

Convegno Nazionale GISCI 2007

*Tavola Rotonda: Trattamenti
escissionali a confronto*

G.Garozzo

Catania 3-4 Maggio 2007

- Il trattamento escissionale è sempre il gold standard nella terapia della CIN?
- L'avvento dell'ansa ha reso obsolete le altre tecniche escissionali?
- L'asportazione della malattia in "unico pezzo" offre maggiori garanzie di radicalità?
- Lo stato dei margini influisce sul comportamento clinico successivo?

TERAPIA DELLA CIN

Approfondita conoscenza della storia naturale della CIN

Maggior numero di gravidanze fra 30-40 anni

Acquisizione di tecniche di trattamento definitivo sempre meno invasive e demolitive

Trattamento ideale: tipo conservativo
Abbandono delle tecniche ablativo

Criteri di scelta del trattamento

Tipo istologico e grading,
topografia della lesione eso o endocervicale,
discordanza cito-colposcopica)

Anatomia della cervice

Età della paziente
Desiderio di prole



Esperienza dell'operatore

TERAPIA DELLA CIN



L'esame istologico rappresenta un momento importantissimo del percorso terapeutico della CIN.

Herrero R. et al. Eur J Ob Gyn Repr Biol-1998

Esame Istologico

Deve fornire precise informazioni sulle caratteristiche istologiche della lesione:

- ✓ Tipo istologico della lesione (CIN, Ca. squamocellulare, etc.)
- ✓ Grado di displasia
- ✓ Estensione ai margini del cono (margini superficiali e/o profondi)
- ✓ Coinvolgimento degli sfondati ghiandolari
- ✓ Estensione multifocale
- ✓ Tecniche di immunohistochimica

TERAPIA DELLA CIN



Obiettivi del trattamento conservativo

Età di maggiore incidenza della CIN : 30-40 anni



Il trattamento ideale della CIN è quindi quello che consente sia l'eliminazione della malattia sia :

la preservazione della fertilità
la preservazione della sessualità

TERAPIA DELLA CIN

Metodi distruttivi

- Crioterapia
- Termodistruzione con elettrodo bipolare o radiofrequenza
- Laser vaporizzazione CO₂

TERAPIA DELLA CIN

I **metodi distruttivi** vanno eseguiti solo in quelle lesioni *esocervicali* associate alla presenza di infezione virale (HPV).

Qualunque metodica distruttiva va eseguita sotto guida colposcopica tenendo conto della possibilità di interessamento delle cripte ghiandolari.

Al fine di ottenere risultati migliori è opportuno distruggere la mucosa esocervicale fino ad una profondità di 5-6 mm.

TERAPIA DELLA CIN

Metodi escissionali

- Chirurgia a radiofrequenza (LLETZ)
- Laser CO2
- Lama fredda

LLETZ

(Large-Loop-Excision-Trasforming Zone)

- La radiofrequenza consente: l'impiego in chirurgia di un flusso di onde radio ad alta frequenza (fra 400 KHz e 4,0 MHz).
- Possono essere impiegate sia **anse** diatermiche (che permettono di asportare tessuto), sia elettrodi con forme particolari quali **aghi** (che permettono di tagliare), **palline** di diverso diametro (che consentono di vaporizzare aree più o meno estese) e **lame** (con le quali si può tagliare e coagulare).
- **Vantaggi:**
 - Facile esecuzione della terapia
 - Bassa morbilità
 - Preservazione della fertilità
 - Basso costo
 - Preservazione della sessualità
 - Ottimizzazione delle procedure diagnostiche di controllo
 - Day-surgery



TERAPIA DELLA CIN

Conizzazione con Laser CO₂

- La conizzazione eseguita con **laser CO₂** viene effettuata in regime di day-surgery con anestesia locale.
- Vengono impiegate potenze di 35-40 W
- Possono essere effettuate resezioni cervicali di forma variabile in base alla topografia della lesione e alla morfologia della cervice.
- Un notevole perfezionamento della metodica viene ottenuto con l'impiego del blu di metilene in soluzione acquosa, come tracciante chirurgico per la visualizzazione delle cripte ghiandolari.

TERAPIA DELLA CIN

Conizzazione a lama fredda

Indicazioni

- Lesioni endocervicali : CIN III - CIS
- CIN II+ recidiva dopo il trattamento
- Carcinoma microinvasivo alla biopsia

Vantaggi

- Migliore valutazione anatomo-patologica dei margini sia superficiale che profondo

Lesioni >CIN2 endocervicali e AIS , non colposcopicamente visibili, andrebbero trattate con conizzazione chirurgica, al fine di ottenere coni di maggiore profondità

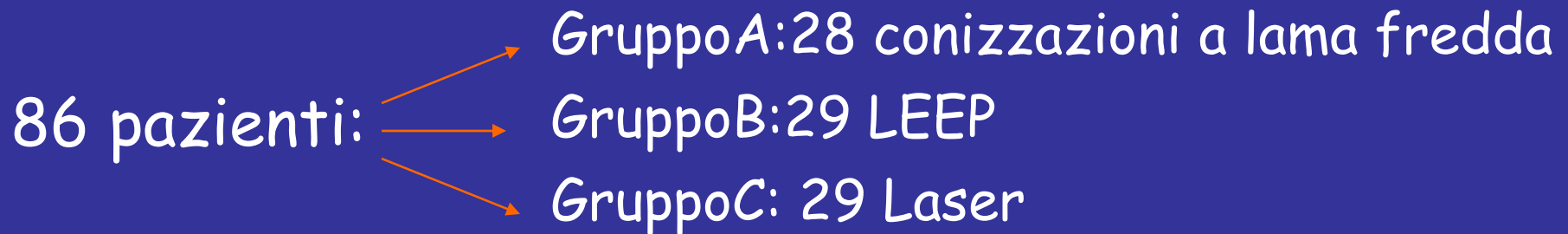
P.L.Giacalone et al. "Randomized Study comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision" *Gyn Onc* 75,356-360 (1999)

Non esistono differenze significative, in termini di guarigione della CIN, a parità di grado, fra i gruppi di pazienti trattate con ansa a radiofrequenza, conizzazione laser e conizzazione chirurgica.

Martin-Hirsh, et al. "Surgery for cervical intraepithelial neoplasia"- Cochrane review Issue1,2005.

P. Mathevet, et al. "Long term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser and LEEP"

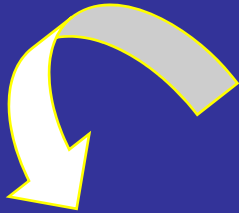
Eur J Ob & Gyn and repr Biol 106(2003):214-218

86 pazienti: 
Gruppo A: 28 conizzazioni a lama fredda
Gruppo B: 29 LEEP
Gruppo C: 29 Laser

- Nei tre gruppi non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di recidiva
- L'unica complicanza osservata è stata la stenosi dell'OUI (4 nel gruppo A; 1 nel gruppo B; 0 nel gruppo C)

"Fattori di rischio di recidiva della CIN dopo trattamento con LLETZ"

Studio clinico



Unità operativa di screening USL 3
Direttore: Proff.ssa Scalisi

Clinica ostetrica e ginecologica
"Italo Panella" OVE
Direttore: Prof. Garozzo

Unità operativa di ginecologia e ostetricia
Osp. Cannizzaro
Direttore: Prof. Scollo



Materiali e metodi

- 94 donne (tra 28 e 64 anni) provenienti dallo screening eseguito presso la ASL 3 di Catania, fra il 2000 e il 2006 risultate positive a:
 - screening citologico (ASC-H / H-SIL)
 - Biopsia sotto guida colposcopica \geq CIN 2
- HPV-DNA positivo (per HPV H.R.) nel 97% eseguito con la tecnica Hybrid capture II
- Le pazienti sono state suddivise in due gruppi:
 - A : positive al follow-up
 - B : negative al follow-up

Risultati

Fattori di rischio	Gruppo A Recidiva (36)	Gruppo B NO Recidiva (58)	P
Età media (anni)	45	42	ns
Grading istologico	CIN III-CIS 78%	CIN III-CIS 38%	0.056
Dimensioni del cono (mm)	10x15	11x15	ns
Positività istologica dei margini	56%	21%	0.03
HPV-DNA test positivo	75%	10%	0.0005

Quali sono le cause del **fallimento terapeutico** della LLETZ (large loop excision transforming zone)?

Studi prospettici compiuti negli ultimi anni da vari Autori stanno mettendo in evidenza **pareri ed esperienze diverse.**

- Zaitoum A.M. et al., J Clin Pathol, 2000
- Costa S. et al., Gyn Onc, 2002
- E. Paraskevaidis, P.M. Hirsh, et al., Cancer treatment reviews 2004
- A. Orbo et al., Gyn Onc, 2004

Zaitoum A.M. et al., J Clin Pathol 2000;53:191-196

"Completeness of excision and follow-up cytology in patients treated with loop excision biopsy"

"Nelle pazienti trattate con *large loop excision* il rischio di lesioni residue e ricorrenti, è più elevato quando:

- ✓ La **lesione iniziale** è di tipo CIN3
- ✓ L'**escissione è incompleta** (coinvolgimento dei margini eso ed endocervicale e del margine profondo)"

E.Paraskevaidis, M.Arbyn, P.M. Hirsch, et al; "The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature". Cancer treatment reviews 2004 ;30:205-211

- **Margini positivi:** 6,9%-84,8% di recidive
- **Margini negativi:** 0,3%-23% di recidive

L'80-90% dei fallimenti terapeutici si verificano entro i primi 2 anni di follow-up

Conclusioni:

L'interessamento dei margini di resezione del cono dopo trattamento LLETZ non può essere considerato significativo nel predire il rischio di recidiva.

Margini negativi



Persistenza / Recidiva

- HPV: lesioni satelliti
- estensione della CIN
- coinvolgimento delle ghiandole endocervicali
- età

Conclusioni:

In diversi trial clinici condotti negli ultimi anni l'HPV-DNA test, positivo dopo trattamento, è correlato in maniera significativa al rischio di fallimento terapeutico ($p < 0,0001$)

A.Orbo et al.; "Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of uterine cervix in northern Norway: a retrospective long term follow-up material. *Gyn Onc* 2004; 93:479-483

Recidiva: 9,2%

- Coinvolgimento dei margini
- Età
- Grado di displasia
- Tecnica utilizzata per il trattamento

NO relazione
statisticamente
significativa con il
rischio di
ricorrenza della
CIN



Le recidive potrebbero essere dovute alla presenza di lesioni multifocali compatibile con la **persistenza dell'HPV.**

S. Jain, et al; "Negative predictive value of Human papillomavirus test following conization of the cervix uteri".
Gyn Oncol 2001; 82: 177-180.

Attenta revisione dei protocolli di **follow-up**



Introduzione dell'HPV test nel follow-up:



paziente a basso rischio (marginari negativi, HPV test negativo dopo LLETZ)

paziente ad alto rischio (marginari positivi, HPV positivo dopo LLETZ, etc.)