rispettosa della capacità gestazionale in quanto preserva in modo ottimale il tessuto cervicale sano è risultata essere la terapia fotodinamica riservata per questo in alcuni centri a donne giovani<sup>41</sup>.

#### Accessibilità al follow-up

I trattamenti eseguiti debbono essere in grado di permettere un adeguato follow-up, permettendoci di studiare adeguatamente la nuova zona di trasformazione formata dopo l'intervento stesso, e che dovrà essere accessibile alla citologia e alla colposcopia nella sua interezza, e che dovrà permettere quando sia indicato lo studio del canale cervicale oltre che con la citologia con il curettage ed eventualmente con l'endocervicoscopia.

## Lo studio preliminare SICPCV 2004 sul trattamento della CIN

Allo scopo di verificare nella realtà italiana le modalità effettive di trattamento della CIN e l'efficacia delle tecniche impiegate, nel corso del 2004, con il patrocinio della Società di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale, sono stati raccolti dati da 9 centri italiani di colposcopia distribuiti in varie regioni italiane. I dati di questo studio sono stati riportati nel novembre 2004 a Milano<sup>29</sup>. I dati sono relativi ai casi di CIN (di qualsiasi grado) trattati in qualsiasi modo reclutati tra il 30 settembre 1998 e il 30 settembre 2003 presso i centri partecipanti. Per ogni caso è stata fornita la diagnosi istologica (o citologica in mancanza di biopsia), l'età della paziente, la data del trattamento, il tipo di trattamento, lo stato dei margini in caso di trattamento escissionale, il follow-up a 6 e a 12 mesi eseguiti con citologia, colposcopia e, quando indicato, con biopsia di eventuali lesioni colposcopicamente evidenziate.

Tutti i dati sono stati centralizzati e computerizzati utilizzando il programma SICPCV Qualiy.

Complessivamente sono stati reclutati 3404 casi, tra cui 1531 CIN1, 1728 CIN2-3, 62 casi di microinvasivo allo stadio FIGO IA1 e 8 a quello IA2. I dati preliminari qui presentati riguardano il trattamento –considerando casi di CIN di tutti i gradi e di AIS- di 1293 casi considerati in questo studio. Indipendentemente dalla tecnica utiliz-

zata, la guarigione (e cioè l'eradicazione della lesione precedentemente riscontrata verificata a 12 mesi dal trattamento) è stata di 1227/1293 casi, cioè del 94.8%. L'efficacia è stata, per le varie tecniche utilizzate, del 97.9% per la DTC (142/145), dell'87.2% per la vaporizzazione laser (102/117), del 95.1% (784/824) per la LEEP, del 96.1% (199/207) per la conizzazione laser. I dati relativi al trattamento delle lesioni squamose di alto grado riguardano 921 casi. L'efficacia complessivamente è stata del 95.6% (884/921). In 738 casi (80.1%) la tecnica utilizzata è stata la LEEP, in 168 casi (18.3%) è stata utilizzata la laser conizzazione, e lo spazio per le metodiche distruttive è stato solo dell'1.6% cumulativo per la DTC e la laser vaporizzazione. La LEEP ha dimostrato un'efficacia del 97.1%, la conizzazione laser del 94.6%. Non è stata riscontrata differenza significativa tra le due metodiche (?-square 0.862,  $p > 0.05$ , N.S.).

In futuro il completamento dello studio potrà dare risultati riflettenti una parte maggiore della realtà italiana.

## Bibliografia

- Mithcell M.F., Tortero Luna G., Wright T., Sarkar A., Richards Kortum R., Hong W.K.: Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:17-25
- McIndoe W.A., McLean M.R., Jones R.W., Mullins P.R.: The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64:451-8
- Ostor A.G.: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92
- Melnikov J., Nuovo J., Willan A.R., Chan B.K., Howell L.P.: Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35
- Crum C.P., Beach K.J., Hedley M.L., Yuan L., Lee K.R., Wright T.C., Urban R.G.: Dynamics of human papillomavirus infection between biopsy and excision of cervical intraepithelial neoplasia: results from the ZYC101a protocol. *J Inf Dis* 2004;189:1348-1354
- Holowaty P., Miller A.B., Rohan T., To T.: natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8
- Falls R.K.: Spontaneous resolution rate of grade I cervical intraepithelial neoplasia in a private practice population. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:278-81
- Iatrakis G., Kourounis G., Georgopoulos N., Karachotzitis J.: Treatment delay and pathology results in women with low-grade squamous intraepithelial lesions. A preliminary study. *Eur J Gynaec Oncol* 2004;3:376-378
- Feoli-Fonseca J.C., Oligny L.L., Bruchu P., Simard P., Yotov W.V.: Human papillomavirus (HPV) study of 691 pathological specimens from Quebec by PCR-direct sequencing approach. *J Med Virol* 2001;63:284-92
- Nobbenhuis M.A., Helmerhorst T.J., van den Brule A.J., Rozendaal L., Vaarhorst F.J., Bezemer P.D., Verheijen R.H., Meijer C.J.: Cytological regression and clearance of high risk human papillomavirus in women with an abnormal smear. *Lancet* 2001;358:1782-3
- De Palo G.: Cervical precancer and cancer, past present and future. *Eur J Gynaec Oncol* 2004;3:269-278
- Corona-Gutierrez C.M., Tinoco A., Navarro T., Contreras M.L., Cortes R.R., Calzado P., Reyes L., Posternak R., Morosoli G., Verde M.L., Rosales R.: Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN1, CIN2 and CIN3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus. *Hum Gene Ther* 2004;15(5):421-31
- Penna C., Fambrini M., Fallani M.G., Pierelli A., Scarselli G., Marchionni M.: Laser CO<sub>2</sub> conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):771-5
- Das N., Naik R., Jackson S., De Barros Lopes A., Monaghan J.M., Godfrey K.A., Hatem M.H.: Recurrent smear abnormalities where repeat loop treatment is not possible: is hysterectomy the answer? *Gynecol Oncol* 2005;97(3):751-4
- Newman C., Finan M.A.: Hysterectomy in women with cervical stenosis. Surgical indications and pathology. *J Reprod Med* 2003;48:672-6
- Manivasagam R., Flynn P.M., Bolger B.S.: Hysterectomy for abnormal cervical cytology following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(1):72-3
- Sopracordevole F., Campagnutta E., Parin A., Scarabelli C.: Conizzazione laser guidata mediante colorazione endocervicale con blu di metilene. *Min Gin* 1994;46:69-73
- Gestione della paziente con Pap Test anormale. Linee Guida della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV) 2002. *La Colposcopia in Italia* 2002; 1:2-28
- Wright V C. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: Identification and current management approaches. *Salud Publica Mex* 2003;45:5417-29
- Wright T.C., Cox J.T., Massad L.S., Carlson J., Twigg L.B., Wilkinson E.J.: 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervicale intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:295-304
- Sopracordevole F., Boselli F., Jasonni V.M., Barbero M., Gallia L., Cristoforoni P., Papadia A., Ciavattini A., Agarossi A., Montanari G., Ghiringhella G., Frega A., Moscarini M., Garozzo G., Meli M.T., Giorda G., De Piero G.: Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina. Stato dell'arte e dati preliminari dello studio sul management in Italia patrocinato dal Direttivo 2000-2003 della SICPCV. In: Borselli F.: Linee guida e controllo di qualità in colposcopia. Atti del XVIII° Congresso Nazionale della SICPCV – Mediacom Ed Modena 2003, p 54-64
- Fallani M.G., Penna C., Fambrini M., Marchionni M.: Laser CO<sub>2</sub> vaporization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series. *Gynecol Oncol* 2003;91:130-3
- Scheungraber C., Kleekamp N., Schneider A.: Management of low grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2004;90:975-78
- Numnum T.M., Kirby T.O., Leath C.A., Huh W.K., Alvarez R.D., Straughn J.M.: A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis* 2005;9(1):2-6.
- Ng K.Y., Chang C.K., Chen J., wang P.H., Teng S.W.: Is direct large loop electric excision for the transformation zone reasonable in the investigation of high grade squamous intraepithelial lesions in the cervical smears? *Eur J Gynaec Oncol* 2004;25(1):61-65
- Berdichevsky L., Karmin R., Chuang L.: Treatment of high grade squamous intraepithelial lesions: a 2- versus 3- step approach. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1424-6
- Klaes R., Benner A., Friedrich T., Ridder R., Herrington S., Jenkins D., Kurman R.J., Schmidt D., Stoler M., van Knebel Doeberitz M.: p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1389-99
- Martin-Hirsch P.L., Paraskevaidis E., Kitchener H.: Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane Library* 2004; 1.
- Sopracordevole F.: Trattamento della CIN: analisi dei dati. In G Modana, C.A.Liverani, F.Boselli: Patologia cervicale e vulvare – stato dell'arte. Atti del Convegno Nazionale, Milano 12-13 Novembre 2004, Mediacom Ed., Casinalbo (Mo) 2004, p 85-91
- Sarian L.O., Derchain S.F., Andrade L.A., Tambascia J., Morais S.S., Syrjanen K.J.: HPV DNA Test and pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electro-surgical excision procedure of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004;94:181-6
- Nagai N., Mukai K., Oshita T., Shiroyama Y., Ohama K.: Human papillomavirus DNA status after loop excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III – A prospective study. *Int J Mol Med* 2004;13:589-93
- Allam M., Peterson A., Thomson A., Ray B., Rajagopalan C., Sarkar G.: Large loop excision and cold

- coagulation for management of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88(1):38-43
33. Mossa M.A., Carter P.G., Abdu S., Young M.P., Thomas V.A., Barton D.P.: A comparative study of large loop excision of the transformation zone. *BJOG* 2005;112(4):490-4
34. Orbo A., Arnesen T., Arnes M., Straume B.: Resection margins in conization as prognostic markers for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long term follow-up material. *Gynecol Oncol* 2004;93:479-83
35. 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
36. Giacalone P.L., Laffargue F., Aligier N., Roger P., Combecal J., Daures J.P.: Randomized study comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision. *Gynecol Oncol* 1999;75:356-60
37. Kleinberg M.J., Straughn M., Stringer J.S.A., Partridge E.E.: A cost-effectiveness analysis of management strategies for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1186-1188.
38. Zawislak A., Preece J.H., McClelland H.R., Storey R.G., Caughley L.: Efficacy of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) treatment by cold coagulation. *Ulster Med J* 2003;72(1):10-5
39. Roy M.C., Mayrand M.H., Franco E., Arseneau J., Ferenczy A.: Electrofulguration for low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix (CIN1). *J Low Genit Tract Dis* 2004;8(1):10-5
40. Tan L., Pepra E., Haloob R.K.: The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:25-7
41. Bodner K., Bodner-Adler B., Wierrani F., Kubin A., Szolts-Szolts J., Spangler B., Grunberger W.: Cold-knife conization versus photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN II) with associated human papillomavirus infection: a comparison of preliminary results. *Anticancer Res* 2003;23:1785-8
42. Barnett A.A., Haller J.C., Cairdnduff F., Lane G., Brown S.B., Roberts D.J.: A randomised, double blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;103:829-32
43. Garcia F., Petry K.U., Muderspach L., Gold M.A., Crum C.P., Magill M., Silverman M., Uran R.G., Hedley M.L., Beach K.J.: ZYC101a for treatment of high grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:317-26
44. Silkorski M., Zrubek H.: Long-term follow-up of patients treated with recombinant human interferon gamma for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82(2):179-85
45. Silkorski M., Zrubek H.: Recombinant human interferon gamma in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with human papillomavirus (HPV) infection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(2):147-50
46. Boardman L.A., Steinhoff M.M., Shackelton H., Weitzen S., Crowthers L.: A randomized trial of the Fisher cone biopsy excisor and loop electro-surgical excision procedures. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):450-1
47. Panoskaltis T., Ind T.E., Perryman K., Dina R., Abrahams Y., Soutton W.P.: Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *BJOG* 2004;111:748-53
48. Basu P.S., D'Arcy T., McIndoe Angus, Soutter W.P.: Is needle diathermy excision of the transformation zone a better treatment for cervical intraepithelial neoplasia than large loop excision? *Lancet* 1999;353:1852-3
49. dos Santos L., Odunsi K., Lele S.: Clinicopathologic outcomes of laser conization for high grade cervical dysplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;3:305-7
50. Houfflin Debarge V., Collinet P., Vinatier D., Ego A., Dewiolde A., Boman F., Leroy J.L.: Value of human papillomavirus testing after conization by loop electro-surgical excision for high grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003;90:587-92
51. Paraskevaidis E., Kalantaridou S.N., Paschopoulos M., Zikopoulos K., Diakomanolis E., Dalkalitsis N., Makrydimas G., Pappa L., Malamou-Mitsi V., Agnantis N.J.: Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;6:541-543
52. Maluf P.J., Adad S.J., Murta E.F.: Outcome after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III: relation with surgical margins, extension to the crypts and mitoses. *Tumori* 2004;90(5):473-7
53. Fogle R.H., Spann C.O., Easley K.A., Basil J.B.: Predictors of cervical dysplasia after the loop electro-surgical excision procedure in an inner-city population. *J Reprod Med* 2004;49:481-6
54. Zielinski G.D., Bais A.G., Helmerhorst T.J., Verheijen R.H., de Schipper F.A., Snijsde P.J., Voorhorts F.J., van Kemenade F.J., Rozendaal L., Meijer C.J.: HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543-53
55. Jhonson N., Khalil M., Hirschowitz L., Ralli F., Porter R.: Predicting residual disease after excision of cervical dysplasia. *BJOG* 2003;110:952-55
56. Lin H., Chang H.Y., Huang C.C., Changchien C.C.: Prediction of disease persistence after conization for microinvasive cervical carcinoma and intraepithelial neoplasia grade 3. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:311-16
57. Soutter W.P., de Barros Lopes A., Fletcher A., Monaghan J.M., Duncan I.D., Paraskevaidis E., Kitchener H.C.: Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349(9057):978-80
58. Dunn T.S., Killoran K., Wolf D.: Complications of outpatient LLETZ procedures. *J Reprod Med* 2004;49:76-8
59. Dunn T.S., Woods J., Burch J.: Bowel injury occurring during an outpatient LLETZ procedures. A case report. *J Reprod Med* 2003;48:49-51
60. Bornstein J., Harroch J., Morad E.: Traction suture of the cervix: a novel procedure with loop electro-surgical excision. *Obstet Gynecol* 2003;102:1063-1065
61. Crane J.M.G.: Pregnancy outcome after loop electro-surgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1058-1062
62. Sadler L., Saftlas A., Wang W., Exeter M., Whittaker J., McCowan L.: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004;91:2100-6
63. Mathevet P., Chemali E., Roy M., Dargent D.: Long term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:214-18