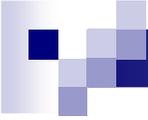




Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina

Dott.ssa G. Corrao



CASO CLINICO

- S.M. 36 anni; PARA 0000; No Fumo; No E/P. ndp in anamnesi.
Precedenti Pap-test negativi
- 09/12/09 → esegue Pap-test (nell'ambito del progetto Screening): presenza di alterazioni cellulari di tipo reattivo/riparativo.
consigliata colposcopia ed eventuale biopsia rappresentativa della GSC
- 17/02/10: colposcopia (c/o U.O.S. colposcopia e patologia cervicovaginale Ospedale di Treviso Responsabile Dr.A.Pagan): presenza di 2 aree aceto-reattive di epitelio sottile a puntato e mosaico regolare (ATZ G1) ad ore 6 ed 1 che non penetrano nel canale cervicale. GSC completamente visibile e buon trofismo.
Si esegue biopsia mirata.
- 21/02/2010: E.I → mucosa cervicale con displasia lieve (CIN1) e alterazioni citopatiche da HPV (D.ssa L. Laurino)
Consigliato controllo citologico e colposcopico a sei mesi

- 
- 03/09/2010: Pap-test → presenza di alterazioni citologiche di incerto significato in cellule squamose. Non è possibile escludere lesione ad alto grado (ASC-H). Si consiglia colposcopia e biopsia rappresentativa della giunzione squamo-colonnare.
 - 13/10/2010: colposcopia → presenza ad ore 7 di area acetobianca di epitelio sottile a puntato regolare che non penetra nel canale cervicale. Altra area con le medesime caratteristiche ad ore 11 (ATZ G1). GSC ben visibile buon trofismo. Si esegue biopsia mirata.
 - 19/10/2010: E.I. → mucosa cervicale con displasia moderata (CIN 2) con interessamento degli sfondati ghiandolari e associate alterazioni citopatiche compatibili con infezione ad HPV
 - 18/11/2010: LEEP → sotto guida colposcopica ansa a radiofrequenza asportando un unico frammento di circa 4 cm di ampiezza e 1,5 di profondità.

- 
- 30/11/2010: cono di cm 5 x 2.

Sezioni seriate di cono a più livelli con focolaio di **carcinoma squamoso infiltrante** che si estende per 2mm orizzontalmente e infiltra per mm 3.

Ad esso si associa focolaio di **adenocarcinoma in situ** che misura 2mm nella sua estensione orizzontale e 3 mm in quella verticale.

Displasia severa (CIN 3) interessante gli sfondati ghiandolari

Margini eso ed endocervicali indenni. pT1a1

Verrà richiamata a ripetere il Pap-test tra 3 mesi nell'ambito della campagna screening (d.ssa L. Laurino)

- 
- 3/12/2010: counseling → follow-up vs isterectomia. Si decide per stretto follow-up (Pap-test, colposcopia e curettage del canale cervicale tra 3 mesi)



Si invia comunque c/o SOC di Oncologia Ginecologica C.R.O-Aviano (Responsabile Dr. F. Sopracordevole)

Esaminato l'esame istologico manca una esplicita indicazione all'eventuale infiltrazione o meno degli spazi linfovaskolari. Un elemento di maggiore sicurezza sarebbe l'essere sicuri che questa è assente.

Si concorda con l'esecuzione di un follow-up trimestrale con pap test, colposcopia, curettage del canale cervicale residuo.. Aspetterei almeno il controllo a 6 mesi per eseguire HPV test (anche se il significato prognostico in caso di invasione non è ancora sicuro). Eviterei la gravidanza almeno fino al controllo del 6 mese dall'intervento.

Non eseguirei alcuna tecnica di imaging, a meno che non sia presente ISLV.

In caso di ISLV potrebbe essere indicata, dopo discussione con la paziente, l'eventuale linfadenectomia laparoscopica pelvica, trattandosi di una malattia al confine tra lo stadio IA1 e IA2. In linea generale NON eseguirei tale intervento

Ovviamente in caso di impossibilità ad eseguire un follow-up affidabile dovrà essere presa in considerazione l'isterectomia semplice, dopo eventuali tentativi di ricanalizzazione

- 
- 23/02/2011: follow-up a 3 mesi → si esegue Pap-test, colposcopia (esiti normali di LEEP con GSC ben visibile, buon trofismo) e curettage del canale cervicale.
 - 02/03/2011: Pap-test → presenti rari aggregati ghiandolari sospetti atipici (AGC) Curettage c.c. → minuti frammenti di mucosa endocervicale con minimissimo frammento suggestivo per displasia ghiandolare NAS
 - 11/03/2011: si informa la paziente della necessità di eseguire reconizzazione



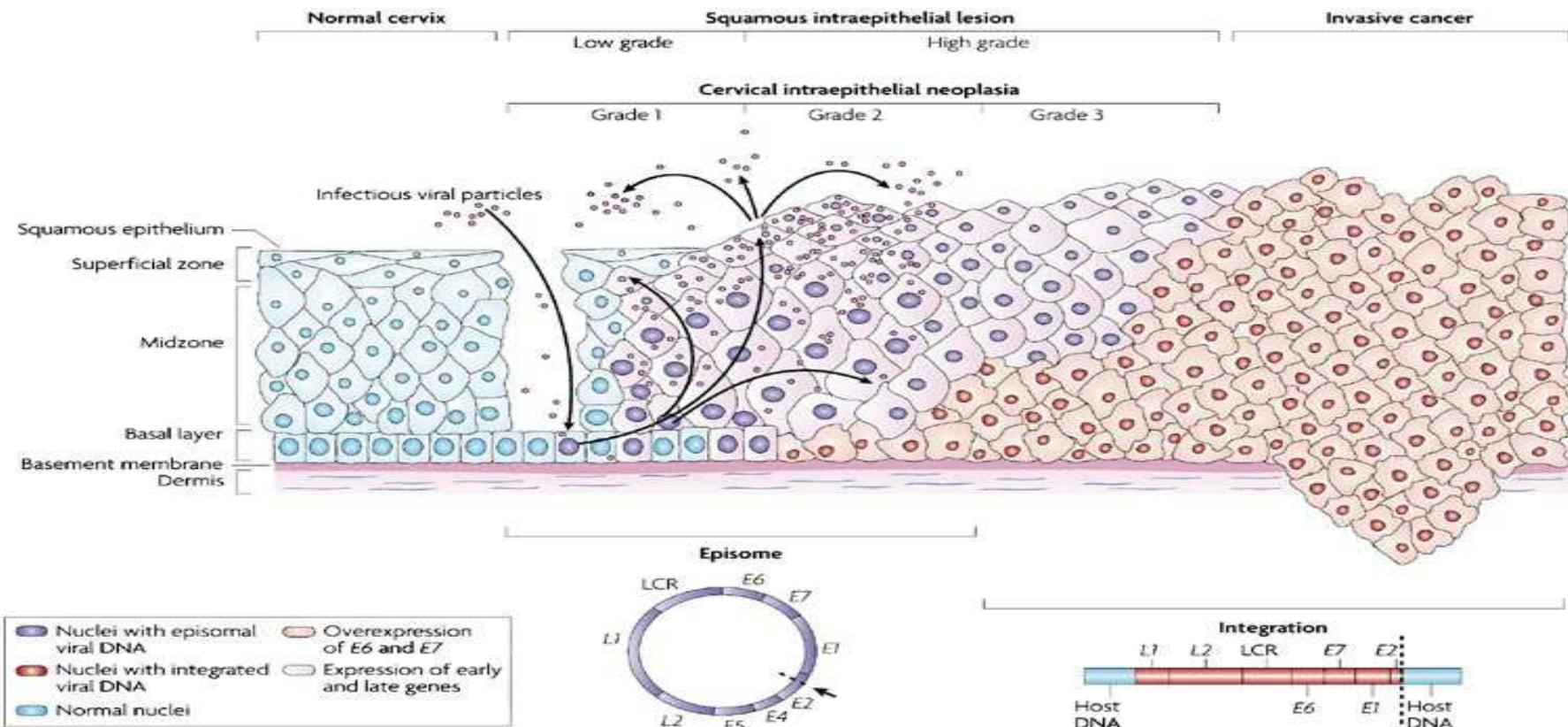
- 14/04/2011 ReLEEP

- 23/04/2011 EI: cono di 3,8 x 1 cm.

Sezioni seriate di cono sezionate a più livelli con displasia moderata (CIN2) interessante gli sfondati ghiandolari. Margini eso e endocervicali indenni.

- Follow up a tre mesi

Con l'iniziale invasione 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 di anche di donne relativamente giovani.



Rappresenta ormai fino al 20% di tutti i tumori cervicali invasivi

- Screening citologico
- Verifica colposcopica
- Biopsia mirata
- Verifica istopatologica
- Escissione con ansa diatermica
- Conizzazione





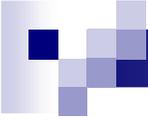
Carcinoma microinvasivo della cervice uterina è materia di controversie in termini di definizione, fattori prognostici, selezione del trattamento:



MINIMIZZARE IL RISCHIO DI RECIDIVA



Dalla classificazione del 1974 della SGO che definì microcarcinoma una neoplasia con **invasione stromale fino a 3 mm** dalla base dell'epitelio in assenza di **invasione degli spazi linfovaskolari**, si è passati a considerare il “volume del tumore”.

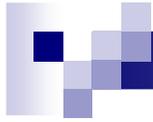


Nel 1985 nella ridefinizione dei criteri per lo stadio IA la FIGO recepì il concetto di volume tumore:

“lesione con infiltrazione fino a 5 mm e con estensione superficiale massima di 7 mm per un volume tumore fino a 360 mm³”

- Stadio IA1 → iniziale invasione stromale (a prognosi più favorevole)
- Stadio IA2 → tutti gli altri casi fino ai limiti dello stadio IA

- 
- Non quantificava lo stadio IA1
 - Includeva nello stadio IA2 pazienti che si sono dimostrate avere tumori con prognosi diversa
 - Portava allo stadio IB lesioni superficialmente estese anche se poco profonde
 - Non poteva facilmente essere utilizzata per indirizzare la terapia



L'attuale stadiazione FIGO per il cervicocarcinoma è quella approvata al convegno di Montreal nel 1994 (pubblicata nel 1995) e non contempla il termine di microcarcinoma

Stadio	Descrizione
0	Carcinoma in situ, carcinoma intraepiteliale
I	Carcinoma strettamente confinato alla cervice uterina
IA	Carcinoma invasivo identificato solo microscopicamente
IA1	Invasione stromale ≤ 3 mm in profondità e ≤ 7 mm in estensione orizzontale
IA2	Invasione dello stroma > 3 mm e 5 mm in profondità e ≤ 7 mm in estensione orizzontale
IB	Lesioni cliniche confinate alla cervice o lesioni precliniche di dimensioni maggiori di quelle in stadio IA2
IB1	Lesioni cliniche ≤ 4 cm
IB2	Lesioni cliniche > 4 cm
II	Carcinoma che si estende oltre la cervice, ma non alla parete pelvica; carcinoma che interessa la vagina, ma non il suo 1/3 inferiore
IIA	Interessamento della parte superiore della vagina senza ovvio interessamento dei parametri
IIB	Ovvio interessamento dei parametri
III	Carcinoma che si estende alla parete pelvica, senza soluzione di continuo tra il tumore e la parete, all'esplorazione rettale; tumore che interessa il 1/3 inferiore della vagina; include tutti i casi con idronefrosi o con un rene non funzionante
IIIA	Estensione alla parete pelvica
IIIB	Estensione alla parete pelvica e idronefrosi, rene non funzionante, o entrambi
IV	Carcinoma che si estende oltre la pelvi o che clinicamente interessa la mucosa della vescica o del retto (l'edema bolloso non indica lo stadio IV)
IVA	Diffusione a organi pelvici adiacenti
IVB	Diffusione a organi distanti

L'interessamento dello spazio linfovaskolare non modifica la stadiazione.

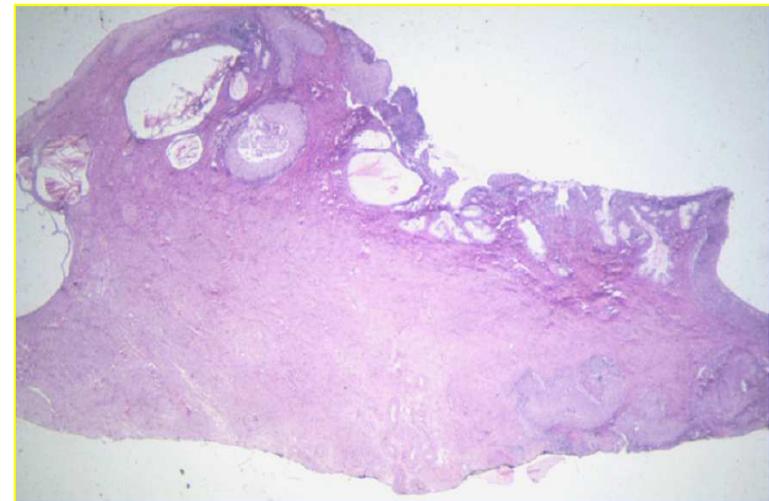
La diagnosi di carcinoma allo stadio IA è pertanto squisitamente istopatologica.

È quindi necessario poter disporre di un ampio campione di tessuto rimosso (cono), che dovrebbe includere tutta la lesione.



Criteri istopatologici

- Reazione desmoplastica nello stroma adiacente;
- Offuscamento dell'interfaccia epitelio-stromale;
- Perdita di polarità nei nuclei al confine epitelio-stromale con assenza del pattern a palizzata caratteristico del CIN;
- Smerlatura dei margini dell'interfaccia epitelio-stromale;
- L'apparente ripiegamento o duplicazione dell'epitelio neoplastico;
- Comparsa di pseudoghiandole (meno comune).



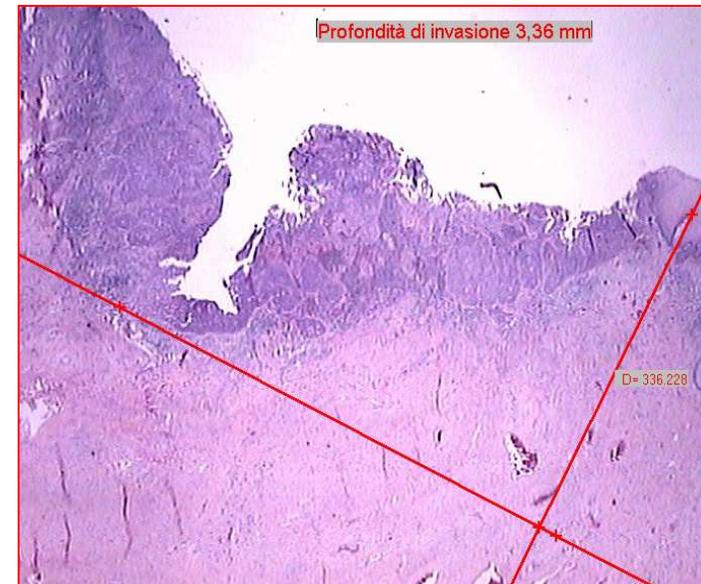
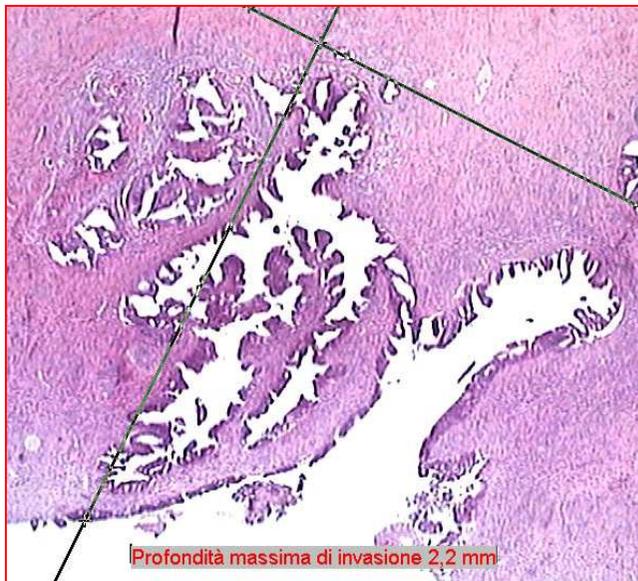


Fattori Prognostici

- Profondità d'infiltrazione stromale
- Invasione degli spazi linfovaskolari

Profondità d'infiltrazione stromale:

La valutazione della profondità d'invasione dovrebbe essere effettuata a partire dall'interfaccia epitelio-stromale più superficiale del processo intraepiteliale adiacente





Profondità d'infiltrazione stromale:

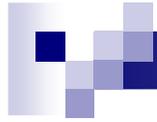
- Elemento prognostico più importante
- Il progressivo incremento di tale indice comporta parallelamente un incremento degli spazi vascolari invasi, delle metastasi linfonodali, delle recidive e della mortalità.



Profondità d'infiltrazione stromale:

La frequenza di interessamento linfonodale (principale parametro prognostico di recidiva e sopravvivenza) è correlata alla profondità d'invasione *(Fu Y.S., 1989)*:

- *0- 0,4% per invasione fino a 1 mm*
- *1% (recidive 0,5%) per invasione da 1-3 mm*
- *7% (recidive 2%) per infiltrazioni da 3-5mm*



Fattori Prognostici

- Profondità d'infiltrazione stromale
- **Invasione degli spazi linfovaskolari**



Invasione degli spazi linfovaskolari:

Consiste per definizione nella presenza di cellule tumorali all'interno di spazi delimitati da cellule endoteliali (*Delgado*).



Invasione degli spazi linfovaskolari:

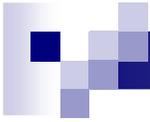
- Elemento più dibattuto sulla reale potenzialità di fattore prognostico, sul rischio di metastasi e di recidiva;
- La reale frequenza varia nei vari reports di letteratura
- Incidenza: 6% - 71% per lo Stadio IA1.



Invasione degli spazi linfovaskolari:

Nello stadio IA1:

- È di difficile valutazione
- Range di positività tra il 2.2 e il 9.7%
- Non chiaro il ruolo nella prognosi della neoplasia
- Nei casi con infiltrazione fino ad 1 mm sarebbe particolarmente rara, potrebbe essere espressione di particolare aggressività del tumore



- 0 - 0,8% frequenza di metastasi linfonodali in assenza di ISLV*
- Non sarebbe di per se un rischio aggiuntivo di metastasi linfonodale**

*Sopracordevole F., Boselli F. Atti XVIII C. Naz. SICPCV 2003

** Gentili C., Calcinai A., Cristofani R., Min Gin 2000; 52:83-92



Invasione degli spazi linfovaskolari:

Nello stadio IA2:

- Frequenza tra il 7,4 e il 50%
 - Potrebbe non essere predittiva di interessamento linfonodale
-
- Ci sono autori che non riferiscono interessamento linfonodale né in presenza né in assenza di ISLV
 - Review di Benedet e Anderson → 7,5% linfonodi positivi in presenza di ISLV

Kodama J Mizutani Eur J Obstet Gynecol reprod Biol 2002; 101:192-5
Elliot P., Coppleson M, Int J Gynecol Cancer 2000; 10: 42-52
Sopracordevole F., Boselli F. Atti XVIII C. Naz. SICPCV 2003



Epidemiologia

- Frequenza carcinoma cervicale stadio IA (qualsiasi istotipo) è del 6,8%;
- Per le neoplasie squamose l'incidenza di tale stadio è del 7,3%;
- Età media alla diagnosi è di 44,5 anni per lo stadio IA1 e di 49,9 anni per lo stadio IA2



Epidemiologia

- Nel totale delle pazienti con neoplasie allo stadio IA1 la frequenza di casi di età inferiore ai 40 anni è del 39,7%: tale dato pone il problema della conservazione della fertilità
- Nell'esperienza del M.SKCC la proporzione di pazienti candidate potenziali ad un trattamento conservativo del cervicocarcinoma in stadio iniziale è risultato del 48%

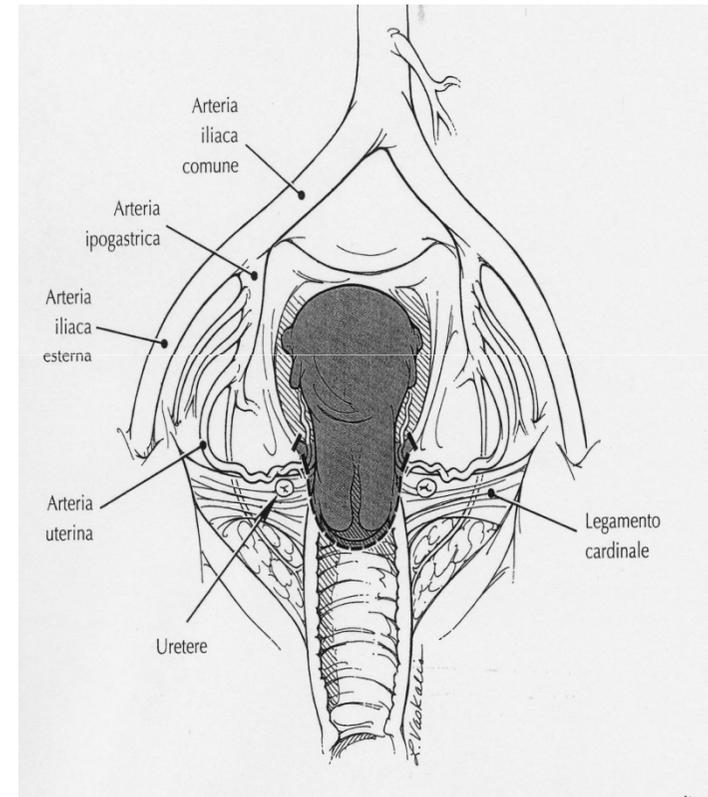
Terapia

Linee guida FIGO STADIO IA1:

“il trattamento raccomandato è l'isterectomia totale semplice extrafasciale addominale o vaginale.

Se vi è associazione con lesione VAIN, è appropriata una conseguente escissione di colletto vaginale.

Se è necessario perseguire un obiettivo di mantenimento della fertilità, può essere appropriata l'osservazione dopo conizzazione. In tali casi il follow up deve essere condotto con colpocitologia a 4 e 10 mesi e annualmente se referti sempre negativi (livello evidenza B)”





FATTORI CONDIZIONANTI LA SCELTA TERAPEUTICA STADIO IA1

- Età/parità;
- Istotipo;
- Margini liberi;
- Entità margine libero;
- Infiltrazione spazi linfo-vascolari;
- Pattern di infiltrazioni
- Grado di differenziazione istologica



FATTORI CONDIZIONANTI LA SCELTA TERAPEUTICA STADIO IA1

- Et /parit ; La positivit  del margine sia apicale che laterale comporta la probabilit  anche dell'80% di malattia residua alla successiva isterectomia
- Istotipo;
- **Margini liberi;**
- Entit  margine libero;
- Infiltrazione spazi linfo-vascolari;
- Pattern di infiltrazioni
- Grado di differenziazione istologica



FATTORI CONDIZIONANTI LA SCELTA TERAPEUTICA STADIO IA1

- **Età/parità;**
 - **Istotipo;**
 - **Margini liberi;**
 - **Entità margine libero;**
 - **Infiltrazione spazi linfo-vascolari;**
 - **Pattern di infiltrazioni**
 - **Grado di differenziazione istologica**
- Raspagliesi riferendo l'esperienza su 134 casi di microcarcinoma Stadio IA1 trattato con conizzazione riporta dopo follow up medio di 121 mesi, l'assenza di recidiva nei casi con margine apicale libero per oltre 10 mm e margine laterale libero per oltre 8 mm. **Il margine di tessuto sano a livello apicale è risultato l'elemento più significativo nel determinare il rischio di recidiva**



FATTORI CONDIZIONANTI LA SCELTA TERAPEUTICA STADIO IA1

- Età/parità;
- Istotipo;
- Margini liberi;
- Entità margine libero;
- **Infiltrazione spazi linfo-vascolari;**
- Pattern di infiltrazioni
- Grado di differenziazione istologica

Elemento ancora controverso



FATTORI CONDIZIONANTI LA SCELTA TERAPEUTICA STADIO IA1

- **Età/parità;** È stato segnalato da alcuni autori come elemento prognostico significativo predittivo di metastasi linfonodali e recidive.
- **Istotipo;** Studi più recenti non hanno evidenziato che un pattern di crescita confluyente sia accompagnato da un più alto rischio di recidiva.
- **Margini liberi;**
- **Entità margine libero;**
- **Infiltrazione spazi linfo-vascolari;**
- **Pattern di infiltrazioni**
- **Grado di differenziazione istologica**



È opinione oramai condivisa la possibilità di trattamento mediante adeguata conizzazione cervicale nei casi di pazienti affette da **cervicorcinoma squamoso** allo stadio 1A1 desiderose di preservare la propria fertilità:

- bassa percentuale di metastasi linfonodali 0,3-0,4%;
- rischio di recidiva <0,5%;
- guarigione intorno al 100% in caso di margini negativi adeguati

Dati del tutto sovrapponibili a quelli di donne trattate con isterectomia



CRITERI TRATTAMENTO CONSERVATIVO STADIO IA1

- *Età giovane e desiderio di mantenere la fertilità;*
- *Disponibilità ad un adeguato follow-up colposcopico e citologico;*
- *Asportazione del canale cervicale fino all'OUI, lunghezza del cono di circa 2,5 cm;*
- *Effettuazione di curettage endocervicale;*
- *Adeguata processazione e valutazione istopatologica del cono;*
- *Profondità d'invasione stromale < 3 mm*
- *Assenza d'invasione degli spazi linfo-vascolari;*
- *Margini del cono liberi da malattia*



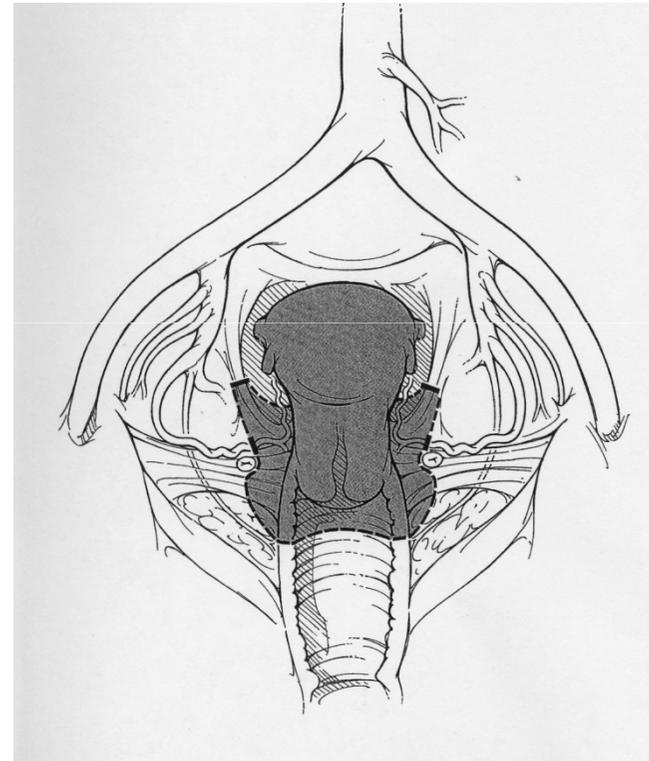
Gli stadi IA1 che non soddisfano questi criteri richiedono una isterectomia totale extrafasciale associata a linfadenectomia pelvica solo in presenza di positività degli spazi linfo-vascolari.

L'isterectomia radicale anche in presenza di ISLV rappresenta un over-treatment (interessamento parametrico mai dimostrato!), così come la trachelectomia radicale secondo Dargent

Terapia

Linee guida FIGO STADIO IA2:

*“il trattamento raccomandato è l’isterectomia addominale radicale con asportazione soltanto del parametrio mediale e linfadenectomia pelvica sistematica bilaterale. Il trattamento chirurgico è associato ad un trattamento radiante pelvico se l’istologia evidenzia positività linfonodale, dei parametri o dei margini di resezione”
(livello evidenza B)*





Tuttavia in casi selezionati di giovani donne con desiderio di prole può essere preso in considerazione un trattamento conservativo rappresentato dalla trachelectomia radicale sec Dargent per via vaginale associata a linfadenectomia pelvica laparoscopica da riservare a centri di riferimento



Il primo tempo chirurgico è rappresentato dalla linfadenectomia pelvica laparoscopica con esame istologico estemporaneo.

In caso di negatività linfonodale si può procedere alla trachelectomia radicale, mentre in presenza di metastasi linfonodali va eseguita l'isterectomia radicale.



Le pazienti devono essere informate della natura ancora sperimentale di questo approccio che si associa ad un rischio di recidiva invasiva e di morte allo Stadio IA2 rispettivamente del 5% e del 2,5% e ad una incidenza non trascurabile di aborto del II trimestre e di parto pretermine



Adenocarcinoma microinvasivo

Il trattamento conservativo è possibile ma tale opzione terapeutica richiede una condivisione collegiale della gestione del caso con l'anatomo-patologo ed è competenza esclusiva del Ginecologo Oncologo



Adenocarcinoma microinvasivo

- La comune stadiazione del microcarcimoma nella variante Ca Squamoso si adatta poco alla variante ghiandolare;
- Dal punto di vista anatomo-patologico, l'entità dell'infiltrazione in questo istotipo è più difficilmente valutabile in termini di mm;
- Nell'adenocarcinma della cervice uterina esistono varianti istologiche che sottendono una storia naturale a comportamento clinico diverso;
- Nelle forme ghiandolari è più frequente la multifocalità;
- Non è certo quale sia la lesione minima ghiandolare per la quale si possa ritenere trascurabile la probabilità di metastasi linfonodali.



Adenocarcinoma microinvasivo

In presenza di lesioni allo **stadio FIGO IA1** in donne giovani desiderose di prole, che accettino consapevolmente il follow-up la **conizzazione** con margini liberi può essere considerata **trattamento definitivo**.

Per questa variante istologica la paziente va informata della possibilità, seppur rara, di malattia multifocale residua post conizzazione (skip lesion) e di recidiva (10%)



Adenocarcinoma microinvasivo

Anche nello **stadio FIGO IA2**, in pazienti giovani la terapia conservativa potrebbe essere sufficiente, integrata quando indicato da linfoadenectomia laparoscopica, sempre se con margini liberi, purché adeguatamente informate sulla possibilità di recidive e se disposte ad accurato e stretto follow-up



Adenocarcinoma microinvasivo

In tutti gli altri casi (donne in menopausa, perimenopausa, senza desiderio di prole) è indicata l'isterectomia anche allo stadio IA1.

La linfadenectomia è indicata nei casi con ISLV o nei casi allo stadio IA2



Prognosi

- 96 - 100% di sopravvivenza a 5 anni
- Stadio IA1
 - 0,6 – 0,8% recidive
 - 0,2% mortalità
- Stadio IA2
 - 4% recidiva
 - 2% mortalità



- 30/11/2010: cono di cm 5 x 2.

Sezioni seriate di cono a più livelli con focolaio di **carcinoma squamoso infiltrante** che si estende per 2mm orizzontalmente e infiltra per mm 3.

Ad esso si associa focolaio di **adenocarcinoma in situ** che misura 2mm nella sua estensione orizzontale e 3 mm in quella verticale.

Displasia severa (CIN 3) interessante gli sfondati ghiandolari

Margini eso ed endocervicali indenni. pT1a1

Verrà richiamata a ripetere il Pap-test tra 3 mesi nell'ambito della campagna screening (d.ssa L. Laurino)



Adenocarcinoma in situ

- 5% delle donne conizzate per lesione squamosa di alto grado presenterebbe una lesione di alto grado ghiandolare-AIS occulta sincrona
- Fino al 30% degli AIS sarebbe accompagnato da lesioni squamose
- Fino al 50% degli AIS può essere un reperto inaspettato in biopsie o in pezzi istologici di conizzazioni eseguite per il riscontro di lesioni squamose di alto grado o invasive

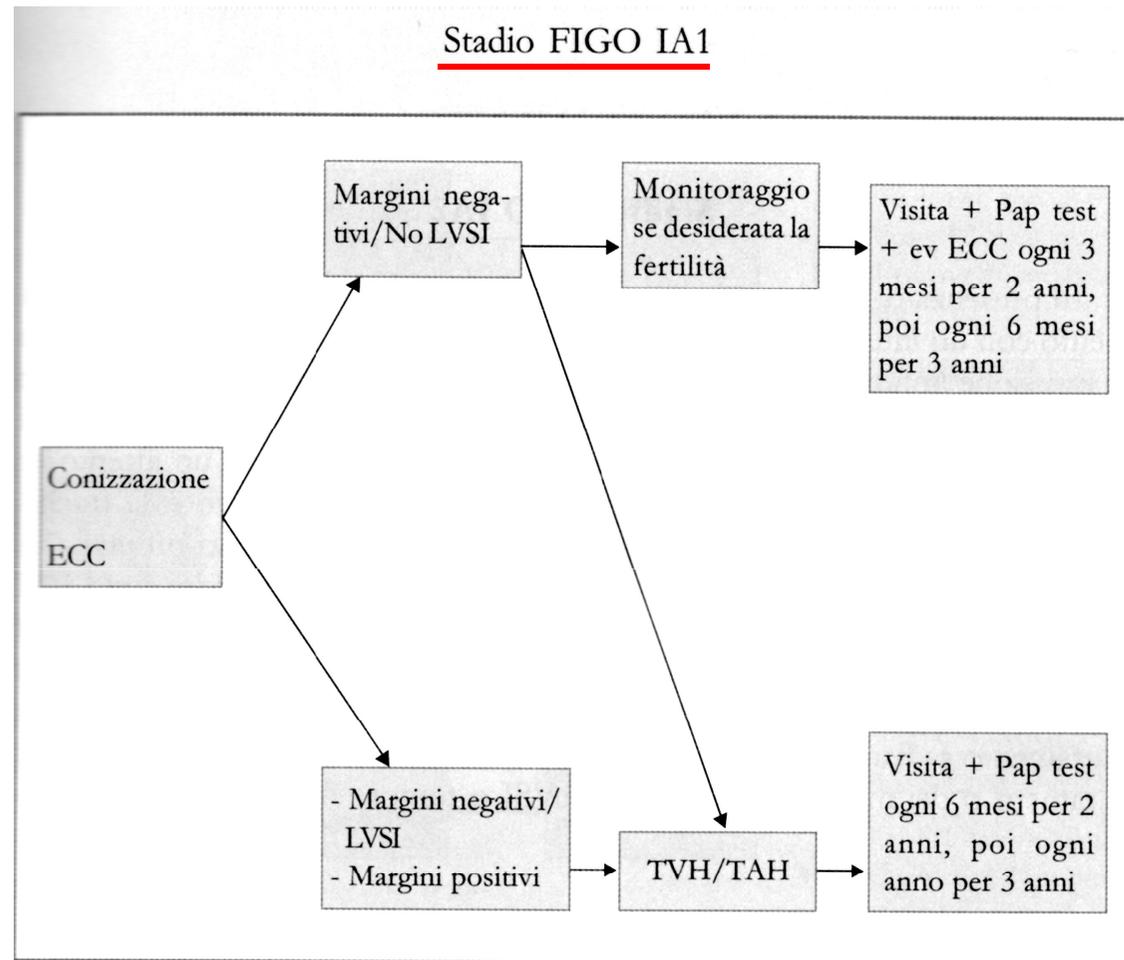
Sopracordevole F. Monduzzi ed 2002 315-316

Brison P., Stulberg R. Gynecol Oncol 2004;93:465-8

Andersen E.S. Nielsen K., Gynecol Oncol 2002; 86:365-9

- 
- La resezione deve tendere ad essere completa: un'altezza di 25 mm dovrebbe escindere la maggior parte degli AIS in margini indenni
 - In pazienti sottoposte a terapia conservativa:
 - 10% recidiva se margini indenni
 - 30% recidiva se margini positivi

Follow-up

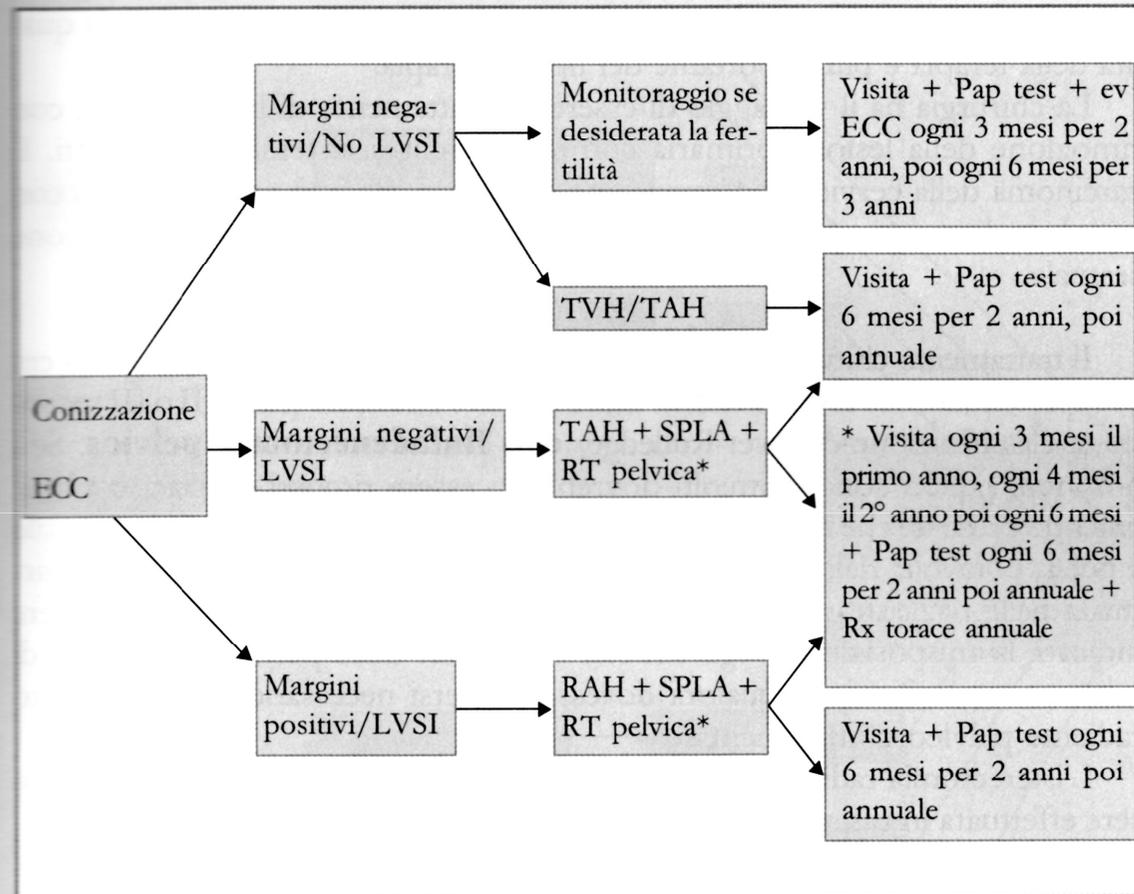


Legenda:

ECC curettage endocervicale; LVSI: invasione spazi linfovaskolari; TVH: isterectomia totale vaginale; TAH: isterectomia addominale extrafasciale semplice; SPLA: linfadenectomia pelvica sistemica bilaterale; RAH: isterectomia radicale addominale.

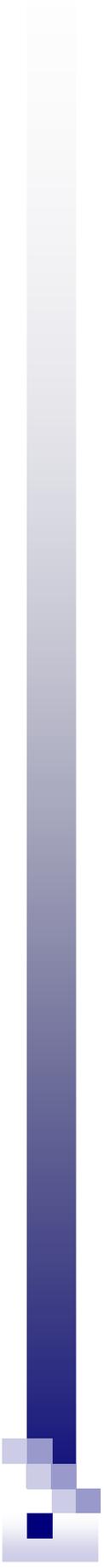
Follow-up

Stadio FIGO IA2



Legenda:

*Se fattori di rischio (positività per linfonodi, margini di resezione o parametri; LVSI, tumore > 4 cm); ECC: curettage endocervicale; LVSI: invasione spazi linfo-vascolari; TVH: isterectomia totale vaginale; TAH: isterectomia addominale extrafasciale semplice; SPLA linfadenectomia pelvica sistemica bilaterale; RAH: isterectomia radicale addominale.



GRAZIE