

## Patologia preneoplastica e maligna del collo uterino

L'utero è costituito da un corpo, un collo ed un istmo (parte intermedia).

A livello dell'esocervice il rivestimento epiteliale è di tipo **pavimentoso stratificato non cheratinizzato**. Tale epitelio, partendo (in genere) dall'orifizio uterino esterno (OE), riveste l'esocervice (portio) e si riflette in corrispondenza dei fornici vaginali per poi andare a tappezzare tutta la superficie interna della vagina.

L'epitelio di rivestimento dell'endocollo (canale cervicale) è, invece, di tipo **cilindrico** (batiprismatico) **monostratificato** e si estende dall'orifizio uterino interno (OI) a quello esterno (OE).

Il punto in cui l'epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato entra in contatto con quello cilindrico prende il nome di **Giunzione Squamo-Colonnare**. A questo livello i due epiteli risultano in *competizione* per guadagnare superficie con quello pavimentoso che tende a portarsi dall'esterno verso l'interno e quello cilindrico che tende a portarsi dall'interno verso l'esterno. Tale competizione implica che *l'attività mitotica delle cellule (pavimentose e colonnari) costituenti la giunzione sia più elevata* (1° motivo della maggiore suscettibilità della giunzione nei confronti della patologia neoplastica). La giunzione squamo-colonnare è solitamente localizzate in corrispondenza dell'orifizio uterino esterno (OE) pur essendo suscettibile di spostamento a seconda della situazione ormonale, estrogenica della donna:

Nel periodo fertile, quando vengono prodotti estrogeni, la giunzione squamo-colonnare si porta più all'esterno, sull'esocervice con l'epitelio cilindrico che finisce per trovarsi esposto all'ambiente vaginale in cui l'acidità è più alta ed in cui è *maggiore il contatto con germi vari e con sostanze oncogene o potenzialmente oncogene* per la mancanza della barriera fornita dal muco cervicale (2° motivo della maggiore suscettibilità della giunzione nei confronti della patologia neoplastica).

Durante la menopausa, quando finisce la produzione estrogenica, la giunzione si sposta all'interno del canale cervicale, nell'endocervice.

Pertanto, mente nel periodo fertile, riusciamo con uno speculum a vedere la giunzione squamo-colonnare, in menopausa non possiamo farlo, a meno che non l'orifizio uterino esterno non sia beante o lacerato (ad esempio per un parto) consentendo di guardare all'interno del canale cervicale.

La patologia tumorale della cervice uterina è preceduta da lesioni pre-cancerose definite, in passato, **displasie**. Con il termine di displasia si fa riferimento all'alterazione del normale processo di moltiplicazione cellulare che risulta esaltato.

La displasia viene distinta in:

- **Lieve**

Interessa solo poche cellule sparse del 1/3 inferiore dell'epitelio

- **Moderata**

Interessa i 2/3 inferiori (stato intermedio e basale) dell'epitelio

- **Grave**

Interessa tutto lo spessore dell'epitelio senza tuttavia superare i confini della membrana basale. (Quando la membrana basale viene superata si parla di *carcinoma invasivo* e non più di displasia).

È indistinguibile dal carcinoma in situ.

Successivamente il termine di displasia è stato sostituito con quello di **CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia)**.

Displasia Lieve → CIN 1

Displasia Moderata → CIN2

Displasia Grave → CIN3

Attualmente vengono adottate le dizioni introdotte dalla **classificazione di Bethesda** (nuova classificazione del pap-test):

**S.I.L. di basso grado:** Lesione Intraepiteliale Squamosa che comprende la **koilocitosi** (alterazione cellulare che consiste nella comparsa di un alone chiaro perinucleare, espressione di infezione da HPV) ed il CIN 1 = displasia lieve.

**S.I.L. di alto grado:** Lesione Intraepiteliale Squamosa che comprende il CIN 2 = displasia media ed il CIN 3 = displasia grave

Tali lesioni sono suscettibili, in una certa misura, di regressione spontanea che è ovviamente maggiore per le displasie lievi. La progressione è prevista nell'1% dei casi di displasia lieve, nel 5% dei casi di displasia moderata e nel 12% dei casi di displasia severa (carcinoma in situ).

## **Carcinoma Invasivo della cervice uterina**

Tra i carcinomi della cervice uterina rientrano il **carcinoma squamoso** o **cervicocarcinoma propriamente detto**, che origina dall'epitelio pavimentoso dell'esocervice (portio) e l'**adenocarcinoma** che origina dall'epitelio cilindrico dell'endocervice (canale cervicale).

### **Epidemiologia**

Il tumore del collo dell'utero colpisce le donne dai 20 anni in su (max incidenza tra 30 e 50 anni). È, pertanto, un tumore dell'età giovanile (non come quello dell'endometrio e dell'ovaio).

Rappresenta la 4° neoplasia per frequenza nel sesso femminile. In passato la sua frequenza era maggiore, superiore a quella del carcinoma endometriale, ma negli ultimi tempi si è ridotta grazie alla possibilità di diagnosi pre-clinica e precoce mediante i programmi di screening. Ciò ha consentito anche l'abbattimento della mortalità ad essa correlata.

Poiché il tumore si presenta fra i 30 ed i 50 anni e poiché le forme preneoplastiche richiedono un certo periodo di tempo per evolvere, queste ultime avranno, pertanto, avrà max incidenza tra 25 e 35 anni.

Le donne bianche sono meno colpite rispetto alle nere.

Origina a livello della giunzione squamo-colonnare, che si può trovare in sede esocervicale o nel canale endocervicale, e si sviluppa da un'area di neoplasia intraepiteliale, CIN o di displasia che dir si voglia. (CIN e displasia sono termini istologici,

relativi ad una biopsia e come tali non possono essere usati in relazione al pap test che è un esame citologico; per il pap-test si parla di discariosi, alterazione del rapporto nucleo/citoplasma, ecc...)

Il processo di trasformazione da CIN a carcinoma invasivo è in genere lento (molti anni circa 10-20) per cui è possibile porre diagnosi precoce mediante PAP-Test a cui ogni donna attiva sessualmente dovrebbe sottoporsi.

E' molto importante scoprire le lesioni preneoplastiche piuttosto che il tumore.

#### *Fattori di rischio*

- precoce attività sessuale
- elevato numero dei partner (soprattutto se supera i 6, tumore frequente nelle prostitute)
- promiscuità sessuale
- condizioni socio-economiche basse (scarsa igiene) *al contrario di quello dell'endometrio, tra l'altro più frequente tra le suore*
- parità (predilige le pluripare)
- infezione da HPV (è un virus che pare sia acclarato responsabile del 70% dei tumori al collo dell'utero)
- vaginiti recidivanti (infezioni)
- leucoplachia
- razza nera
- lacerazioni da parto

Quindi sono fattori di rischio tutte quelle situazioni che *espongono la giunzione ad un ambiente che non è il suo e che stimolano la proliferazione cellulare.*

## **Infezione da HPV**

Più comune infezione a trasmissione sessuale. Infatti, il rischio di contrarre almeno una volta nella vita questo virus, è dell'80%. Se ne conoscono circa un centinaio di tipi; il 16 e il 18 (il 31 ed il 33) sono quelli più oncogeni mentre il 6 e l'11 sono responsabili, nel 90% dei casi, di condilomatosi genitale e risultano meno associati al tumore.

#### *Ipotesi etiopatogenetiche*

L'HPV, tramite le proteine prodotte (soprattutto E6 ed E7), capaci di inibire geni oncosoppressori (come il p53), determina un blocco dell'apoptosi nelle cellule infette il cui ciclo cellulare conosce alterazione. Se l'infezione da HPV ( ed in particolare da HPV 16 e 18) non viene eradicata da parte del sistema immunitario (la cui azione eradicante è nella maggior parte dei casi efficace) le lesioni koilistiche evolvono in CIN. La trasformazione del CIN in un Ca invasivo richiede l'intervento di altri fattori quali fumo, steroidi, alterazioni della risposta immunitaria etc...

Per quanto riguarda il tempo di progressione:

- displasia lieve → CIS (carcinoma in situ) in circa 5 anni
- displasia media → CIS in circa 3 anni
- displasia grave → CIS in circa 1 anno

Mano mano che aumenta il grado di alterazione si ha una evoluzione più veloce verso il carcinoma in situ.

Il carcinoma in situ poi, impiega altri due o tre anni per giungere alla forma invasiva vera e propria.

### *Distinzione Clinico-Prognostica*

**Carcinoma in situ:** tumore che interessa tutti gli strati epiteliali ma le alterazioni non hanno superato la membrana basale.

**Carcinoma invasivo:** le cellule neoplastiche hanno superato la membrana basale. C'è difficoltà di distinzione tra displasia grave e carcinoma in situ (tanto è vero che si parla di CIN 3 per indicare la displasia grave e il carcinoma in situ o di HSIL per indicare addirittura anche la displasia media proprio perché spesso non è possibile fare una distinzione netta), probabilmente nella displasia grave le alterazioni cellulari sono meno evidenti rispetto al ca. in situ in cui c'è un'uniformità delle alterazioni cellulari che interessano tutto lo strato epiteliale.

Il Ca in situ ed il Ca invasivo differiscono essenzialmente per il diverso comportamento nei confronti della membrana basale. Chiaramente i Ca/i che restano confinati nell'epitelio, senza superare la membrana basale (Ca in situ), hanno una prognosi migliore rispetto a quelli che la superano (Ca invasivi).

### *Aspetti macroscopici del Ca invasivo*

- vegetante esofitico
- endofitico o nodulare (prevalentemente assunto dalle forme endocervicali)
- ulcerativo eso-endofitico (con lo speculum si osserva il collo dell'utero aumentato di volume che si presenta caratteristicamente sanguinante)

### *Istologia*

- carcinoma a cellule squamose (90% dei casi). Origina dall'epitelio pavimentoso dell'esocervice
- adenocarcinoma (5-10% dei casi). Origina dall'epitelio batiprismatico dell'endocervice.

### *Modalità di diffusione*

- Diffusione locale, prevalente nelle fasi iniziali, **per contiguità** o **per continuità** prima ai forni vaginali, quindi alla vagina e poi ai parametri, alla vescica o al retto a seconda che la diffusione si realizzi anteriormente o posteriormente.
- Fa seguito la **diffusione linfatica** ai linfonodi regionali (iliaci esterni, iliaci interni, iliaci comuni, otturatori, ipogastrici)
- Infine viene impiegata la **via ematica** che porta le cellule neoplastiche ai polmoni, alle pleure ed al fegato.

### *Sintomatologia*

Ci interessano molto di più i sintomi iniziali utili per fare una diagnosi che sia quanto più precoce possibile rispetto a quelli tardivi non vorremmo mai vederli.

#### Fase iniziale

Asintomatica oppure clinicamente manifesta con:

- **Leucorrea** (infezioni ricorrenti, bruciori)
- **Perdite ematiche.** Si parla di "*leucorrea a lavatura di carne*", proprio per la presenza di sangue. Le perdite ematiche sono intermestruali e, soprattutto, post-coitali (prima spia di tumore del collo dell'utero). Al contrario, una franca leucorrea a lavatura di

carne, espressione di sfaldamento del tessuto neoplastico non la si vede più al giorno d'oggi o comunque la si vede in fase tardiva.

- **Dolore** (in realtà tardivo tranne nei casi rari in cui sono interessate fibre nervose)

#### Fase avanzata

- Pollachiuria
- Ematuria
- Stipsi alternata a diarrea
- Rettorragia
- Tenesmo
- Questi sono tutti sintomi relativi all'interessamento degli organi contigui.

#### *Diagnosi*

- Visita ginecologica
- PAP-test o biopsia sotto guida colposcopica
- RX torace, TC, RM, cistoscopia, retto-colonscopia che servono per la stadiazione.

## **PAP-TEST**

Rappresenta la prima indagine. E' un esame *citologico*. Si prelevano cellule attraverso grattamento dell'esocervice lungo tutta la sua circonferenza.

Sul vetrino si fa uno striscio di queste cellule, che vengono fissate e poi colorate secondo il metodo di Papanicolau con ematossilina-eosina. Il pap-test va effettuato da quando si cominciano i rapporti ogni 12-24 mesi.

In particolare il primo va ripetuto a distanza di 6 mesi o 1 anno anche se negativo; se è confermata la negatività, a questo punto si potrebbe anche fare ogni 3 anni.

Ovviamente tutte le perdite che sopraggiungono in questo periodo vanno opportunamente indagate con una visita ginecologica.

E' una tecnica priva di dolore.

Esiste anche una tecnica *in fase liquida* che prevede la raccolta non solo delle cellule esocervicali ma anche di quelle endocervicali. Entrambe vengono messe in un liquido. Permette di effettuare lo screening mediante un programma computerizzato grazie al quale il citologo analizzerà solo i campioni sospetti e tralascierà tutto ciò che è completamente negativo, con risparmio di tempo.

E' importante che il Pap-test venga fatto con un prelievo corretto sia eso- che endocervicale affinché abbia valore come test di screening, in quanto se fossero prelevate solo cellule esocervicali non verrebbero individuate le lesioni endocervicali.

## **Classificazione di Papanicolau:**

- I classe: reperto normale
- II classe: cellule infiammatorie
- III classe: Discariosi (tra normale e patologico, atipie cellulari). Questa classe necessita approfondimento tramite biopsia.
- Classi IV e V: cellule sicuramente neoplastiche

## Classificazione di Bethesda (attualmente in uso) con aggancio alla terapia

-Normale con alterazioni reattive

-S.I.L. di basso grado : comprende alterazioni koilocitotiche da HPV e CIN1

-S.I.L. di alto grado : comprende CIN2 e CIN3 (displasia media e displasia grave =carcinoma in situ ) per ovviare al problema della difficile distinzione anatomo-patologica tra questi stadi

per approfondire ricorriamo poi a :

### **Colposcopia** (esame di secondo livello)

Visione ad ingrandimento del collo uterino.

Il colposcopio è un microscopio che ingrandisce il collo dell'utero, quindi si vede ingrandita la giunzione squamo-colonnare. Con lo speculum possiamo vedere una zona rossa, spesso indicata con il termine non corretto di piaga. In realtà non si tratta di una piaga bensì di un' *eritroplachia*: zona arrossata sul collo dell'utero, normalmente roseo. Colposcopicamente andiamo a vedere il tipo di epitelio che può essere cilindrico o pavimentoso. Se è cilindrico si parla di *ectropion*, l'epitelio cilindrico endocervicale si è portato all'esterno e questo è fisiologico nel periodo fertile, a meno che non sia ampio, sanguinante o associato a una sintomatologia (perdite, prurito, bruciore o altro). Nella ragazza prepubere il riscontro di epitelio cilindrico all'esterno è la regola e si parla di *epitelio cilindrico ectopico* (il termine ectropion è riferito invece al periodo fertile).

La colposcopia si attua in tre tempi:

**1)** visione senza preparazione (al limite si attua una pulizia dalle secrezioni)

**2)** applicazione locale di una soluzione di acido acetico al 3% che ci evidenzia di più la differenza tra epitelio cilindrico endocervicale e pavimentoso. Permette di vedere le modifiche a cui è andato incontro l'epitelio cilindrico (nel trasformarsi in epitelio pavimentoso) → epitelio metaplasico (metaplasia: trasformazione in un altro tessuto).

A questo punto si viene a costituire una doppia giunzione.

Una è tra l' epitelio pavimentoso nativo e quello che cerca di sostituire il cilindrico la (*giunzione squamo-squamosa*). L'altra è tra l'epitelio cilindrico che viene fuori e l'epitelio pavimentoso che cerca di guadagnare di nuovo la sua posizione. Quest ultima prende il nome colposcopico di *zona di trasformazione*, perché l'epitelio cilindrico si trasforma in pavimentoso.

Si tratta di una zona ad alto rischio di degenerazione neoplastica e si vede particolarmente bene con l'acido acetico.

Tra le anomalie possiamo riscontrare: epitelio bianco o ispessito o a mosaico regolare o irregolare.

Questa zona si rende ancora più evidente nel terzo tempo.

**3)** *Test di Schiller*: si applica sul collo dell'utero una soluzione di iodo-ioduro . Tutte le cellule di epitelio normale assumono iodio e si colorano in mogano poiché contengono glicogeno che lo assorbe (lo iodio).

Quindi con la soluzione di Schiller si colorano così le cellule che contengono glicogeno, cioè quelle pavimentose stratificate non cheratinizzate normali.

Le cellule non normali (neoplastiche) non contengono glicogeno e non si colorano, presentandosi come una macchia bianca circondata da cellule normali che hanno assunto il colore del mogano.

A seguito di un pap-test anomalo o di un'indagine colposcopica anomala è obbligatorio effettuare una **biopsia sotto guida colposcopica**.

Le aree da sottoporre a biopsia vengono evidenziate, in corso di colposcopia, dal trattamento con acido acetico e dal test di Schiller.

#### *Stadiazione clinica del cervicocarcinoma*

E' basata su:

- **Esame clinico**
- **Biopsia mirata o conizzazione.** Quest ultima consiste nella rimozione di un intero cono di tessuto dalla cervice uterina. Consente di stabilire l'esatta estensione della lesione neoplastica in maniera più precisa rispetto all'ecografia che ci permette tutt' al più di stabilire se il carcinoma è uscito fuori dall'utero. Risulta infatti incapace di fornire informazioni specifiche sul grado di infiltrazione della membrana basale.
- **Ecografia trans-addominale e trans-vaginale**
- **RX torace**
- **TC**
- **RM**
- **Cistoscopia**
- **Retto-colonscopia**

#### **Stadiazione sec. FIGO**

**Stadio 0** : CIN/CIS

**Stadio I** : Invasione dello stroma (Carcinoma microinvasivo o MIC)

IA1 : invasione nello stroma max di 3 mm ed estensione orizzontale max di 7 mm

IA2 : invasione stromale maggiore di 3 mm ma non di 5 mm ed estensione orizzontale max di 7mm carcinoma microinvasivo

IB : carcinoma invasivo vero

**Stadio II** : Infiltrazione dei fornici vaginali e dei parametri.

**Stadio III** : Invasione massiva per via linfatica dei connettivi

**Stadio IV**: Invasione degli organi pelvici, vescica e retto.

Questa stadiazione è clinica, quella patologica segue all'intervento.

## **Grading**

**G1:** squamoso ben differenziato

**G2:** grado intermedio

**G3:** scarsamente differenziato

## *Prognosi*

Dipende da:

- Stadio
- Interessamento linfonodi pelvici e paraortici
- Volume tumorale. Infatti si passa dallo stadio 1a a quello 1b se è maggiore di 4 cm
- Grado (diffusione vascolare e linfatica)

## *Terapia in base allo stadio*

Importante nelle forme pre-invasive.

- CIN1 e talora CIN2: controlli e pap-test ogni tre mesi per almeno i primi 2 anni senza far niente. Questo perché il tumore può regredire da solo e anche perché il 90% dei CIN1 che progredisce verso il Ca invasivo, lo fa in questi primi due anni dopo di che l'evoluzione è improbabile.
- CIN2 e CIN3 vanno trattati in maniera più aggressiva dipendente dall'età, dal desiderio di prole della paziente, dalla presenza o meno dell'HPV DNA e dal tipo di virus. In particolare nel CIN2 se abbiamo un DNA a basso rischio possiamo anche soltanto osservare, mentre nel CIN3 è richiesto comunque un intervento.
- CIN3 o carcinoma in situ richiede, se la donna è giovane e ha desiderio di prole, secondo alcuni, una conizzazione, "personalizzata" a seconda del tipo di lesione, mediante bisturi, ansa fredda o diatermica, laser a CO<sub>2</sub>. Se, invece, la donna ha più di 40 anni o non vuole altri figli si può pensare ad un'isterectomia semplice.
- Carcinoma invasivo. La terapia è l'asportazione e parliamo del primo e del secondo stadio A, cioè quando la lesione è confinata al 1/3 interno dei parametri o al 1/3 superiore della vagina perché quando siamo oltre ormai è tardi e la chirurgia non ha più un'utilità, mentre la terapia radiante potrebbe ottenere dei risultati. La chirurgia demolitiva consiste nell'asportare l'utero con gli annessi (a seconda dell'età potrebbero anche rimanere), anche i parametri, cioè le strutture del legamento cardinale e una certa quantità di vagina, almeno i primi 2 cm del 1/3 superiore in modo tale di andare al di là della lesione stessa. Parliamo di **Isterectomia radicale secondo Werthaim – Meigs**, effettuata in diversi gradi, a seconda della quantità di parametrio asportata. A questa è associata la linfadenectomia pelvica almeno iliaca esterna ed otturatoria.

Nel terzo e quarto stadio si eseguono interventi di eviscerazione pelvica, se la chirurgia va ad interessare anche altri visceri pelvici (vescica, retto o entrambi).

Per esempio il prof racconta il caso di un interessamento dello sbocco ureterale in vescica trattata con eviscerazione anteriore.

Questi interventi ovviamente vanno a modificare in maniera rilevante la qualità di vita della paziente. Se non fosse stato interessato lo sbocco ureterale, si sarebbe potuta effettuare la radioterapia. Quindi solo in casi particolari si ricorre alla eviscerazione.

### ***Radioterapia***

Esterna o trans-cutanea : acceleratore lineare e betatrone

Intracavitaria o brachiterapia o curieterapia (applicatori endocavitari vaginali con G137)

### ***Chemioterapia***

Cisplatino, Vincristina, Bleomicina, Adriamicina

Importanti sono il follow-up e la prevenzione con pap-test una volta all'anno dall'inizio dell'attività sessuale.

### ***Immunizzazione***

#### ***Vaccinazione***

È allestito con i ceppi di HPV 16 ,18, 31 e 33 che sono quelli a maggior rischio oncogeno.

Nome commerciale “ ***Gardasil*** ”

Tra poco anche contro i tipi 6 e 11, responsabili di condilomatosi.

La campagna vaccinale prevede la vaccinazione a partire dai 12 anni di età, cioè prima dell'inizio dell'attività sessuale, in modo che al momento dell'eventuale contatto col virus la paziente siano già immunizzate.

Si somministrano 3 dosi: una al tempo zero, la seconda dopo 2 mesi e la terza dopo 6 mesi. Pare che non ci siano effetti collaterali.

L'immunità dura almeno 5 anni (ma è incerta la durata), il vaccino costa molto, 180 euro a somministrazione.