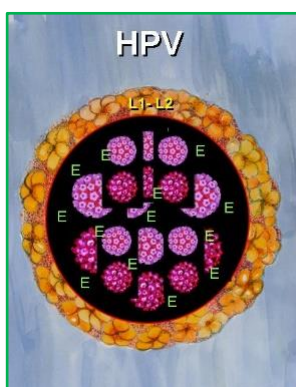


# LA PATOLOGIA PRENEOPLASTICA DEL TRATTO GENITALE INFERIORE (PER I MEDICI)

- Sez. 1 HPV e patologia genitale
- Sez. 2 Infezione clinica e subclinica
- Sez. 3 Lesioni squamose intraepiteliali cervicali e lesioni ghiandolari cervicali
- Sez. 4 Lesioni intraepiteliali vaginali
- Sez. 5 Lesioni vulvari
- Sez. 6 Lesioni anali e perianali
- Sez. 7 Lesioni intraepiteliali peniene
- Sez. 8 Vaccinazione HPV
- Sez. 9 Tumori maligni del tratto genitale inferiore e HPV relati



*Dr. Carlo Antonio Liverani  
Specialista in Ostetricia e Ginecologia  
Diploma Universitario Europeo  
dr.carlo.liverani@gmail.com*

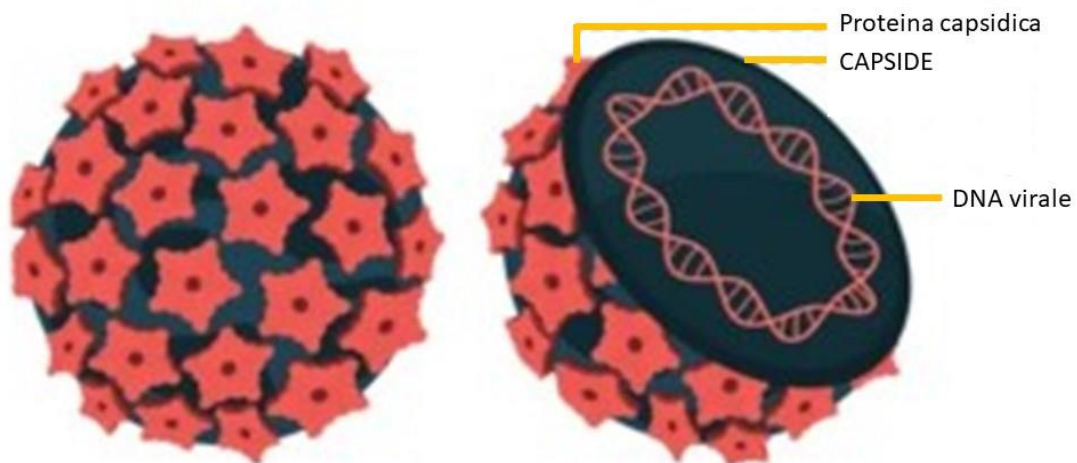
## Sez. 1 – HPV E PATOLOGIA GENITALE

Il tratto genitale femminile inferiore comprende: cervice uterina, vagina, vulva e perineo.

Le lesioni preneoplastiche sono entità subcliniche (cioè non visibili ad occhio nudo) che precedono il tumore invasivo, la cui diagnosi definitiva è sempre *istologica*. Vengono solitamente distinte in *lesioni di basso grado* (suscettibili di regressione spontanea e quindi meritevoli di controlli ravvicinati, così da monitorarne il comportamento evitando interventi chirurgici potenzialmente dannosi) e *lesioni di alto grado* (nelle quali la regressione spontanea è più rara e pertanto si rende quasi sempre necessaria la loro asportazione).

La quasi totalità di queste lesioni è causata da un agente trasmissibile per via sessuale, il *papillomavirus umano* (HPV). Questo virus viene considerato la “forza” responsabile dell’alterata regolazione del ciclo cellulare che è alla base della trasformazione maligna (prove della presenza di infezione da HPV si hanno in oltre il 99% dei carcinomi cervicali). Il carcinoma della cervice uterina rappresenta la quarta neoplasia maligna della donna nel mondo occidentale e l’HPV è condizione necessaria, anche se non sufficiente, allo sviluppo del *cancro*, che costituisce la complicazione estremamente rara di una malattia a trasmissione sessuale estremamente frequente.

### HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV)



Negli ultimi 60 anni, grazie al diffondersi del Pap test e – nel caso di anomalie riscontrate con tale esame citologico – della colposcopia seguita da conferma istologica su biopsia mirata, si sono molto ridotti i casi di cancro francamente invasivo, mentre sono notevolmente aumentate le diagnosi di CIN. L’acronimo **CIN** sta per *Neoplasia Intraepiteliale Cervicale*. Analogamente a quanto si verifica a livello cervicale, si possono verificare **VaIN** (*Neoplasia Intraepiteliale Vaginale*), **VIN** (*Neoplasia Intraepiteliale Vulvare*), **PAIN** (*Neoplasia Intraepiteliale Perianale*), **AIN** (*Neoplasia Intraepiteliale Anale*). Essendo tutte queste lesioni preneoplastiche sostenute dall’HPV, anche il partner maschile può essere, benché molto più raramente, colpito da **PeIN** (*Neoplasia Intraepiteliale Peniena*). L’HPV

risulta altresì implicato in certi tipi di *cancro orale*, specie quelli che originano in regione orofaringea/tonsillare (dal 16% a oltre il 70% negli Stati Uniti e in Europa).

Individuate precocemente, le lesioni preneoplastiche sono curabili con interventi conservativi finalizzati all'asportazione dei tessuti coinvolti, che rispettano la funzionalità riproduttiva della donna.

A livello cervicale, per lesione preneoplastica si intende:

- *lesione di basso grado* (che comprende l'infezione da HPV e la CIN 1 o displasia lieve)
- *lesione di alto grado* (che comprende la CIN 2 o displasia moderata e la CIN 3 o displasia grave fino al carcinoma in situ o CIS).

Quando il carcinoma supera la *membrana basale*, che divide gli epiteli dallo stroma, il tumore diventa invasivo. A questo punto il cancro si distingue in due forme che hanno un significato clinico molto diverso:

- il carcinoma microinvasivo (Stadio I A), ulteriormente classificabile in:
  - *Stadio I A1*, quando l'invasione stromale è  $\leq 3$  mm in profondità
  - *Stadio I A2*, quando l'invasione stromale è  $> 3$  mm  $\leq 5$  mm in profondità
- il carcinoma francamente invasivo (*Stadi dal I B al IV*): oltre i 5 mm di invasione stromale o comunque quando sia visibile (*vedi sez. 9*).

Nel primo caso l'approccio terapeutico può essere conservativo, mentre nel secondo caso si deve necessariamente ricorrere a una chirurgia più radicale con linfadenectomia, alla chemioterapia, alla radioterapia (in varie associazioni e schemi, a seconda dello stadio).

Lo studio della patologia preneoplastica del tratto genitale inferiore prevede la comprensione dei meccanismi legati alla *patogenesi virale* di quasi tutte queste lesioni.

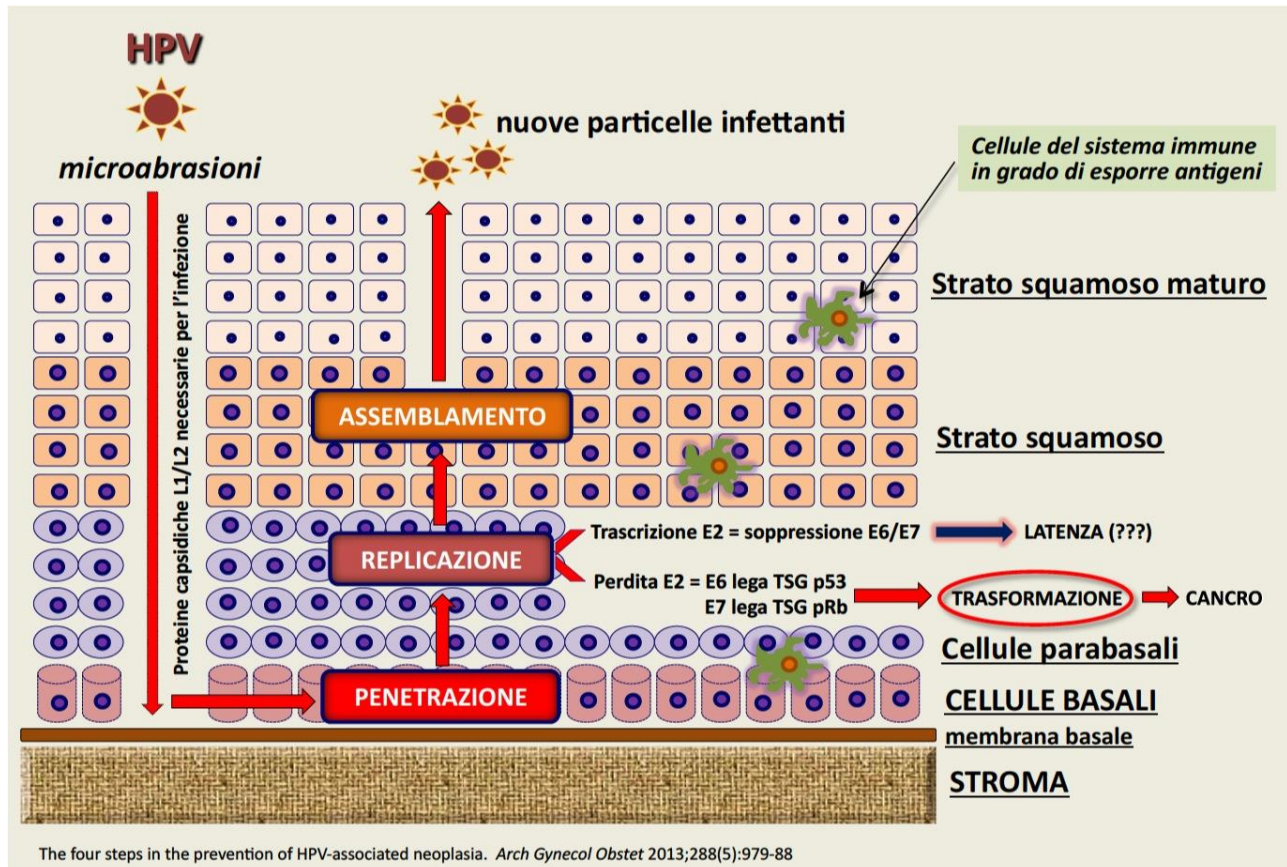
## **EZIOPATOGENESI ED ONCOGENESI**

Il genoma virale dell'HPV consiste di 9 "fasi di lettura aperta" (*open reading frames*) che codificano sette geni precoci (E1-E7) e due geni tardivi (L1 e L2). E1-E7 sono responsabili della propagazione del virus, mentre L1 e L2 codificano le proteine del capsido virale. Le proteine capsidiche L1 e L2 sono necessarie per l'instaurarsi dell'infezione a livello degli *strati basali* dell'epitelio (probabilmente a seguito di *microabrasioni*) ma, dopo che il virione si è integrato, queste proteine non sono più accessibili al sistema immunitario dell'ospite. All'interno della cellula ospite, le proteine E1 ed E2 iniziano e mantengono la replicazione virale.

Sono però le proteine E6 ed E7 a fornire al virus il suo *potenziale oncogeno*, determinando la formazione di complessi con *proteine di inibizione tumorale* espresse dall'ospite. La E6 lega la proteina di inibizione tumorale p53 e stimola la sua degradazione, portando a una diminuzione dell'apoptosi; la E7 lega la proteina di inibizione tumorale pRb, portando alla sua inattivazione e quindi a proliferazione cellulare incontrollata. L'*instabilità genetica* che ne deriva può consentire un aumentato danneggiamento cellulare e cromosomico da parte di HPV e di cofattori addizionali, oppure mutazioni casuali.

La persistenza virale fino all'integrazione rappresenta tuttavia l'eccezione e non la regola: la maggior parte delle infezioni da papillomavirus è estremamente *transitoria* e lesioni squamose intraepiteliali di basso grado spesso scompaiono spontaneamente nell'arco di 12-24 mesi. Inoltre l'evoluzione dall'esposizione al virus allo sviluppo della lesione cancerosa è un processo a step successivi, che per compiersi richiede almeno un decennio. Ciò spiega perché il carcinoma della cervice uterina è una malattia dell'età di mezzo e non delle donne di 20 anni, tra le quali invece l'infezione da HPV presenta la prevalenza più elevata. Nelle lesioni da HPV benigne, il genoma virale rimane separato da quello dell'ospite (*forma episomale*); ciò permette la normale trascrizione del gene E2, i cui prodotti sopprimono la E6 e la E7. Nelle lesioni con potenziale maligno il *DNA virale si integra* nel

genoma dell'ospite: questa integrazione si verifica all'interno dell'*open reading frame* di E2, determinando la perdita della proteina E2. Tale perdita impedisce la soppressione di E6 ed E7, consentendo loro di agire sui *geni oncosoppressori* bersaglio (*Tumor Suppressor Genes*, TSG), p53 e pRb rispettivamente, che così non possono più esercitare la loro funzione oncosoppressiva. A questo punto si verificano "trasformazioni" che in ultima battuta possono condurre al cancro invasivo.



L'*assemblaggio* dei virioni avviene poi negli strati squamosi sovrastanti, attraverso la sintesi delle proteine E1/E4 unitamente a quelle capsidiche; successivamente i nuovi virioni vengono *rilasciati* nell'ambiente quando gli strati superficiali maturi dell'epitelio si sfaldano. La presenza/assenza di *cellule presentanti l'antigene* mature determina vari gradi di espressione del microambiente immune, all'interno del quale si innesca una risposta immune *specific*a per quel dato genotipo.

La degradazione di p53 e pRb e l'attivazione della telomerasi sono passi critici nella trasformazione cellulare; la proteina dell'HPV E5 probabilmente agisce nella fase tardiva del ciclo vitale del virus nel favorire la progressione del ciclo cellulare. Questi meccanismi sono responsabili della perdita del controllo del ciclo cellulare, di alterazioni cromosomiche, e immortalità cellulare, infine causando *trasformazioni maligne*. Quindi il cancro rappresenta un'infezione abortiva, in cui l'espressione dei geni virali diviene sregolata e il normale ciclo vitale del virus non può essere completato.

## EPIDEMIOLOGIA DELL'INFEZIONE DA HPV

Gli HPV sono piccoli virus a DNA, causa di processi proliferativi dei tessuti epiteliali squamosi. In tutto il mondo questi virus (alcuni tipi) rappresentano i principali agenti eziologici di infezioni a trasmissione sessuale, chiamati *condilomi*. L'infezione da papillomavirus rappresenta la più frequente malattia a trasmissione sessuale negli USA, con una prevalenza stimata dal 70% all'80% della popolazione adulta sessualmente attiva. Sono stati identificati oltre 200 differenti tipi di HPV, oltre 60 dei quali infettano il tratto anogenitale (un **tipo** di HPV è definito come un nuovo genotipo quando la sequenza nucleotidica del suo gene L1 differisce più del 10% rispetto a qualunque altro



tipo di HPV; il termine “**sottotipo**” definisce un genoma HPV la cui sequenza nucleotidica del gene L1 differisce più del 2% ma meno del 10% rispetto a quello del tipo più vicino; le **varianti** sono quelle che differiscono meno del 2% rispetto alla loro sequenza nucleotidica L1, ma leggermente di più nella *long control region*, regione che occupa circa il 12% del genoma virale, ma non codifica i geni ed è pertanto meno limitata nella sua abilità di accumulare e tollerare mutazioni).

Secondo l’inquadramento clinico tradizionale vengono suddivisi in genotipi a basso, medio ed alto rischio, intendendo con ciò il potenziale di evoluzione neoplastica.

- HPV a *basso rischio* (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) sono correlati ai condilomi floridi e alle lesioni di basso grado.

- HPV ad *alto rischio* (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 70, 73, 82) sono correlati sia alle lesioni di alto che di basso grado.

L’incidenza delle infezioni da HPV ha un picco in un’età compresa fra i 20 e i 25 anni. Le infezioni sono per lo più del tutto asintomatiche, non riconosciute o subcliniche e si risolvono spontaneamente nella maggioranza delle pazienti non immunodepresse. Un secondo picco si verifica intorno ai 45 anni. Almeno il 50% delle donne e degli uomini sessualmente attivi acquisisce l’infezione ad un certo punto della propria vita: secondo alcune stime l’80% delle donne avrà acquisito l’HPV genitale all’età di 50 anni. Di gran lunga le infezioni più comuni sono quelle con i *tipi ad alto rischio*.

Circa il 30% delle giovani donne che iniziano la prima attività sessuale risulta HPV positivo entro un anno dal primo rapporto sessuale con un primo partner, e quasi la metà diventa HPV positivo entro tre anni. La probabilità cumulativa di transizione da uno stato HPV DNA negativo ad uno stato HPV DNA 16 positivo, cioè il genotipo riconosciuto a più elevato rischio oncogeno, è maggiore del 30% dopo soli 24 mesi dalla prima esposizione sessuale.

Quasi la metà delle infezioni è a carico di ragazze dai 15 ai 25 anni: ecco perché i programmi vaccinali contro l’infezione da HPV hanno come bersaglio principale le ragazze di età precedente l’inizio dell’attività sessuale. Tuttavia anche in età successive la vaccinazione deve essere proposta, data la copertura contro più genotipi di HPV verso cui la donna potrà essere protetta nel futuro: uno studio infatti aveva rilevato come solo lo 0,2% delle donne di 26 anni fosse risultata positiva a tutti e 4 i tipi di HPV contenuti nel vecchio *vaccino quadrivalente*.

Epidemiologia (approssimativa) delle infezioni da HPV			
Infezioni	Manifestazioni	Diagnosi	Prevalenza
Cliniche	- Condilomi acuminati (LR e HR)	Esame ginecologico e/o strumentale	~ 10%
	- Cancro invasivo (HR)		< 1%
Subcliniche	Lesioni intraepiteliali (CIN, VAIN, VIN, PAIN, AIN, PEIN)	- Citologia (Pap test) - Colposcopia - Istologia	> 4%
Latenti	Nessuna lesione	HPV test	10%
Pregresse	Nessuna lesione	Sierologia positiva (anticorpi non sempre)	50%
Nessuna	Nessuna	Sierologia negativa	25%

## **STORIA NATURALE DELLE INFEZIONI DA HPV**

L'infezione da papillomavirus ha inizio con un *contatto sessuale* a livello genitale (e può essere trasmessa anche a livello di aree dell'asta peniena o dell'inguine non ricoperte dal preservativo). Tuttavia l'infezione da HPV è essenziale ma da sola non spiega il cancro cervicale: la maggioranza delle infezioni infatti si risolve spontaneamente. Il 70% delle nuove infezioni da HPV si risolve entro un anno e fino al 92% entro due anni. Il graduale sviluppo di un'efficace *risposta immunitaria* è ritenuto essere il meccanismo verosimile per la rimozione del DNA virale.

Un'infezione genitale da HPV può persistere per tutta la vita e un'*infezione latente* può venire riattivata in caso di calo delle *difese immunitarie*. Essere portatori cronici dei tipi virali oncogenici (nell'arco di anni e in una minoranza di pazienti) unitamente ad altri cofattori (dell'ospite e/o esogeni), lungo percorsi complessi non ancora completamente conosciuti, può portare ad una *lesione precancerosa*.

La maggioranza delle donne con infezione da HPV persistente non svilupperà anomalie cellulari cervicali di basso grado, lesioni pretumorali o cancro cervicale. Il 5-10% delle donne positive per i tipi virali ad alto rischio, svilupperà Pap test anormali. Anche quando si sviluppano però, anomalie cellulari cervicali di basso grado regrediscono di solito spontaneamente (nel 60-90% dei casi) e raramente progrediscono a cancro (1%), mentre anomalie cellulari cervicali di alto grado hanno minori tassi di regressione spontanea (30-40%) e tassi più elevati di progressione a cancro se non vengono trattate (maggiori del 12%, fino ad oltre il 30%).

La *progressione* da lesioni pretumorali a cancro invasivo è un processo lento, stimato in circa 8-12 anni. Dato che solo poche pazienti infettate sviluppano cancro è determinante il ruolo dei cofattori. I fattori di rischio associati con l'*acquisizione* dell'infezione da HPV sono:

- numero di partner sessuali e frequenza dei rapporti sessuali
- presenza di condilomatosi anogenitale nel partner sessuale (coinfezione)
- numero di altri partner sessuali del proprio partner
- infezione con altre malattie sessualmente trasmesse (ad es. Chlamydia, HSV genitale)
- alterazioni del microbiota vaginale.

I fattori di rischio associati con l'*espressione* della malattia e con la *persistenza* dell'infezione sono essenzialmente:

- immunodepressione (infezione da HIV, malattie autoimmuni, farmaci antirigetto dei trapianti, chemioterapia antitumorale, gravidanza, terapie cortisoniche protratte, immunosoppressori, etc.)
- fumo di sigaretta / uso di droghe
- fattori genetici che non permettono al sistema immunitario di sopprimere o eliminare l'infezione da papillomavirus.

----- *Entriamo più nei dettagli (vedi la figura successiva)* -----

Molto frequentemente una donna (***non infetta HPV negativa***) che ha una vita sessuale normale, prima o poi viene in contatto con uno o più ceppi di HPV (***infetta HPV positiva***).

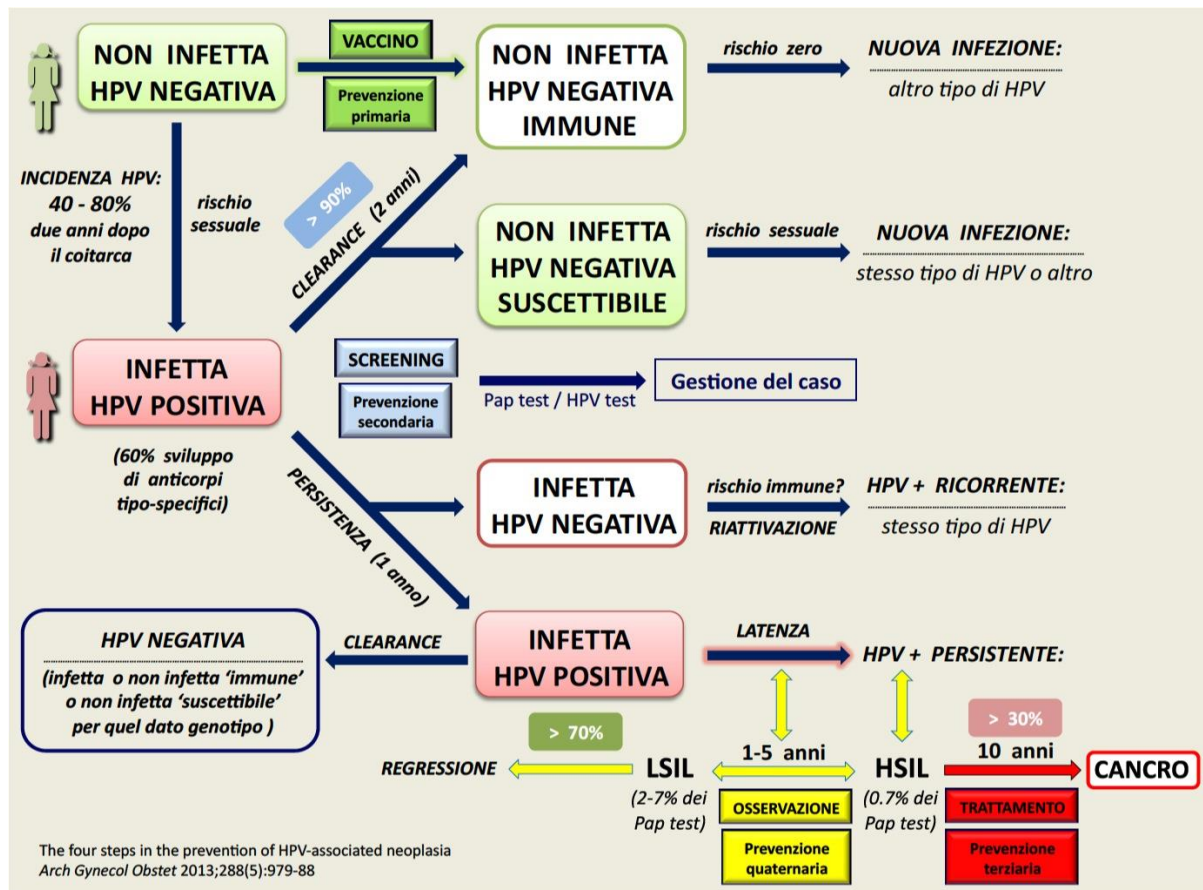
Fortunatamente la maggioranza degli individui sviluppa una *risposta immunitaria tipo-specifica*, cioè diretta verso quel dato genotipo di papillomavirus – anche se non sempre produce una risposta anticorpale evidenziabile (che spesso è scarsa e tardiva) – e comunque dopo l'infezione iniziale, il virus viene eliminato, come detto, nel 90% dei casi in un periodo di circa 2 anni. Successivamente il soggetto negativo può risultare *immune* o ancora *suscettibile* nei confronti di una nuova infezione.

### ***Donna non infetta HPV negativa immune***

In questo caso una nuova infezione sarà possibile solo con un altro tipo di HPV.

### ***Donna non infetta HPV negativa suscettibile***

In questo caso il rischio di infettarsi è il medesimo di un soggetto inizialmente "non infetto HPV negativo" e una nuova infezione potrà essere dovuta allo stesso tipo di HPV così come ad un altro tipo. Non esistono test diagnostici per distinguere uno stato immune da uno suscettibile.



La persistenza dell'infezione da genotipi ad alto rischio è un punto centrale nell'analisi degli eventi che legano l'HPV alla genesi del cancro. Benché non vi sia alcuna definizione universalmente riconosciuta di "persistenza", questa può essere definita in presenza del medesimo genotipo di HPV nell'arco di 12-24 mesi, e non riguarda più del 10% delle donne affette da infezione da HPV ad alto rischio. Tuttavia, la persistenza pone la donna ad un rischio 300 volte superiore di sviluppare una lesione intraepiteliale di alto grado. È quindi evidente che la *persistenza virale* rappresenta un rilevante indicatore di rischio nella popolazione generale: solo le donne che rimangono croniche portatrici di HPV ad alto rischio oltre l'età di 30-35 anni, infatti, sono descritte come il vero gruppo ad alto rischio per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina.

Quando il sistema immunitario è incapace di eliminare il virus, il soggetto può risultare "infetto ma HPV negativo" oppure "infetto e HPV positivo".

#### **Donna infetta HPV negativa**

In questo caso il rischio di ricorrenza dello stesso tipo di HPV (*riattivazione*) è probabilmente dovuto ad una risposta immunitaria ridotta.

#### **Donna infetta HPV positiva**

In questo caso può verificarsi una *clearance* tardiva del virus con ritorno ad uno stato HPV negativo, oppure un periodo prolungato di persistenza in cui il virus è rilevabile con i test di biologia molecolare e solo dopo un certo numero di anni possono verificarsi alterazioni cellulari.

Non ci sono test diagnostici per differenziare una donna "HPV negativa infetta" o "non più infetta" (salvo la ricerca degli anticorpi, presenti peraltro in poco più della metà dei casi).

La storia naturale del cancro cervicale prevede un *periodo di latenza* che probabilmente implica una *tolleranza immunologica a lungo termine* dell'infezione da HPV, che consiste nella delezione o rimozione dei cloni cellulari che generano una risposta immunitaria antivirale. Ciò rappresenta uno stato di *controllo immunologico*, dove il virus è presente al di sotto dei livelli rilevabili, piuttosto che una vera *clearance* o eradicazione virale.

Ma gli HPV hanno sviluppato diversi meccanismi in grado di evadere il sistema immunitario, dalla *downregulation* di varie componenti del sistema immunitario innato a strategie più sofisticate che rendono inefficace la *risposta immunitaria adattativa* contro il virus. Come detto, la produzione di anticorpi è tardiva e comunque scarsa (in quanto non si verifica una fase viremica). Inoltre – ma solo dopo l'avvenuta trasformazione maligna – il virus provoca una risposta *proinfiammatoria cronica* favorevole allo sviluppo del cancro. Parallelamente all'*evasione immunologica*, varianti genetiche dell'ospite in geni coinvolti nella risposta immunitaria possono influenzare la *suscettibilità individuale* alla persistenza del virus. Infine, anche la presenza di altri microrganismi nell'ospite, come per esempio la coinfezione con altri virus o alterazioni nella composizione del microbiota (*disbiosi*), possono determinare differenti esiti di una medesima infezione.

Perché un'infezione virale persista sono necessarie due condizioni: da un lato una strategia di replicazione virale che non contempla la morte cellulare, ma che invece causa lieve danno (o addirittura nessun danno) alle cellule dell'ospite e che permette al virus di risiedere in queste cellule per lungo tempo; dall'altro lato una risposta immunitaria compromessa che non permette di rimuovere le cellule infettate dal virus. Inoltre il virus inibisce l'attivazione delle *cellule presentanti l'antigene* ed infine l'HPV può infettare i *neuroni*, che sono cellule evolute in grado di evitare l'assalto immunologico: i neuroni infetti sono capaci di sfuggire al riconoscimento immunitario, permettendo ai virus di persistere in una sorta di "santuario neuronale". Infatti, è stato scoperto che l'HPV 16 può esistere in una forma non replicativa all'interno dei neuroni, producendo alti livelli di proteine E6 ed E7, con un riscontro neuropatologico ancora sconosciuto.

Gli eventi biomolecolari sopra riportati trovano spazio soprattutto nelle giunzioni epiteliali, come quella *squamo-colonnare*, punto di incontro tra due epiteli nativi: *squamocellulare pluristratificato* e *cilindrico monostratificato muciparo*. Come tutte le linee di contatto inter-epiteliali, anche in questa sede si assiste ad un elevato *turnover* cellulare e si manifestano continui rimodellamenti della struttura epiteliale che circoscrivono la cosiddetta "*zona di trasformazione*" (TZ). Il "rimodellamento" più importante, sotto il profilo dell'oncogenesi cervicale, è quello della *metaplasia squamosa*. Questa viene definita come un processo fisiologico attraverso il quale un fenotipo epiteliale si trasforma in un altro. Il processo metaplasico ha l'obiettivo di trasformare l'epitelio colonnare muciparo monostratificato in posizione ectopica in epitelio squamoso pluristratificato, riportando il quadro anatomo-fisiologico della cervice uterina alla normalità. Il processo metaplasico è caratterizzato dalla proliferazione delle cellule indifferenziate (cellule di riserva subcolonnari), che gradualmente si differenziano e maturano in epitelio squamoso. Si tratta di un fenomeno fisiologico, multifocale, modulato dalle condizioni del microambiente vaginale (pH, traumatismi, flogosi), colposcopicamente valutabile nelle sue varie fasi e che ha lo scopo di sostituire l'epitelio ghiandolare ectopico con l'epitelio squamoso.

Le fasi iniziali di questo processo, in cui si manifesta un elevato *turnover* cellulare, sono quelle probabilmente a maggior suscettibilità nei confronti dei genotipi virali ad alto rischio. Il primo segno dell'interazione dell'HPV sull'epitelio metaplastico darebbe origine a quella che è stata definita come *iperplasia atipica delle cellule di riserva*. La persistenza dell'infezione, i fenomeni di biologia virale descritti in precedenza, il grado d'immunocompetenza e la partecipazione di altri cofattori, possono condizionare l'ulteriore progressione di questa iniziale entità patologica in quadri francamente displastici.

### **Lesioni di basso e di alto grado**

Le *infezioni persistenti* con i tipi di HPV ad *alto rischio* possono portare ad anomalie citologiche. Lesioni intraepiteliali di *basso grado* (LSIL) rappresentano circa il 2-7% dei Pap test totali di un laboratorio di citologia, e sono in grado di regredire in più del 70% dei casi, oppure possono



trasformarsi in lesioni intraepiteliali di *alto grado* (HSIL), tipicamente dopo 1 o 5 anni. È stato dimostrato che il rischio di progressione da LSIL ad HSIL o peggiore è solo dell'1% all'anno. HSIL rappresenta circa lo 0,7% dei risultati totali dei Pap test, ed è in grado di regredire ma – in più del 30% dei casi – può portare al carcinoma dopo circa 10 anni di persistenza. Ma le HSIL possono insorgere già come tali e non è detto che siano sempre precedute da una lesione di basso grado.

### **Quattro step nella prevenzione della malattia invasiva**

Il modo migliore per attuare la *prevenzione primaria* della patologia HPV-correlata è pianificare la **vaccinazione** nei confronti degli individui non infetti, HPV negativi (*step 1*).

La *prevenzione secondaria* consiste nell'implementazione di un adeguato, efficiente e costo-efficace programma di **screening**, che deve essere costruito sulla base della prevalenza dell'infezione da HPV in una popolazione selezionata, l'affidabilità delle infrastrutture dedicate alla citologia in un contesto selezionato, e la disponibilità delle risorse economiche (*step 2*). Nella maggior parte dei Paesi occidentali lo *screening* del cancro cervicale si basa sulla citologia ogni 3 anni, fino ai 25-30 anni di età della donna. A partire dai 25-30 anni i programmi di *screening* si basano sull'HPV DNA test come modalità primaria, e l'intervallo di *rescreening* è stato portato a 5 anni. L'inappropriato uso di questi test deriva soprattutto dalla confusione che si è venuta a creare da parte dei fornitori di assistenza sanitaria, oltre che da indubbi interessi commerciali.

La *prevenzione terziaria* consiste nel **trattamento** tempestivo ed efficace delle lesioni di alto grado prima che progrediscono a malattia invasiva (*step 3*), così come un adeguato *follow-up* dopo il trattamento. Non tutte le lesioni di alto grado portano al cancro, nonostante sia difficile identificare quelle che potenzialmente possono progredire. A questo fine le proteine che promuovono la proliferazione cellulare potrebbero essere usate come marker affidabile per predire la progressione a neoplasia cervicale. L'*immunocitochimica* per **p16** e **Ki-67** è stata proposta come marker surrogato delle neoplasie associate ad HPV.

La *prevenzione quaternaria* consiste infine nell'identificare quelle pazienti che sono a rischio di eccessiva medicalizzazione, per proteggerle da nuovi interventi medici. In questo scenario di **osservazione** (*step 4*) evitare trattamenti non necessari per le lesioni di basso grado (LSIL) costituisce il miglior modo per prevenire procedure molto spesso inutili e soprattutto potenzialmente dannose.

### **DIAGNOSTICA DELL'INFEZIONE DA HPV**

I metodi diagnostici per l'infezione da HPV e le lesioni preneoplastiche associate sono:

- **citologia (e biomarcatori)**
- **biologia molecolare (HPV test)**
- **colposcopia**
- **istologia**

Mentre i primi due sono però essenzialmente *test di screening*, la biopsia colposcopicamente mirata rappresenta invece il vero e unico *gold standard* per la diagnosi di malattia.

#### **Citologia**

Il *Pap test* si basa sull'esfoliazione delle cellule degli epiteli cervico-vaginali. La classificazione più utilizzata è quella di Bethesda, che ha avuto il merito di introdurre le alterazioni citologiche dovute all'HPV. La terminologia CIN (neoplasia cervicale intraepiteliale) è stata sostituita con la più appropriata SIL (*lesione squamosa intraepiteliale*). Viene anche introdotto il concetto di adeguatezza del campione: "soddisfacente" o "non soddisfacente".

La seguente tabella illustra la classificazione dei principali referti citologici (*The Bethesda System*):

<b>CLASSIFICAZIONE TBS (BETHESDA 2001 modif.)</b>
<b>ADEGUATEZZA DEL CAMPIONE</b>
- Soddisfacente per la valutazione - Non soddisfacente per la valutazione (specificare il motivo)
<b>CATEGORIE GENERALI</b>
- Negativo per lesioni intraepiteliali o malignità - Anormalità delle cellule epiteliali (specificare 'squamose' o 'ghiandolari') - Altro
<b>INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI</b>
<b>Negativo per lesioni intraepiteliali o malignità</b>
Reperti non neoplastici (metaplasia squamosa, cheratosi, metaplasia tubarica, atrofia, deciduosi; modificazioni reattive associate a flogosi, radioterapia, IUD; cellule ghiandolari post-isterectomia; infezioni da Trichomonas, fungine, da Vaginosi Batterica, Actinomyces, Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus)
<b>Anormalità delle cellule epiteliali</b>
- Cellule squamose atipiche - Cellule ghiandolari atipiche - Altro
<b>Cellule squamose atipiche</b>
- <b>ASC (ASC-US</b> , di significato indeterminato e <b>ASC-H</b> , se non possibile escludere alto grado) - Lesioni squamose intraepiteliali di basso grado ( <b>L-SIL</b> , comprendente HPV e CIN 1) - Lesioni squamose intraepiteliali di alto grado ( <b>H-SIL</b> , comprendente CIN 2 e CIN 3/CIS) - Carcinoma squamocellulare ( <b>SCC</b> )
<b>Cellule ghiandolari atipiche</b>
- AGC (cellule endocervicali, cellule endometriali, cellule ghiandolari) - AGC suggestive di neoplasia (cellule endocervicali, cellule ghiandolari) - Adenocarcinoma in situ endocervicale (AIS) - Adenocarcinoma (endocervicale, endometriale, extrauterino, non altrimenti specificato)
<b>Altro</b>
- Cellule endometriali in donne $\geq 45$ anni di età

Il Pap test ha portato ad una forte diminuzione del cancro del collo dell'utero in tutti i paesi del mondo dove esistono *programmi di screening* di massa. La possibilità di errori del Pap test si attesta intorno ad una media del 20% (con punte fino al 40%). Tali errori possono verificarsi ad ogni livello del percorso diagnostico e sono riassumibili in quattro passaggi essenziali:

- prelievo del materiale
- allestimento del preparato
- lettura del vetrino
- trascrizione dei dati

La *sensibilità* del Pap test (inteso come esame ripetuto) è dell'82%, mentre la sua *specificità* media del 95%. Infatti, anche se è vero che la sensibilità di un singolo Pap test può essere bassa, la ripetizione degli strisci citologici nel corso della vita di una donna ha una sensibilità di gran lunga maggiore. Pap test ripetuti ogni 3 anni consentono di diagnosticare il 90% dei cancri cervicali. Un Pap test annuale nella fascia di età compresa fra i 20 e i 29 anni comporta una probabilità di mancare una lesione inferiore allo 0,2%; l'effettuazione di 10 Pap test addizionali fra i 30 ed i 50 anni di età comporta un rischio di mancare una lesione minore dello 0,001%.

Un risultato citologico anormale si verifica in media in circa il 3-9% di tutti i Pap test effettuati (a seconda della popolazione screenata).

La percentuale di *risultati dubbi* (ASC) in un laboratorio non deve superare il 5% del totale (con un ottimale del 2%). Con diagnosi citologica di ASC-US la probabilità di avere una lesione istologica di alto grado o maggiore va dal 5% al 17%, mentre con diagnosi citologica di ASC-H la probabilità di avere una lesione istologica di alto grado o maggiore va dal 24% al 94%. Il rischio di cancro invasivo con Pap test ASC è dello 0,1-0,2%.

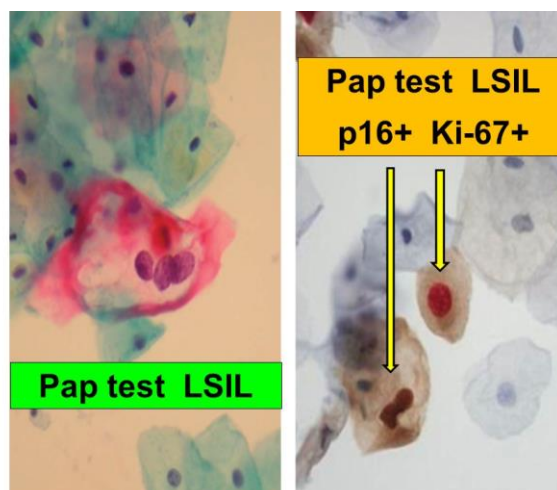
Le diagnosi di *basso grado* (LSIL) rappresentano circa il 2-7% di tutti i Pap test e comportano un rischio del 15-30% di portare ad un riscontro istologico di lesione di alto grado o maggiore. Le diagnosi di *alto grado* (HSIL) rappresentano lo 0,7% circa di tutti i Pap test e comportano un rischio del 6-12% di riscontro istologico di un carcinoma microinvasivo e dello 0,2% di un carcinoma invasivo. Le diagnosi di *cellule ghiandolari atipiche* (AGC) rappresentano lo 0,4% circa di tutti i Pap test e comportano un rischio del 9-54% di CIN, dello 0-8% di AIS, e del 1-17% di cancro invasivo.

### Immunocitochimica (biomarcatori)

L'analisi dettagliata dell'attività molecolare ha permesso di identificare un biomarcatore che viene iperespresso nelle cellule cervicali displastiche. La  $p16^{INK4a}$  è una proteina che interviene nel controllo del ciclo cellulare e che viene iperespressa in cellule cervicali trasformate dagli HPV ad alto rischio. Nel cancro della cervice l'inattivazione della pRb è mediata dal legame dell'oncoproteina E7 dell'HPV ad alto rischio alla pRb. Dal momento che l'espressione della p16 è sottoposta ad un controllo di feedback negativo da parte della pRb funzionante, l'iperespressione rappresenta un utile biomarcatore per cellule in cui vi è un'intensa espressione degli oncogeni HPV. Pertanto l'accuratezza della citologia può essere migliorata tramite l'impiego di *biomarkers* quali appunto la proteina p16, da sola o unitamente alla Ki-67. Numerosi studi sono stati pubblicati a proposito della colorazione immunocitochimica per p16 e Ki-67 nella gestione dei risultati citologici anormali e tutti hanno confermato l'affidabilità di questa metodica, che risulta di semplice esecuzione, facilmente riproducibile e di basso costo.

La sensibilità di p16/Ki-67 per lesioni di alto grado risulta analoga se non addirittura di poco superiore a quella dell'HPV DNA test, con specificità più che quadrupla (specificità HPV DNA test per CIN 2-3 = 14,7%; specificità p16/Ki-67 per CIN 2-3 = 61,9%).

La proteina p16 in particolare costituisce un marker molto utile nel dirimere risultati dubbi, al punto che a livello istologico può essere impiegata per discriminare tra lesioni intraepiteliali di grado 2-3 e lesioni simil-neoplastiche (metaplasia squamosa immatura, atrofia, processi riparativi). Non ci sono prove che una CIN 1 p16 positiva richieda un trattamento diverso da una CIN 1 p16 negativa: quindi non occorre fare p16 nelle CIN 1. Viceversa una CIN 2 p16 negativa viene interpretata come una LSIL, mentre una CIN 2 p16 positiva come una HSIL.



## Biologia molecolare (HPV test)

Esistono varie metodiche di identificazione del DNA virale, in grado di individuare il singolo tipo di HPV o più semplicemente i gruppi a basso e ad alto rischio. Queste metodiche sono utili per personalizzare il rischio di ogni paziente. Il Pap test fornisce una diagnosi morfologica di lesione, mentre il test virale rivela semplicemente l'avvenuto contatto e persistenza di un determinato tipo di HPV. Quindi il primo è indice di malattia, mentre il secondo è solo indice di rischio.

L'indicazione dell'HPV test è, oltre allo screening primario nelle donne al di sopra dei 25-30 anni di età, un esito citologico dubbio (ASC-US) o il follow-up delle pazienti trattate per lesioni di alto grado. Data l'elevata prevalenza dell'infezione da HPV al di sotto dei 25 anni e considerato l'alto tasso di regressione spontanea, si è recentemente proposto di sottoporre a Pap test tutte le donne fino ai 25-30 di età, mentre al di sopra dei 25-30 anni il Pap test verrebbe effettuato nelle sole pazienti portatrici di tipi virali ad alto rischio riscontrati tramite l'HPV test. Questa strategia deve però tenere conto di circa un 9-10% di pazienti che risulteranno positive all'HPV ma che non avranno nulla né citologicamente né colposcopicamente, come pure di una quota variabile di falsi negativi al test virale che potrebbero avere una displasia di alto grado. Pertanto non è mai consigliabile basarsi su un HPV test in assenza del dato citologico o istologico: per *co-test* si intende l'effettuazione contemporanea di Pap test e HPV test (meglio con citologia su strato sottile).

Qualunque HPV test venga utilizzato, deve essere rivolto all'identificazione dei soli tipi virali ad alto rischio e solamente per la sede cervicale. Una positività ad HPV 16/18 comporta un rischio del 18-21% di sviluppare una CIN 3 entro 10 anni, laddove una positività ad altri HPV ad alto rischio comporterebbe solo un rischio dell'1,5%. Tuttavia, durante un follow-up di 5 anni, donne inizialmente positive per HPV 16 guarivano spontaneamente dall'infezione nel 67% dei casi e lo stesso si verificava nel 92% delle donne positive per qualunque tipo di HPV; nel medesimo periodo di osservazione però, il 14% delle donne acquisiva una nuova infezione da HPV. Si comprende pertanto come la *ricerca del DNA virale* rifletta per lo più situazioni variabili e transitorie. Nel maschio l'utilità di questi test non è dimostrata.

Poiché la maggior parte delle infezioni da HPV è transitoria e solo l'HPV che esprime attivamente le proteine oncogeniche può causare il cancro della cervice, si sono implementate metodiche atte a ricercare le proteine oncogeniche dell'HPV, E6 ed E7 (*HPV mRNA test*). Nessun test HPV è tuttavia in grado di determinare quale infezione regredirà spontaneamente e quale invece progredirà. Infine, questi test non sono adatti a rilevare altri problemi associati all'HPV, né sono utili in donne al di sotto dei 25 anni o negli uomini di qualunque età.

La *genotipizzazione estesa* ha però permesso di stratificare molto meglio il rischio in ogni singola paziente. All'interno infatti del gruppo di *HPV ad alto rischio*, sono stati individuati *tre sottogruppi*: il primo comprende gli HPV **16, 18 e 31** (considerati i più oncogeni, che quindi richiedono invio a colposcopia anche nel caso di Pap test negativo), il secondo comprende gli HPV **33, 45, 52 e 58** (che richiedono l'invio a colposcopia in caso di Pap test dubbio o di basso grado, cioè ASC-US o LSIL), mentre il terzo comprende gli HPV **35, 39, 51, 56, 59, 66 e 68** (che consentono il controllo ad un anno di distanza). Naturalmente in tutti i casi di Pap test peggiori di LSIL l'invio a colposcopia è mandatorio.

Questa strategia consente di offrire lo *stesso trattamento* per la *stessa categoria di rischio*.

Esistono anche delle "applicazioni" in cui è possibile inserire l'età della donna, la storia dei test precedenti e il risultato dell'ultimo test effettuato, che sono in grado di indirizzare l'operatore al corretto percorso consigliabile in ogni singolo caso. Deve essere però enfatizzato che tutte le donne con sintomi o segni correlabili al cancro cervicale, ivi comprese le perdite vaginali persistenti che non possano essere spiegate altrimenti (per es. un'infezione), devono essere tempestivamente inviate a colposcopia in qualunque momento e indipendentemente dai risultati dei test.

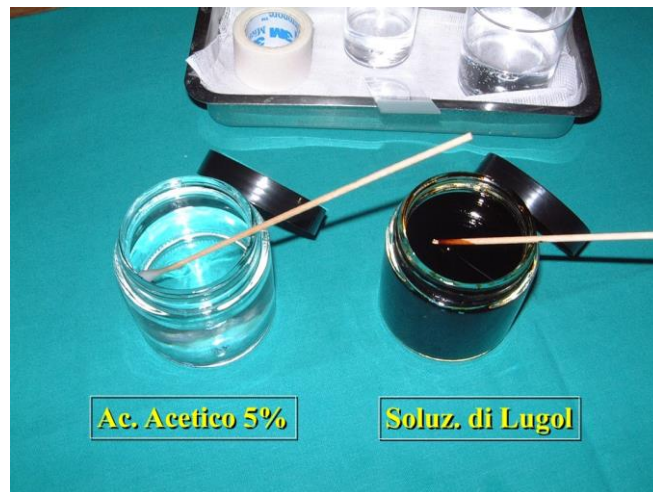


## Colposcopia ed istologia

Solo dopo aver effettuato un'accurata *anamnesi* ed un *esame clinico* ginecologico completo, si procederà all'introduzione dello speculum vaginale.

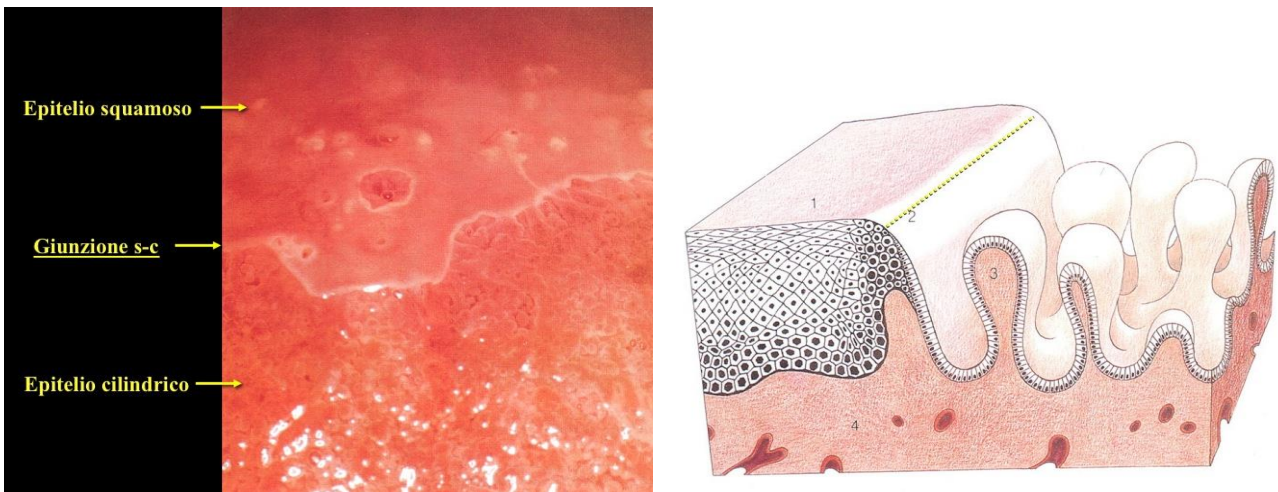
L'esame colposcopico viene classicamente suddiviso in tre tempi:

- visione senza reagenti e controllo delle caratteristiche dell'essudato cervico-vaginale (eventuale applicazione di soluzione fisiologica per la detersione del muco cervicale)
- applicazione di *soluzione di acido acetico al 3% o al 5%*
- applicazione di *soluzione iodo-iodurata (Lugol Forte)*: test di Schiller.



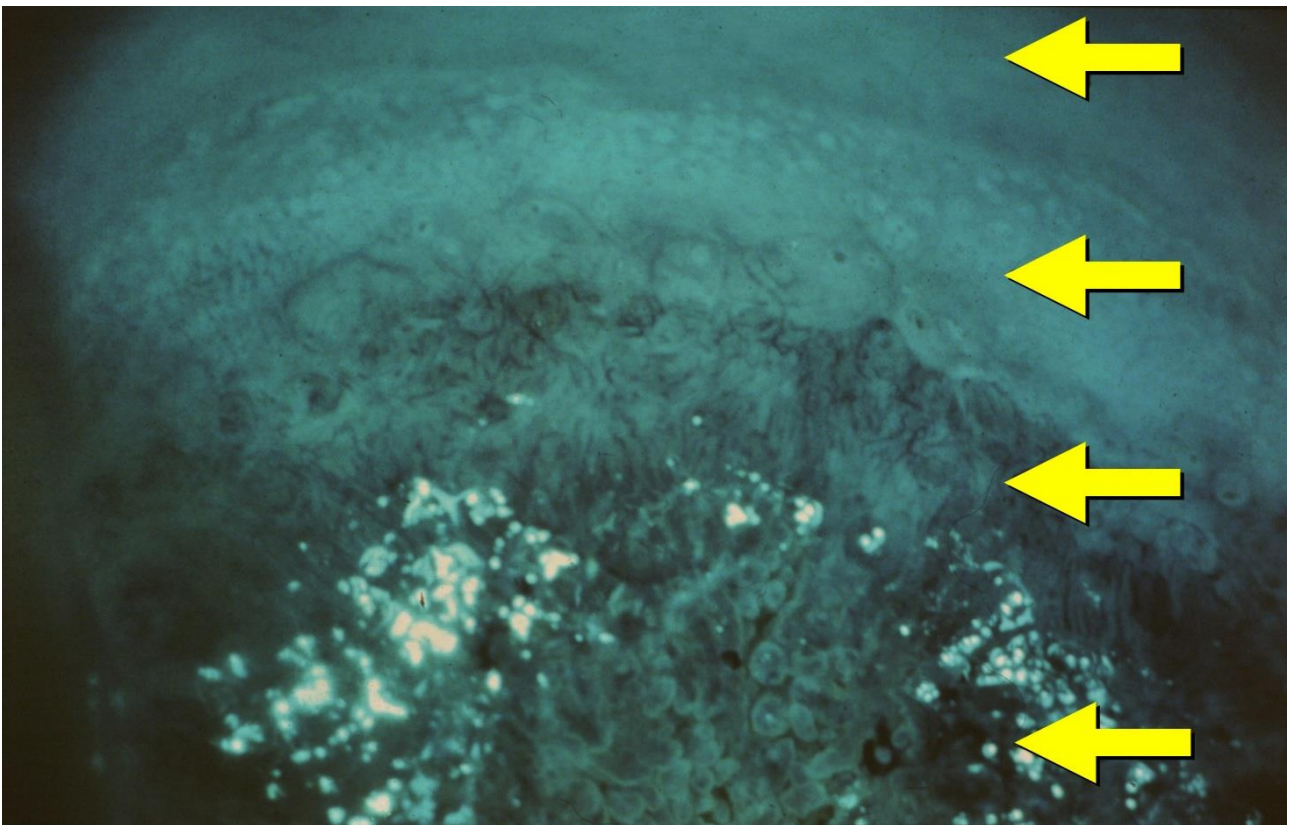
**Colposcopio montato su poltrona ginecologica**

La *giunzione squamo-colonnare* (punto d'incontro fra epitelio pavimentoso pluristratificato esocervicale ed epitelio cilindrico monostratificato endocervicale) costituisce una zona a maggiore vulnerabilità, che è importante saper individuare:



**La giunzione squamo-colonnare**

La visualizzazione degli epitelii cervico-vaginali con ingrandimenti variabili dopo l'applicazione delle suddette soluzioni consente di formulare una diagnosi di sospetto. Ove necessario si potrà quindi effettuare una *biopsia sotto controllo colposcopico*, onde prelevare uno o più frammenti di tessuto da inviare per l'esame istologico. Di grande aiuto è la visualizzazione di questi tessuti attraverso un *filtro verde*, che è possibile inserire sia prima che dopo l'applicazione dell'acido acetico (il verde è colore "complementare" al rosso e permette quindi di osservare sia la cervice che la vagina offrendo il massimo contrasto):



**Dall'alto in basso: epitelio squamoso pluristratificato non corneificato; epitelio displastico (mosaico tenue); epitelio di metaplasia sottile; epitelio cilindrico monostratificato**



La *diagnosi colposcopica* si fa con l'acido acetico, che permette di differenziare i quadri *normali* da quelli *sospetti* per lesione di basso grado, lesione di alto grado, o cancro invasivo. La soluzione di Lugol è utile per delimitare l'area coinvolta, che appare iodonegativa a limiti netti, di colorito giallo con contorni a carta geografica, a differenza del tessuto normale che risulta invece iodopositivo, di colorito bruno-mogano. Quindi, mentre l'*acido acetico* risulta determinante per una diagnosi accurata, la soluzione di *Lugol* durante il trattamento aiuta ad identificare il perimetro della lesione eventualmente da escindere.

La tabella illustra la Classificazione Colposcopica Internazionale (IFCPC 2011):

### Classificazione Colposcopica Internazionale IFCPC 2011 (modif.)

#### COLPOSCOPIA DELLA CERVICЕ UTERINA – Valutazione Generale

- **Adeguata o inadeguata** (per flogosi, sanguinamento, esiti cicatriziali)
- **Giunzione s-c:** tipo 1 (totalmente visibile); tipo 2 (parzialmente visibile); tipo 3 (non visibile)
- **Zona di trasformazione:** di tipo 1, di tipo 2, di tipo 3

#### REPERTI COLPOSCOPICI NORMALI

- Epitelio squamoso originario: maturo; atrofico
- Epitelio cilindrico: ectopia / ectropion
- Epitelio squamoso metaplastico: cisti di Naboth; sbocchi ghiandolari
- Decidui in gravidanza

#### REPERTI COLPOSCOPICI ANORMALI

- **Grado 1 (Minori)**
  - Epitelio aceto-bianco sottile
  - Bordi geografici irregolari
  - Mosaico regolare
  - Puntato regolare
- **Grado 2 (Maggiori)**
  - Epitelio aceto-bianco ispessito
  - Rapida comparsa dell'acetoreattività
  - Sbocchi ghiandolari ispessiti
  - Mosaico irregolare
  - Puntato irregolare
  - Bordo netto; segno del margine interno (inner border sign); segno del solco (ridge sign)
- **Non specifici**
  - Leucoplachia (cheratosi; ipercheratosi); Erosione
  - Colorazione con Lugol Forte (test di Schiller): iodo-positivo; iodo-negativo

#### REPERTO COLPOSCOPICO SOSPETTO PER INVASIONE

- Vasi atipici  
**Segni addizionali:** vasi fragili, superficie irregolare; lesione esofitica; necrosi; ulcerazione

#### REPERTI MISCELLANEI

- Zona di trasformazione congenita; Condiloma; Polipo (esocervicale / endocervicale); Flogosi; Stenosi; Anomalie congenite; Esiti di trattamento; Endometriosi

**2011 COLPOSCOPIC TERMINOLOGY  
OF THE INTERNATIONAL FEDERATION FOR CERVICAL PATHOLOGY AND COLPOSCOPY (IFCPC)**

**Bornstein J<sup>1</sup>, for the IFCPC Nomenclature committee**

*1 Department of Obstetrics & Gynecology, Western Galilee Hospital and Bar-Ilan University, Faculty of Medicine- Nahariya, Israel*

The 2011 colposcopic terminology of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) includes nomenclature of cervical colposcopic findings (Table A), cervical excision treatment types and specimen dimensions (Table B, Figure 1) and vaginal clinical and colposcopic findings (Table C).

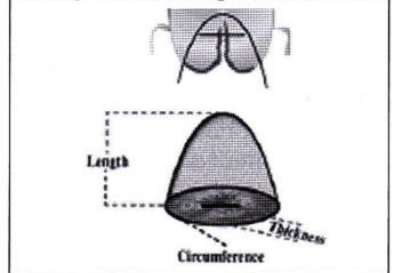
**Table A: 2011 IFCPC Colposcopic Terminology of the Cervix**

Pattern	Section
Adequate or inadequate for the reason ... (eg, cervix obscured by inflammation, bleeding, scar) Squamo-columnar junction visibility: completely visible, partially visible, not visible Transformation zone types 1,2,3	General assessment
Original squamous epithelium: mature, atrophic Columnar epithelium; ectopy Metaplastic squamous epithelium; Nabothian cysts; crypt (gland) openings Deciduositis in pregnancy	Normal colposcopic findings
<b>General principles</b> Location of the lesion: Inside or outside the transformation zone; Location of the lesion by clock position Size of the lesion: Number of cervical quadrants the lesion covers Size of the lesion as percentage of cervix	Abnormal colposcopic findings
<b>Grade 1 (Minor)</b> Fine mosaic; fine punctation; thin aceto-white epithelium; irregular, geographic border	
<b>Grade 2 (Major)</b> Sharp border; inner border sign; ridge sign; dense aceto-white epithelium; coarse mosaic; coarse punctation; rapid appearance of aceto-whitening; cuffed crypt (gland) openings	
<b>Nonspecific</b> Leukoplakia (keratosis, hyperkeratosis), erosion Lugol's staining (Schiller's test): stained or nonstained	Suspicious for invasion
Atypical vessels Additional signs: Fragile vessels, irregular surface, exophytic lesion, necrosis, ulceration (necrotic), tumor or gross neoplasm	
Congenital transformation zone, condyloma, polyp (ectocervical or endocervical), inflammation, stenosis, congenital anomaly, posttreatment consequence, endometriosis	Miscellaneous findings

**Table B: Cervical treatment types and dimensions**

Pattern	Section
Excision type 1,2,3	Excision treatment types
<b>Length</b> – the distance from the distal or external margin to the proximal or internal margin	Excision specimen dimensions
<b>Thickness</b> – the distance from the stromal margin to the surface of the excised specimen	
<b>Circumference (optional)</b> – the perimeter of the excised specimen	

**Figure 1: Type 3 excision and line drawing of LLETZ specimen with designation of dimensions**



**Table C: 2011 IFCPC Clinical and Colposcopic Terminology of the Vagina**

Pattern	Section
Adequate or inadequate for the reason (eg, inflammation, bleeding, scar) Transformation zone	General assessment
Squamous epithelium: mature or atrophic	Normal colposcopic findings
<b>General principles</b> Upper third or lower two-thirds Anterior, posterior, or lateral (right or left)	Abnormal colposcopic findings
<b>Grade 1 (Minor)</b> Thin acetowhite epithelium, fine punctuation fine mosaic	
<b>Grade 2 (Major)</b> Dense acetowhite epithelium coarse punctuation coarse mosaic	
<b>Suspicious for invasion</b> Atypical vessels Additional signs: fragile vessels, irregular surface, exophytic lesion, necrosis ulceration (necrotic), tumor or gross neoplasm	Miscellaneous findings
<b>Nonspecific</b> Columnar epithelium (adenosis) Lesion staining by Lugol's solution (Schiller's test): Stained or nonstained, leukoplakia	
Erosion (traumatic), condyloma, polyp, cyst, endometriosis, inflammation, vaginal stenosis, congenital transformation zone	

La *sensibilità* della colposcopia (per lesioni di alto grado o maggiori) è di circa il 96%, mentre la sua *specificità* è del 48%. Ma la variabilità è molto elevata in dipendenza dell'esperienza dell'operatore.

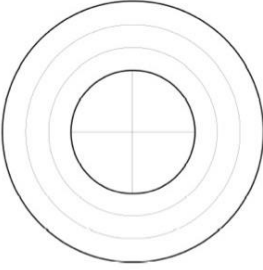


Al termine dell'esame *colposcopico* (cervice e vagina) si deve procedere all'esame *vulvoscopico* (che consente di evidenziare, con o senza acido acetico, lesioni in regione vulvare, perineale, perianale ed anale).

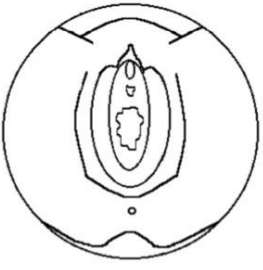
SCHEDA COLPOSCOPIA - VULVOSCOPIA

INDICAZIONI ALL'ESAME	Data	Esito
PAP TEST		
HPV TEST		
BIOPSIA		
Sospetto clinico o sintomi:		
<b>INSODDISFACENTE</b>		
per: flogosi <input type="checkbox"/> sanguinamento <input type="checkbox"/> cicatrici <input type="checkbox"/> distrofia <input type="checkbox"/> cervice non visibile <input type="checkbox"/>		
<b>CONCLUSIVO</b>		
Giunzione squamo-colonnare: <b>tipo 1</b> (completamente esocervicale) <input type="checkbox"/> <b>tipo 2</b> (componente endocervicale) <input type="checkbox"/> <b>tipo 3</b> (non interamente visibile) <input type="checkbox"/>		
<b>QUADRO COLPOSCOPICO NORMALE</b>		
Epitelio squamoso originale: maturo <input type="checkbox"/> ipotrofico <input type="checkbox"/> atrofico <input type="checkbox"/> Epitelio cilindrico: ectopia <input type="checkbox"/> (meno di un terzo <input type="checkbox"/> oltre un terzo <input type="checkbox"/> Epitelio metaplastico <input type="checkbox"/> cisti di Naboth <input type="checkbox"/> sbocchi ghiandolari normali <input type="checkbox"/> Deciduiosi (in gravidanza) <input type="checkbox"/>		
<b>QUADRO COLPOSCOPICO ANORMALE</b>		
<b>Grado 1 (reperti minori):</b>		
Epitelio aceto-bianco sottile <input type="checkbox"/> Bordo geografico irregolare <input type="checkbox"/> Mosaico regolare <input type="checkbox"/> Puntato regolare <input type="checkbox"/>		
<b>Grado 2 (reperti maggiori):</b>		
Epitelio aceto-bianco ispessito <input type="checkbox"/> Rapida comparsa acetoreattività <input type="checkbox"/> Sbocchi ghiandolari ispessiti <input type="checkbox"/> Segno del margine interno <input type="checkbox"/> Segno del solco <input type="checkbox"/> Mosaico irregolare <input type="checkbox"/> Puntato irregolare <input type="checkbox"/>		
<b>QUADRO COLPOSCOPICO SOSPETTO PER INVASIONE</b>		
Vasi atipici <input type="checkbox"/> segni aggiuntivi (vasi fragili, superficie irregolare, lesione esofitica, necrosi, ulcerazione, tumore evidente) <input type="checkbox"/>		
<b>REPERTI MISCELLANEI</b>		
Zona di trasformazione congenita <input type="checkbox"/> Condiloma <input type="checkbox"/> (sede .....)		
Polipo <input type="checkbox"/> (esocervicale/endocervicale) Flogosi <input type="checkbox"/> Stenosi O.U.E. <input type="checkbox"/>		
Anomalia congenita <input type="checkbox"/> Esiti di trattamento <input type="checkbox"/> Endometriosi <input type="checkbox"/>		
Altro <input type="checkbox"/> (mollusco contagioso, HSV, angiomi, etc.) .....		

COLPOSCOPIA



VULVOSCOPIA



OPERATORE			
Si esegue:	Pap test <input type="checkbox"/>	Biopsia <input type="checkbox"/>	Altro <input type="checkbox"/>
<b>Vaccinazione HPV</b>	Data	Vaccino	non effettuata <input type="checkbox"/>
<b>Programma</b>			

*Esempio di Scheda Colposcopica*

La diagnosi citologica, colposcopica ed istologica porta in ultima analisi al riconoscimento delle diverse entità patologiche del tratto genitale inferiore.

Ciò è sufficiente ad impostare il *programma terapeutico* oppure il *follow-up*.



## Sez. 2 – INFEZIONE CLINICA E SUBCLINICA

### INFEZIONE GENITALE CLINICA: CONDILOMATOSI FLORIDA ANOGENITALE

I condilomi genitali, pur non rappresentando una vera e propria condizione preneoplastica, contengono sempre la presenza di *gradi minori di displasia*, spesso responsabili di risultati citologici anormali. Oltre il 90% delle lesioni condilomatose genitali è associato ai tipi di HPV 6 e 11. La diagnosi di condiloma florido può essere confermata istologicamente, benché la biopsia si renda necessaria solamente in alcune circostanze:

- diagnosi non certa
- lesioni che non rispondono ai trattamenti
- malattia che peggiora in corso di terapia
- pazienti immunocompromessi
- condilomi pigmentati, duri, fissi o ulcerati.

I *condilomi acuminati* non devono essere confusi con la *“papillomatosi vestibolare”* nella donna e con le *“papule perlacee del pene”* (PPP) nell’uomo. Queste ultime due condizioni infatti possono essere sia HPV-negative sia HPV-positive, ma non devono essere trattate chirurgicamente in quanto sono assolutamente benigne e non sono un segno di una malattia sessualmente trasmessa.



*Condilomi floridi vulvoperineali*



*Condilomi floridi penieni*

I condilomi sono trasmessi attraverso il *contatto genitale* (non necessariamente con penetrazione), più spesso tramite rapporto sessuale vaginale o anale. L’uso del preservativo può ridurre, ma non eliminare il rischio di trasmissione ai partner non infettati; infatti l’infezione può essere trasmessa alla donna da aree dell’asta peniena non ricoperte dal preservativo, dall’inguine, dallo scroto, o dal pube. L’impiego del preservativo non si è dimostrato efficace nemmeno nel migliorare l’esito del



trattamento dei condilomi anogenitali ma – potendo almeno in parte prevenire la trasmissione ai partner non infettati – deve essere comunque incoraggiato (anche allo scopo di prevenire altre infezioni sessualmente trasmesse).



***Micropapillomatosi vestibolare***



***Papule perlacee del pene (PPP)***

Circa due terzi degli individui che hanno un contatto sessuale con un soggetto affetto da condilomi floridi svilupperà condilomatosi, generalmente entro 3 mesi dal contatto. L'incubazione però, può variare da 2 settimane fino anche a 20 mesi dopo il contagio e molto spesso risulta impossibile determinare quando e da chi l'infezione sia stata contratta, in quanto i partner sessuali possono essere infetti anche se non hanno segni o sintomi. Ciò è in parte conseguenza della *predisposizione genetica* che risulta necessaria sia per l'acquisizione che per la persistenza dell'infezione da HPV. Inoltre il virus può rimanere *latente* anche per anni, prima che possano comparire i condilomi o altri segni di infezione da HPV: in coppie che non hanno avuto partner sessuali per molti anni, la donna può sviluppare un Pap test anormale a causa di un precedente contatto. Ci sono evidenze di trasmissione dell'HPV attraverso il sesso orale. La trasmissione attraverso oggetti inanimati quali superfici ambientali e vestiti è stata ipotizzata, mentre è documentata la trasmissione attraverso le dita, vibratorii, *sex toys* e strumenti come una sonda transvaginale o uno speculum non sterilizzato. A seconda delle dimensioni e della sede anatomica, i condilomi possono risultare dolorosi, friabili e pruriginosi, anche se di solito sono asintomatici. Oltre ai genitali esterni (vulva, perineo, cute perianale, pene e scroto), le lesioni possono manifestarsi – prevalentemente in modo asintomatico – a livello della cervice uterina, della vagina, dell'uretra, dell'ano e raramente del cavo orale.



***Condilomi floridi perianali nella donna***



***Condilomi floridi perianali nell'uomo***



**Condilomi del cavo orale**

I tipi di HPV 16, 18, 31, 33 e 35 vengono occasionalmente ritrovati nei condilomi genitali visibili e sono stati associati alle neoplasie squamose intraepiteliali ed ai carcinomi cervicali, vaginali e dei genitali esterni (vulvari, anali e penieni). Non bisogna infine dimenticare che pazienti con condilomi genitali visibili possono risultare infettati simultaneamente con tipi di *HPV multipli*: tuttavia non vi sono dati che sostengano l'impiego di routine di test virali tipo-specifici (HPV test) nella gestione dei condilomi genitali visibili.

Lo *stress psicologico* di essere portatori di condilomatosi genitale è spesso maggiore della morbilità della malattia e perciò un trattamento efficace è cruciale. Nella maggior parte dei pazienti il trattamento può indurre periodi di guarigione. Se non vengono trattati, i condilomi genitali visibili possono risolversi spontaneamente, rimanere invariati, oppure estendersi in dimensione e/o numero. I dati esistenti indicano che le terapie attualmente disponibili per i condilomi possono ridurre l'infettività, ma probabilmente non la eliminano. Con qualunque tipo di terapia il DNA virale può persistere in *forma latente* nel tessuto circostante e può portare a *ricorrenza* di lesioni visibili. Non c'è evidenza definitiva che suggerisca che uno qualunque dei trattamenti disponibili sia superiore agli altri e che un unico trattamento sia ideale per tutti i pazienti o per tutti i condilomi. Le terapie raccomandate per la condilomatosi florida anogenitale si distinguono in terapie applicate dal paziente (*podofilottossina* soluzione allo 0,5%; *imiquimod* crema al 5% o al 3,75%; *sinecatechine* unguento al 15%) e terapie praticate dal medico (*acido tricloroacetico* 80-90%; *crioterapia*; *rimozione chirurgica* mediante escissione tangenziale con forbici, bisturi, *LASER CO<sub>2</sub>* o *elettrochirurgia*, inclusa l'*ansa termica*, o vari tipi di spatole o punte). Indipendentemente dalla tecnica, il 20-30% dei pazienti svilupperà nuove lesioni ai bordi del tessuto trattato e/o in sedi remote. La *LASER* terapia può venire impiegata con due modalità: *LASER-vaporizzazione* e *LASER-escissione*. La prima consiste nella distruzione del tessuto fino al piano chirurgico interessato, mentre la seconda consente di escindere il tessuto e quindi permette l'esame istologico del pezzo operatorio.



I vaccini HPV, pur avendo azione profilattica e non terapeutica, si sono dimostrati efficaci nel *ridurre le recidive dopo trattamento* per condilomatosi florida (azione adiuvante) e vanno pertanto proposti anche in queste pazienti.

### **Trattamenti in gravidanza**

Podofilossina e imiquimod non dovrebbero essere utilizzati durante la gravidanza. Dato che i condilomi genitali possono proliferare e divenire friabili nel corso della gestazione, molti specialisti sostengono la necessità della loro rimozione in gravidanza (dopo la fine del primo trimestre: l'epoca consigliata va dalla 14 alla 34 settimana). Tuttavia è anche possibile optare per un comportamento di semplice attesa, anche data la frequente recidiva in corso di gravidanza. I tipi di HPV 6 e 11 possono raramente causare *papillomatosi laringea* nei neonati e nei bambini: la via di trasmissione (transplacentare, perinatale, postnatale) non è completamente chiarita. Il valore preventivo del *taglio cesareo* non è noto; perciò il parto cesareo non deve mai essere effettuato al solo intento di prevenire la trasmissione dell'infezione da HPV al neonato.



*Condilomatosi florida in gravidanza*

### **Trattamenti in pazienti immunocompromessi**

L'immunodeficienza inibisce l'eliminazione dell'infezione da HPV e facilita la sua riattivazione. Soggetti immunodepressi a causa di infezione da HIV o per altre ragioni, possono non rispondere alle terapie per i condilomi anogenitali alla stessa stregua dell'ospite immunocompetente e possono manifestare più frequenti recidive dopo trattamento. Carcinomi squamocellulari che insorgono in condilomi o che assomigliano ai condilomi, possono inoltre verificarsi più frequentemente fra gli individui immunodepressi, richiedendo pertanto un maggiore ricorso alla biopsia per la conferma della diagnosi.

Questi condilomi devono essere attentamente valutati e adeguatamente trattati, per l'elevata contagiosità, la possibile presenza di sintomi e l'impatto psicologico che quasi sempre determinano: prima di procedere a qualunque tipo di trattamento è però indispensabile escludere le forme pretumorali e tumorali, che talvolta anche nelle condilomatosi floride possono essere associate.



Le varie opzioni terapeutiche non sempre risultano efficaci e vi è un alto tasso di *persistenza* o di *ricidiva* delle lesioni. Allo stato attuale delle conoscenze, la *terapia chirurgica* si è dimostrata superiore a quella medica. Una combinazione fra trattamento chirurgico (elettrocauterizzazione, LASER-vaporizzazione) e trattamento medico (cidofovir, imiquimod) si è rivelata la metodica più efficace nell'eliminazione delle lesioni e nella riduzione della frequenza delle recidive in questa popolazione di pazienti immunodepressi.





*Condilomatosi anogenitale in giovane donna con trapianto di fegato (per malattia di Wilson)*



*Dopo l'intervento chirurgico*





*Condilomatosi florida in paziente HIV-positiva*

### **Counseling**

Occorre trasmettere chiaramente i seguenti messaggi:

- l'infezione genitale da papillomavirus è un'infezione virale molto comune fra la popolazione adulta sessualmente attiva
- l'infezione è quasi sempre sessualmente trasmessa, ma il periodo di incubazione è variabile ed è spesso difficile determinare la sorgente dell'infezione; all'interno di una relazione i partner sessuali sono generalmente già infetti al momento della diagnosi, benché possano mancare i sintomi o i segni dell'infezione
- la storia naturale dei condilomi genitali è solitamente benigna; i tipi di HPV che generalmente causano i condilomi genitali esterni non sono associati al cancro e la ricorrenza delle lesioni nei primi mesi dopo il trattamento è molto comune e solitamente indica persistenza piuttosto che reinfezione
- la probabilità di trasmissione ai futuri partner e la durata della contagiosità dopo trattamento non sono note
- dato che l'infezione genitale da HPV è comune fra i soggetti sessualmente attivi e dato che la durata della contagiosità è sconosciuta, il vantaggio di rivelare ai futuri partner una passata diagnosi di infezione genitale da HPV non è chiaro; invece dovrebbero essere incoraggiate discussioni su altre malattie a trasmissione sessuale
- l'anamnesi sessuale dei partner precedenti non è raccomandata (mentre può essere utile l'informazione di un recente cambio di partner)
- essere portatori di HPV non implica difficoltà a concepire o a portare a termine una gravidanza, né controindica il parto spontaneo per via vaginale in assenza di altri motivi.

*Il più benigno dei condilomi e la più preoccupante delle neoplasie intraepiteliali sono collegati da uno spettro di continue modificazioni morfologiche.*

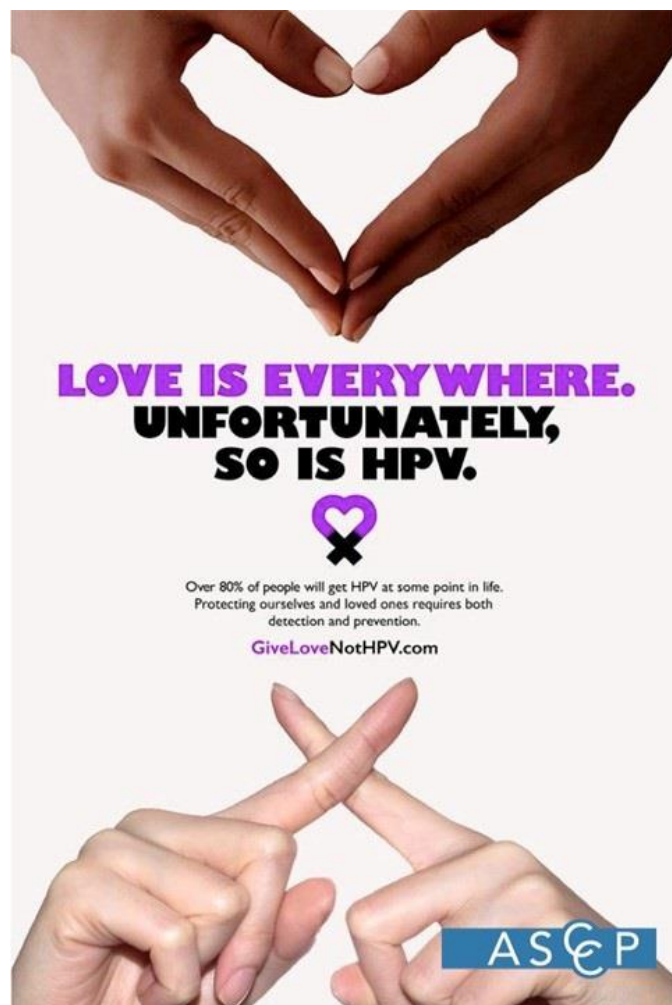
### **INFEZIONE GENITALE SUBCLINICA**

Le forme floride si riscontrano fino al 10% dei soggetti sessualmente attivi e, come abbiamo visto, devono essere attentamente valutate e adeguatamente trattate, per l'elevata contagiosità, la possibile presenza di sintomi e l'impatto psicologico che quasi sempre determinano nei soggetti che ne sono affetti (condilomi).

L'infezione subclinica comprende invece situazioni in cui l'infezione viene diagnosticata sulla cervice uterina e in vagina dall'HPV test, dal Pap test, dalla colposcopia o biopsia; a livello vulvare, penieno o di altra cute genitale dalla comparsa di aree bianche con o senza applicazione di acido acetico al 3% o 5%. Si verifica molto più frequentemente delle lesioni genitali visibili, sia tra gli uomini che tra le donne (cosiddetti *condilomi piatti*). Non è ancora chiaro se i pazienti con infezione subclinica da HPV siano altrettanto contagiosi quanto i pazienti che hanno lesioni esofitiche.

Le sezioni successive entrano nello specifico dei vari organi coinvolti in tutte queste infezioni virali.

La giornata del **4 Marzo** è stata dichiarata nel 2018 "giornata mondiale per la lotta all'HPV (*HPV International Awareness Day*), con lo scopo di sensibilizzare la popolazione sull'importanza della vaccinazione anti-HPV e la prevenzione delle malattie HPV correlate.



L'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) ha preparato il poster sopra riportato, che a mio avviso è abbastanza inquietante e veicola un messaggio troppo ansiogeno.



Alla sesta edizione della “*International Preventing Overdiagnosis Conference*” tenutasi a Copenhagen dal 20 al 22 agosto 2018, ho presentato una relazione che si concludeva con il ribaltamento di quel messaggio:



Il senso è quello di evidenziare che se anche il virus è ovunque, prendersi di cura di se stessi e del proprio partner (vaccinazione, screening, non fumare, etc.) costituisce l’arma più efficace per combattere le malattie correlate a tutte queste infezioni.

*Non esiste un trattamento curativo per il papillomavirus*: i trattamenti sono diretti verso le lesioni associate all’HPV, mentre le infezioni da HPV in assenza di malattia evidenziabile non vengono trattate. Oltre che per l’alta prevalenza, l’infezione subclinica non deve essere trattata in quanto il valore preventivo della terapia di queste forme non è dimostrato. La diagnosi di infezione genitale subclinica da HPV è spesso una diagnosi non definitiva e non è stata identificata alcuna terapia che eradichi l’infezione. Pertanto la gestione di queste pazienti deve essere finalizzata alla diagnosi precoce ed alla terapia delle *lesioni preneoplastiche* che eventualmente si associano (**CIN, VaIN, VIN** nelle donne; **PeIN** nei maschi; **AIN e PAIN** in entrambi i sessi).

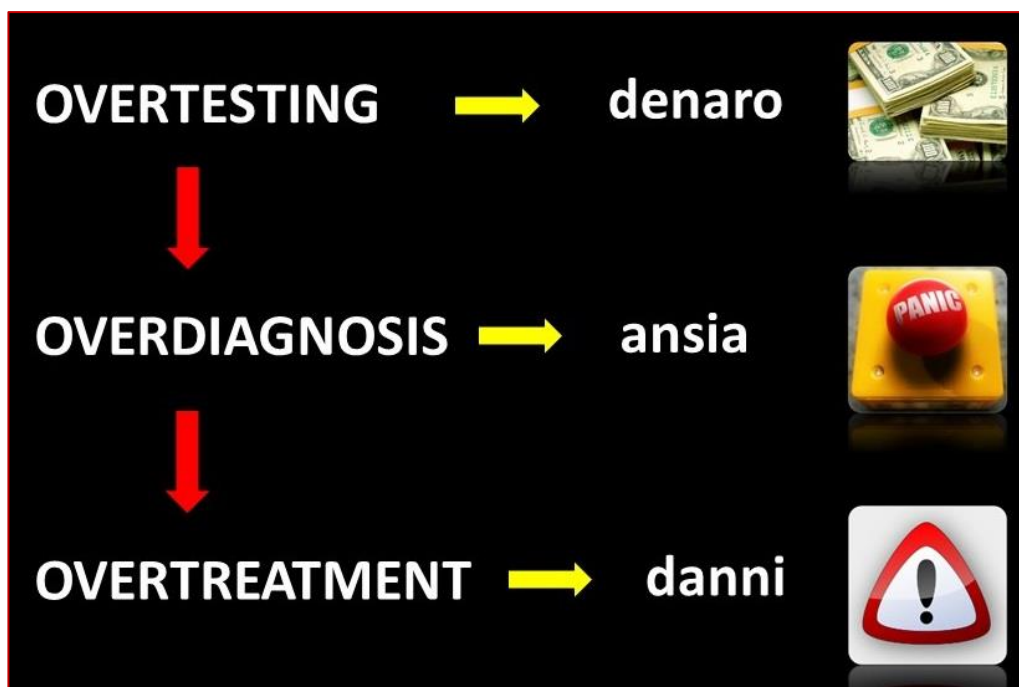
Se da una parte infatti la preoccupazione del medico è soprattutto quella di non perdere una lesione preneoplastica di alto grado, d’altra parte risulta anche altrettanto importante evitare il rischio di *sovradignosi* e dei relativi possibili *sovratrattamenti*. Prestazioni diagnostiche inappropriate comportano costi molto maggiori di quelli legati al singolo esame richiesto, in quanto contemplano

tutta una serie di successivi controlli, test ed esami rivolti sia alla paziente che spesso anche al partner, oltre ad un sottovalutato carico emotivo.

L'*overdiagnosis* è una combinazione tossica di interessi personali e buone intenzioni (Iona Heath).

### Conseguenze dell'*overdiagnosis*:

- effetti negativi dal fatto di risultare "etichettati"
- risvolti emotivi, psicosessuologici e relazionali molto importanti
- danni dovuti a test e trattamenti non necessari
- spreco di risorse
- distrazione da altri compiti importanti



A parte gli interventi chirurgici (ablativi o escissionali) deputati alla distruzione o all'asportazione di eventuali aree anatomiche, esiste in commercio tutta una serie di prodotti farmaceutici (integratori, vitamine, omeopatici, probiotici, etc.) che possono essere di qualche supporto, ma nessuno dei quali è stato finora validato ai fini di debellare l'HPV, nonostante la pubblicità delle ditte produttrici.

Forse la presenza di un microbiota 'malsano' (impoverito delle specie di lattobacilli) rende alcune donne più suscettibili alla persistenza dell'HPV e allo sviluppo di CIN e cancro. Al contrario, può essere che l'infezione da HPV abbia un impatto sulle difese immunitarie dell'ospite e sul metabolismo mucosale, con un effetto avverso sulla composizione del microbiota vaginale (*vedi anche sez. 4*).

«*Primum non nocere*»

## Sez. 3 - LESIONI SQAMOSE INTRAEPITELIALI CERVICALI E LESIONI GHIANDOLARI CERVICALI

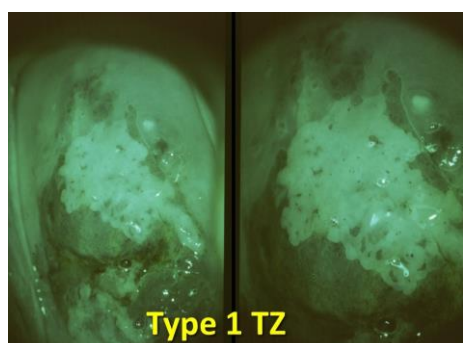
### NEOPLASIA INTRAEPITELIALE CERVICALE (CIN)

Come più volte ribadito, la persistenza per molti mesi o per molti anni dell'infezione da HPV può portare ad una lesione precancerosa; tuttavia meno del 10% di infezioni persistenti da HPV ad alto rischio porta al cancro, dopo un intervallo variabile medio di circa 10 anni.

Di fronte ad un esito citologico o virologico anormale il primo approccio diagnostico è l'effettuazione di un *esame colposcopico*. Mediante la colposcopia è possibile visualizzare le lesioni cervicali ed eseguire una o più biopsie mirate: l'esame istologico è infatti considerato il *gold standard* per questo tipo di patologia. I quadri colposcopici distinguono le *lesioni minori* dalle *lesioni maggiori*, così da permettere di indirizzare correttamente il prelievo bioptico, quando ritenuto necessario.

Il primo passo dell'esame colposcopico è sempre la valutazione della giunzione squamo-colonnare:

#### *Tipi di giunzione squamo-colonnare*



**Tipo 1**  
totalmente esocervicale  
completamente visibile



**Tipo 2**  
componente endocervicale  
ma completamente visibile



**Tipo 3**  
componente endocervicale  
non completamente visibile

Un epitelio aceto-bianco ispessito, una rapida comparsa dell'acetoreattività, un quadro di mosaico irregolare o di puntato irregolare, sbocchi ghiandolari ispessiti, così come il segno del "margine interno" e quello del "solco", sono tutti elementi che devono guidare la scelta del punto esatto dove effettuare uno o più prelievi bioptici mirati.

Istologicamente le CIN si distinguono in **CIN 1**, **CIN 2** e **CIN 3/CIS**, anche se è consigliabile utilizzare anche qui come per la citologia, la terminologia binaria che distingue lesioni di *basso grado (LSIL)* e lesioni di *alto grado (HSIL)*, allo scopo di ridurre la variabilità diagnostica e migliorare gli esiti del trattamento. La colorazione con *p16* può essere di ausilio nelle CIN 2 (una CIN 2 *p16* negativa va considerata CIN 1, mentre una CIN 2 *p16* positiva va considerata una CIN 3).

Ci sono poi i quadri colposcopici sospetti per neoplasia invasiva: *vasi atipici, vasi fragili, superficie irregolare, lesione esofitica, necrosi, ulcerazione*.

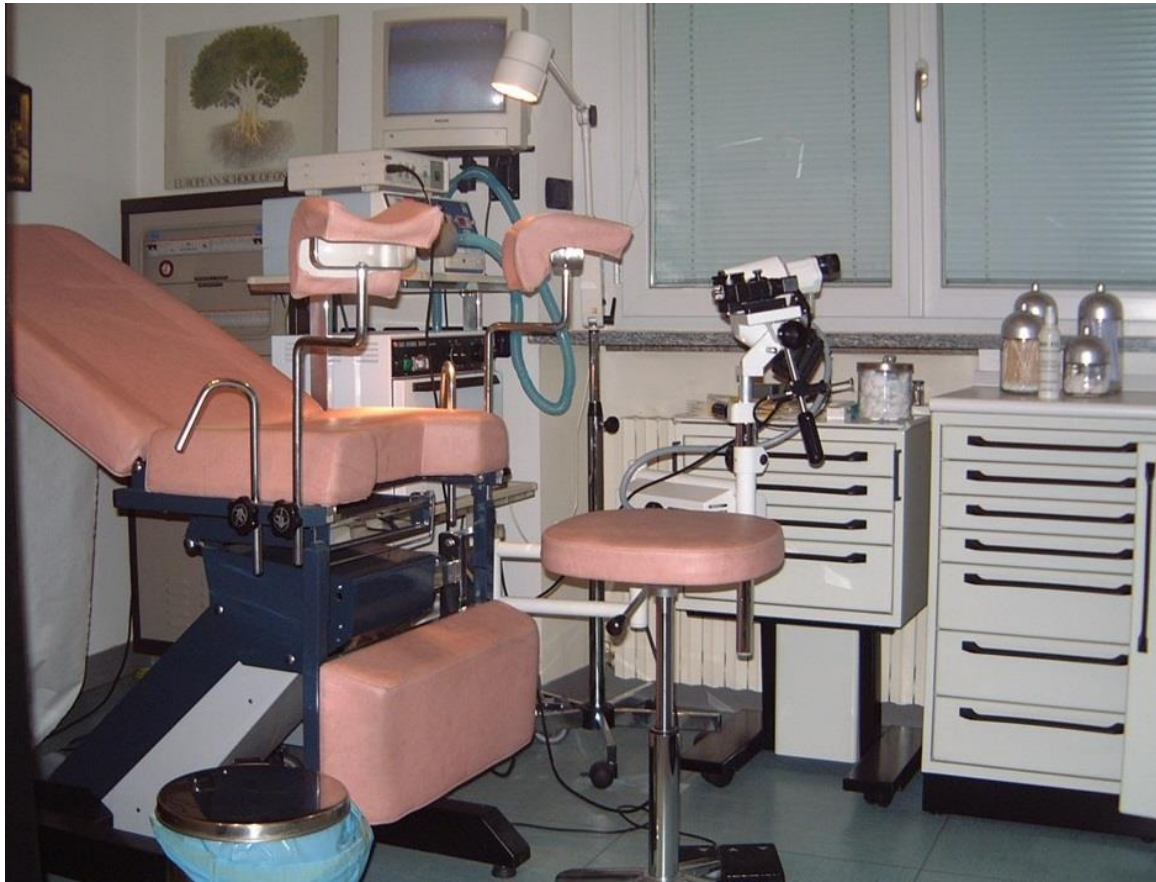
Infine i reperti miscelanei sono: *zona di trasformazione congenita (un tempo definita "DES-like lesion")*, *i condilomi, i polipi cervicali, i quadri infiammatori, le stenosi, le anomalie congenite, gli esiti di progressi trattamenti, l'endometriosi*. La *decidua gravidica* rientra invece nei quadri colposcopici normali di una donna in gravidanza.



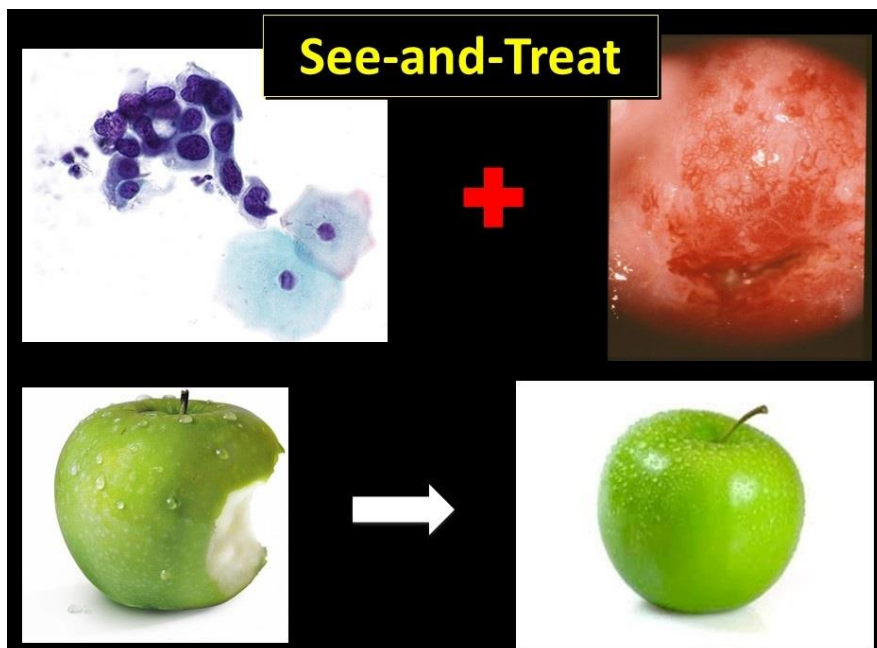
Esistono varie pinze da biopsia, ma le più comode sono quelle a manico corto e a punta tonda (in quanto meno traumatiche). Si possono effettuare biopsie anche con un'ansa termica di piccole dimensioni (ma è meglio riservarle a casi particolari onde evitare gli artefatti da causticazione).

Ognuno utilizzerà nella pratica clinica colposcopica gli strumenti con cui ha più dimestichezza.





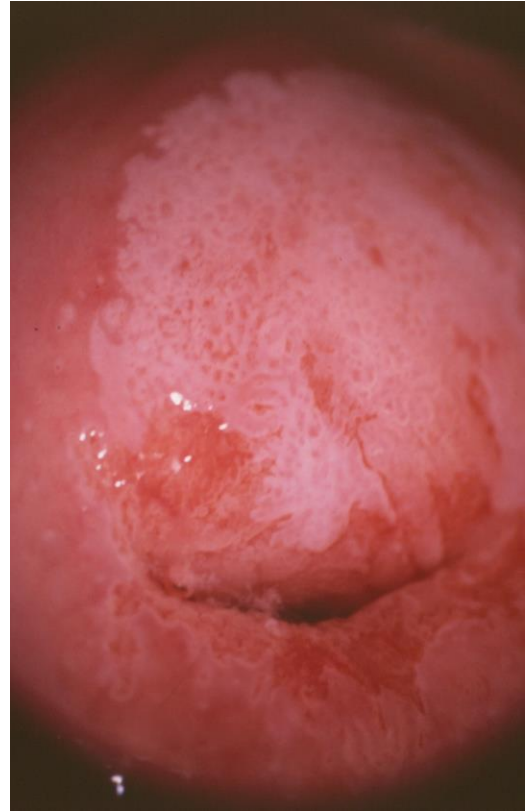
Vi è anche la possibilità – in alcuni casi ben selezionati – di eseguire un intervento escissionale immediato, nel senso di evitare il passaggio dalla biopsia (cosiddetto “*see & treat*” o “*expedited treatment*”), qualora ad un esito citologico di alto grado si associ un quadro colposcopico suggestivo per lesioni maggiori, purché la donna abbia più di 25 anni e non sia in gravidanza. Ciò fa risparmiare tempo, denaro e ansia. L’intervento può talvolta essere effettuato il giorno stesso dell’esame colposcopico, se la paziente – adeguatamente informata – è d’accordo, oppure programmato ad altra data (evitando comunque il passaggio dal prelievo bioptico). Il patologo avrà così a disposizione un campione intero anziché un campione “morsicato”.



Le quattro figure seguenti mostrano, a titolo esemplificativo, quadri colposcopicci associabili a lesioni di *basso grado* oppure di *alto grado*.



***Mosaico regolare (lesione minore, G1)***



***Puntato regolare (lesione minore, G1)***



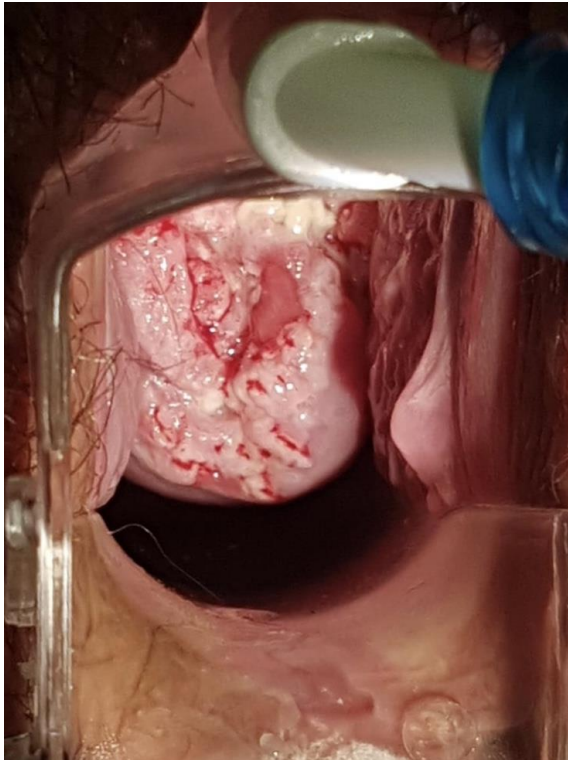
***Mosaico irregolare (lesione maggiore, G2)***



***Mosaico-puntato irregolari (lesione maggiore, G2)***



Le figure seguenti mostrano invece le **forme invasive** di una lesione cervicale e di una vaginale e rappresentano il fallimento della prevenzione (più frequentemente per mancata adesione allo screening, ma raramente anche per test *falsi negativi*).



*Carcinoma invasivo della cervice uterina*



*Carcinoma invasivo della vagina*

Si stima che circa il 64% di *tutti i cancri HPV-correlati* sia attribuibile agli **HPV 16** o **18**; circa il 10% soprattutto ad altri cinque tipi (**HPV 31, 33, 45, 52, 58**). Per quanto riguarda in particolare i cancri della *cervice uterina*, il 66% è dovuto agli HPV 16 e 18, mentre il 15% agli altri cinque tipi. Infine, circa il 50% delle *lesioni cervicali di alto grado* ( $\geq$  CIN 2) sarebbero causate dagli HPV 16 o 18, mentre circa il 25% dagli altri cinque tipi.

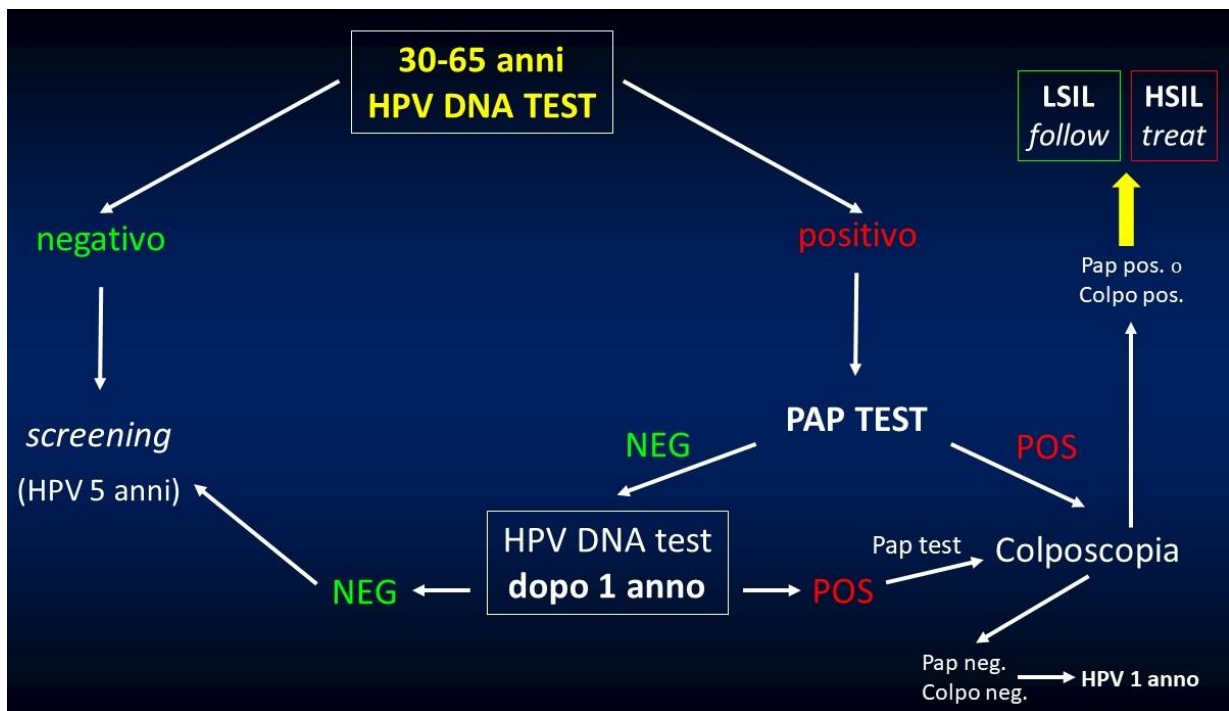
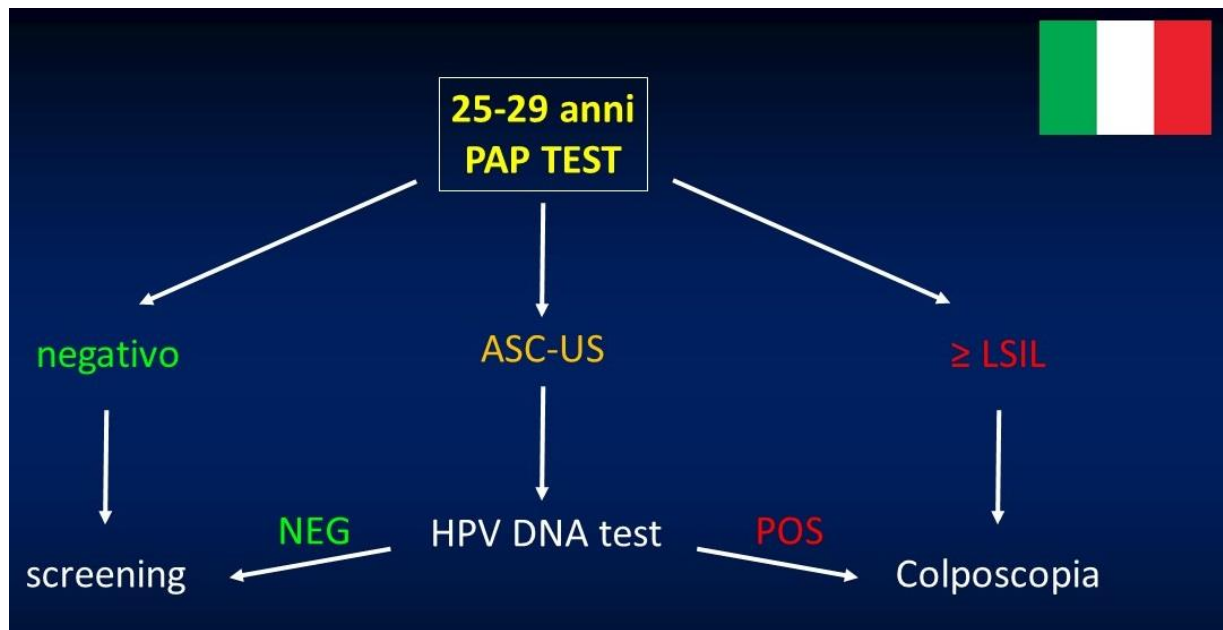
## Screening



< 25 anni	no screening
25-30 anni	Pap test ogni 3 anni
30-65 anni	HPV test ogni 5 anni
> 65 anni	no screening (se 2 HPV test negativi consecutivi o 3 Pap test negativi negli ultimi 10 anni, di cui il più recente negli ultimi 3-5 anni)

Donne con "segni" o "sintomi" sospetti (perdite ematiche atipiche, spotting post-coitale, algie pelviche, leucorrea acquosa, etc): **COLPOSCOPIA** anche se test di screening negativi

**Gestione in base al Pap test di invio (o di triage):**



Il senso del “*triage*” testing è la riduzione del numero di colposcopie in eccesso, ma ciò avviene a discapito di una modesta riduzione del tasso di rilevamento; per questo motivo un approccio potenziale per aumentare il rilevamento è la sorveglianza tramite *re-testing* dei casi con test di triage negativo. Infatti una donna HPV positiva con Pap test negativo viene ricontrollata a distanza di un anno con solo HPV test (mentre è inviata a colposcopia per qualunque positività al Pap test).

I programmi di screening cervicale (organizzato o spontaneo) NON si riferiscono all’incontro con lo specialista ginecologo, ma costituiscono un invito riferito alla popolazione generale (circa 15 milioni di donne in Italia) da parte dello Stato o delle Regioni, con l’obiettivo di identificare precocemente le donne portatrici di lesioni preneoplastiche di alto grado ( $\geq$  CIN 2). Pertanto la donna (o la coppia) che si presenta alla nostra attenzione deve essere valutata in relazione a diversi fattori specifici per ogni singolo caso. Il “rischio percepito” è spesso superiore al “rischio reale” (ma va asseccato).

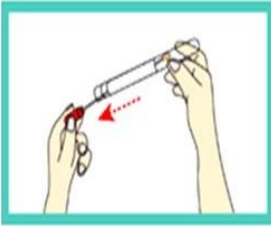


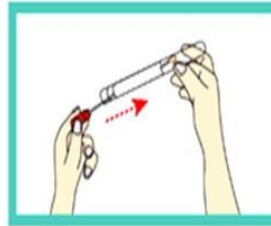


## Self sampling

Mentre il prelievo citologico richiede un corretto campionamento dell'area cervicale (esocervice ed endocervice) da parte di un operatore, la ricerca degli HPV oncogeni (HPV test) consente anche l'*autoprelievo* da parte della paziente, che ha dimostrato una buona accuratezza ed un'elevata accettabilità da parte della donna (che così non deve recarsi in ospedale o in ambulatorio).

### HOW TO TAKE YOUR OWN HPV TEST

### SELF SAMPLING

			
<b>STEP ONE</b>	<b>STEP TWO</b>	<b>STEP THREE</b>	<b>STEP FOUR</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lower your underwear</li><li>• Twist the red cap and pull out the swab</li><li>• Look at the swab and note the red mark closest to the soft tip</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Get in a comfortable position</li><li>• Insert the swab into your vagina, aiming to insert up to the red mark</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rotate the swab gently 1 - 3 times</li><li>• Then remove the swab</li><li>• It should not hurt</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Remove the swab and place it back in the tube</li><li>• Return the tube to your doctor or nurse</li><li>• If you have any questions, ask your doctor or nurse</li></ul>

Il materiale viene poi portato in laboratorio oppure prelevato direttamente al domicilio dalla ditta, e i risultati possono anche essere trasmessi tramite *posta elettronica certificata* con le indicazioni su come procedere in base all'esito degli stessi.

### Esiti citologici:

**Pap test ASC.** Un referto citologico ASC-US con HPV DNA negativo è da considerarsi un Pap test negativo. Un referto ASC-US con HPV DNA positivo (o non noto) è da considerare alla pari di un Pap test LSIL. Un referto ASC-H è da considerarsi alla pari di un Pap test HSIL indipendentemente dall'HPV test. Come già accennato, la percentuale di ASC non deve superare il 5% del totale (con un ottimale del 2%).

**Pap test LSIL.** La frequenza delle LSIL è compresa fra l'1,6% e il 7,7% a seconda del tipo di popolazione sottoposta a screening. Vi è una correlazione relativamente scarsa fra il grado della lesione identificata dal Pap test ed il grado della lesione identificata su biopsia colposcopicamente mirata. Una CIN 2-3 istologicamente confermata viene rilevata in circa il 15-30% delle donne sottoposte a colposcopia per LSIL citologica.

Pertanto le lesioni di basso grado devono essere definite tali dopo la conferma colposcopica/istologica. Un referto citologico LSIL accompagnato da un quadro colposcopico di basso grado può consentire un controllo colposcopico a distanza di circa 6 mesi: l'esecuzione di un prelievo biotico o di un curettage endocervicale sono a discrezione del colposcopista.

**Pap test HSIL.** Un risultato citologico HSIL costituisce un reperto significativo, in quanto identifica un gruppo di donne che sono a rischio relativamente alto di risultare affette da una CIN 2-3 o da un carcinoma cervicale invasivo. Approssimativamente il 70-75% delle donne con HSIL avrà alla colposcopia una CIN 2-3 istologicamente confermata e l'1-2% avrà un cancro cervicale invasivo. In

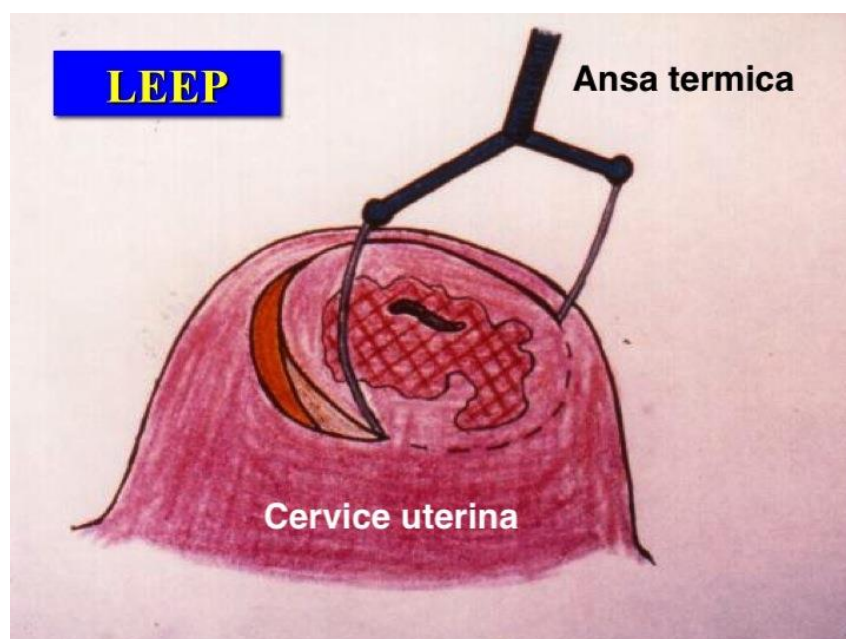
donne con HSIL ed impressione colposcopica di lesione di alto grado, una valutazione iniziale del caso mediante l'impiego di una procedura escissionale diagnostica è un'opzione accettabile ("see and treat"), mentre l'impiego di un programma che preveda il Pap test ripetuto o l'HPV DNA test non è raccomandato.

**Pap test AGC.** Le diagnosi di cellule ghiandolari atipiche rappresentano lo 0,5% di tutti i Pap test e comportano un rischio di una diagnosi di CIN dal 9% al 54%, di un adenocarcinoma in situ (AIS) dallo 0 all'8% e di carcinoma invasivo dall'1% al 9%. In assenza di quadri colposcopici significativi, è indicata l'esecuzione di un *prelievo endocervicale*. In caso di negatività, è comunque prudente un controllo ravvicinato, la rilettura del reperto citologico e la valutazione dell'*endometrio* e degli *annessi* (al fine di escludere patologie a carico di questi organi).

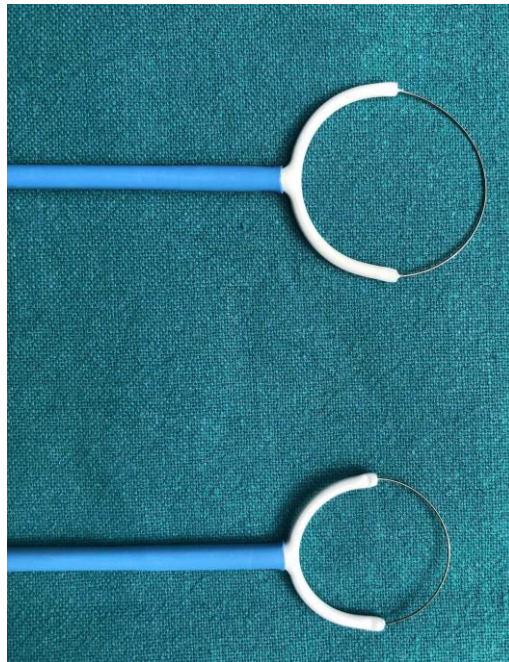
Sulla base del referto colposcopico successivo al Pap test, suffragato dall'eventuale esito istologico, è possibile prevedere *differenti scenari*.

Lesioni squamose di *basso grado* (HPV e CIN 1) rilevate inizialmente con il Pap test vengono semplicemente ricontrollate a 6-8 mesi di distanza in caso di conferma istologica per basso grado o di negatività colposcopica e/o istologica. Questa condotta è giustificata dall'elevato tasso di regressione spontanea delle lesioni virali. La non visualizzazione della giunzione squamo-colonnare necessita però di una valutazione del canale cervicale, mediante *endocervicoscopia* o *curettaggio*. Non esistono dati che suggeriscano che il follow-up di pazienti con CIN 1 persistente per più di 24 mesi sia poco sicuro, in donne informate e consenzienti.

Lesioni squamose di *alto grado* (CIN 2 e CIN 3) rilevate inizialmente con il Pap test vengono ricontrollate a distanza di 3 mesi solo in caso di biopsia negativa; se positiva per CIN 1 è possibile optare per un trattamento escissionale immediato o il ricontrollo a 3 mesi. Viceversa in tutti i casi di conferma colposcopica/istologica per alto grado, si deve procedere all'asportazione della lesione mediante escissione a radiofrequenza con ansa termica (*LLETZ = Large Loop Excision of the Transformation Zone*, o *LEEP = Loop Electrosurgical Excision Procedure*) o con ago (*NETZ = Needle Excision of the Transformation Zone*, o *SWETZ = Straight Wire Excision of the Transformation Zone*) oppure mediante escissione con LASER CO<sub>2</sub>. Per essere efficace, il trattamento richiede la rimozione dell'intera *zona di trasformazione*, piuttosto che l'eliminazione selettiva della lesione identificata colposcopicamente. Tutti i trattamenti devono essere eseguiti sotto controllo colposcopico.



*Tecnica di escissione cervicale mediante LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure)*

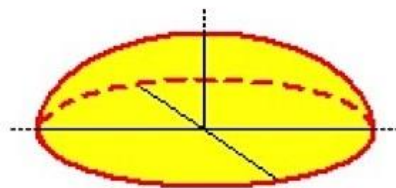


*Anse termiche di più frequente impiego*

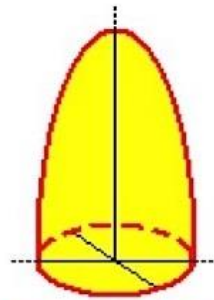
## Trattamenti escissionali

(emisferoidi di identico volume)

### DISK SHAPED



emisferoide oblato



emisferoide prolato

### RUGBY BALL SHAPED

*LEEP (escissioni di due emisferoidi con identico volume, ma diverso significato fisiopatologico)*



Quando però il carcinoma supera la *membrana basale*, il tumore diventa invasivo:

- carcinoma microinvasivo (Stadio I A), ulteriormente classificabile in:
  - *Stadio I A1*, se invasione stromale  $\leq 3$  mm
  - *Stadio I A2*, se invasione stromale  $> 3$  mm  $\leq 5$  mm
- carcinoma francamente invasivo (*Stadi dal I B al IV*): oltre i 5 mm di invasione stromale o comunque il tumore sia visibile (*vedi sez. 9*).

Una **CIN 3** istologicamente confermata può progredire a cancro in circa il 20% dei casi, persistere in circa il 50% e regredire nel 29%: ogni paziente deve essere valutata individualmente anche in base alla propria storia.

La terapia di una CIN 3 in assenza di altra patologia uterina non deve mai essere l'isterectomia totale.

Un'ultima osservazione molto importante riguarda il concetto di *continuum* biologico fra cellule normali, CIN 1, CIN 2 e CIN 3/CIS. Ciò è vero dal punto di vista morfologico, ma raramente una lesione CIN 3 è preceduta da una lesione CIN 1.

La **CIN 1** diagnosticata tramite biopsia non fornisce alcuna informazione sul rischio di progressione a **CIN 3**, ma rappresenta solo l'avvenuta infezione virale. Infatti la maggioranza delle lesioni metacrone sono causate da differenti genotipi di HPV. Pertanto il trattamento di una **CIN 1** non è in grado di prevenire il rischio di una successiva lesione **CIN 3**.

### **Recidive**

Circa il 10% di tutte le donne trattate in precedenza per CIN presenta *persistenza o ricorrenza* della malattia. L'incidenza del cancro cervicale invasivo nelle donne sottoposte a conizzazione per CIN 3 è di circa 3 casi ogni mille donne per anno. I fattori di rischio condizionanti la persistenza o la recidiva dopo escissione cervicale possono essere di vario tipo:

- fattori morfologici (malattia residua sui margini e soprattutto sull'apice del cono, eventuale estensione vaginale o endocervicale delle lesioni, eventuali lesioni ghiandolari associate a quelle squamose, grado istologico della CIN, multifocalità delle lesioni)
- persistenza/ricorrenza dell'infezione da HPV
- scarsa affidabilità delle metodiche in uso per la valutazione del canale cervicale (cytobrush, curettage endocervicale, endocervicoscopia)
- modalità del trattamento (metodiche escissionali, metodiche distruttive, precisione ed esperienza dell'operatore).

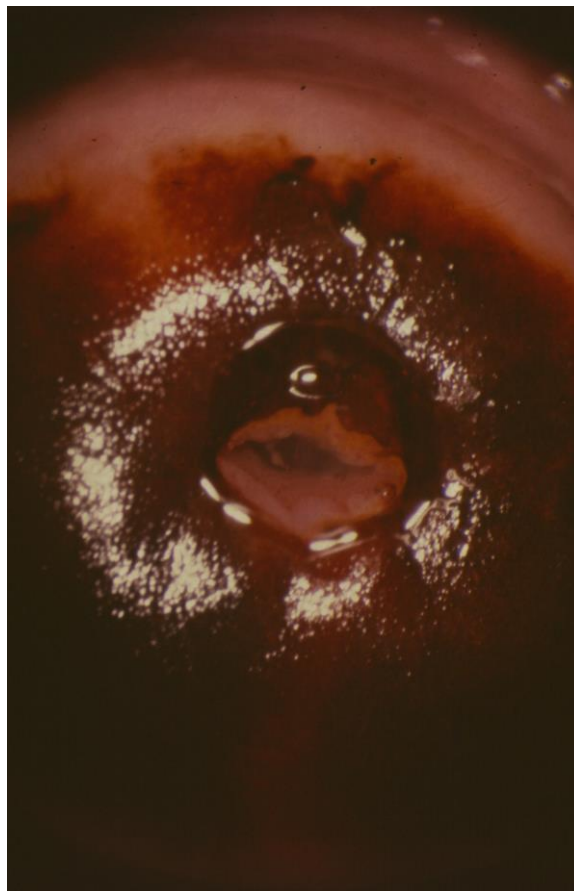
Essendo dimostrata la rigenerazione tissutale dopo escissione cervicale, la LEEP e le tecniche analoghe possono essere ripetute anche in caso di più recidive per lesione di alto grado. I vaccini HPV, pur avendo azione profilattica e non terapeutica, si sono dimostrati efficaci anche in queste pazienti nel ridurre le recidive dopo intervento (*azione adiuvante*).

Poiché il *fattore immunologico* è fondamentale nell'espone le pazienti alle recidive, un discorso a parte va fatto nelle donne immunodepresse (sieropositive per HIV, trapiantate in trattamento con farmaci immunosoppressori, in terapia cortisonica, chemioterapica, affette da malattie autoimmuni, linfomi, leucemie, etc.). La tossicodipendenza, il fumo di sigaretta e le infezioni associate (da *Chlamydia Trachomatis*, etc.) costituiscono un ulteriore fattore prognostico negativo. Nelle pazienti sieropositive per HIV che non sono in terapia antiretrovirale (*ART*), sono descritte in letteratura recidive anche oltre il 50%. Indipendentemente dalla terapia antiretrovirale, in questi soggetti il numero dei linfociti CD4 rappresenta il principale elemento di rischio. Pertanto tutte le pazienti HIV-positivo devono essere sottoposte a monitoraggio colposcopico e vulvoscopico, con controllo anche in sede anale e perianale. Le lesioni da HPV nelle pazienti immunocompromesse tendono infatti ad essere *multifocali* (nello stesso organo) e anche *multicentriche* (in tutto il tratto genitale inferiore). Tuttavia oggi, con le nuove terapie anti-retrovirali (*ART*), le pazienti hanno un'ottima prognosi (e i quadri colposcopici tendono a rimanere stabili nel corso degli anni).

### **Follow-up**

Il controllo nel tempo sia della paziente non trattata ma portatrice di lesioni di basso grado, sia di quella trattata per lesioni di alto grado, è di fondamentale importanza nel ridurre il rischio di lesioni evolutive nel primo caso e nel consentire una diagnosi tempestiva di eventuali recidive nel secondo caso. Il primo controllo dopo escissione cervicale (LEEP o LASER) viene effettuato a distanza di 6 mesi dall'intervento con *Pap test* e *HPV test* (la *colposcopia* è consigliabile come esame addizionale e per valutare gli esiti dell'intervento). In caso di quadro colposcopico anormale si ripeterà un prelievo bioptico.

Una donna operata per CIN 3 rimane a rischio anche per oltre 20 anni dopo il trattamento. Le donne con immunodepressione da HIV devono sempre essere sottoposte a colposcopia, indipendentemente dal valore dei CD4, dalla carica virale o dalla terapia antiretrovirale. La cadenza dei controlli dipenderà ovviamente dall'esito degli esami. Il ricorso all'isterectomia totale non è raccomandabile (interventi escissionali sono ripetibili più volte, a distanza di circa 6 mesi, periodo entro il quale si verifica una buona rigenerazione del tessuto cervicale).



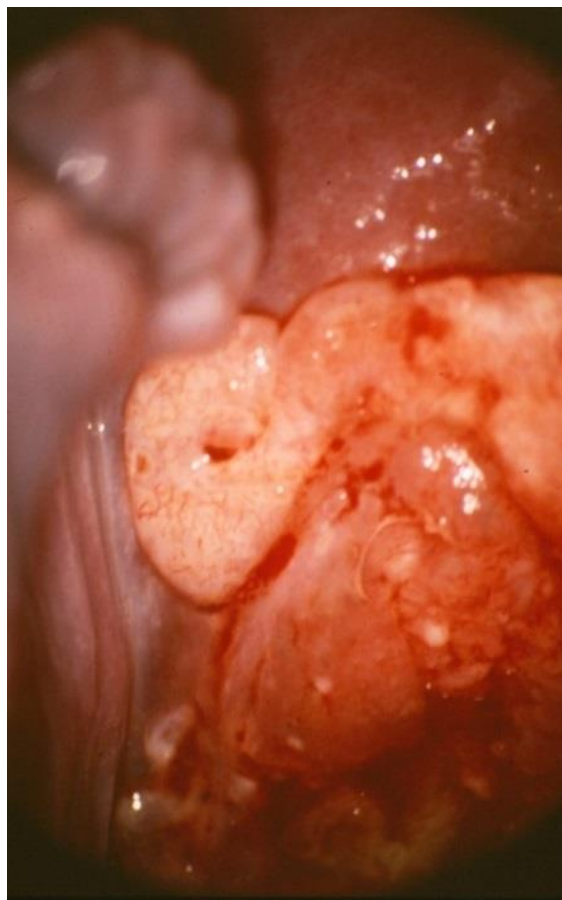
*Esito colposcopico post-LEEP a distanza di 6 mesi*

### **CIN in gravidanza**

Da 1,5 a 12 gravidanze ogni 100.000 sono complicate da neoplasia cervicale (cancro invasivo e carcinoma in situ). La frequenza del Pap test anormale in gravidanza varia dal 2% al 7% (la sensibilità della citologia per lesioni di alto grado è del 70-80%). Ogni donna all'inizio della gravidanza, se non ha eseguito un Pap test con esito negativo nei due anni precedenti, deve essere sottoposta ad esame citologico. In presenza di un Pap test anormale la paziente deve eseguire una colposcopia. La biopsia di un'area sospetta è necessaria per escludere la presenza di un carcinoma invasivo, mentre il curettage endocervicale è controindicato. Un eventuale sanguinamento in corso di biopsia è temporaneo e viene facilmente controllato mediante lieve pressione con batuffolo montato.

Il follow-up di una lesione precancerosa durante la gravidanza ha il solo scopo di escludere una patologia invasiva. Esclusa l'invasione stromale, la paziente può essere seguita periodicamente con esame citologico, esame colposcopico ed eventuali ulteriori biopsie mirate. Il trattamento chirurgico deve essere procrastinato ad almeno 6-12 settimane dopo il parto (quando vi è la regressione completa di modificazioni gravidiche della cervice). La gravidanza non determina infatti un aggravamento delle lesioni displastiche cervicali.

Un'escissione cervicale (LEEP) è ipotizzabile (idealmente entro la 20 settimana) solo in caso di sospetta invasione, considerando però che le complicazioni emorragiche od abortive saranno direttamente proporzionali alla lunghezza del cono chirurgico. In presenza di CIN di qualsiasi grado *non è controindicato il parto per via vaginale*, salvo diversa indicazione ostetrica. D'altra parte un discreto numero di pazienti con CIN diagnosticata durante la gravidanza, non mostra persistenza di CIN a 6 mesi dal parto anche per la probabile perdita traumatica dell'epitelio patologico durante il parto. Interventi escissionali in gravidanza devono essere effettuati in ambiente ospedaliero.



*Decidua gravidica*

### **Tecniche distruttive (ablative)**

Le tecniche ablativo non devono mai essere impiegate nel trattamento delle lesioni di *alto grado* della cervice uterina. Pur essendo ammissibili (ma non consigliabili) nel trattamento delle lesioni cervicali di *basso grado* con giunzione squamo-colonnare completamente visibile, sono preferibilmente indicate nel trattamento delle **lesioni condilomatose floride anogenitali** (tanto nelle donne quanto negli uomini), e nel trattamento di alcune forme di **lesioni preneoplastiche di alto grado vaginali e peniene**, purché vi siano sufficienti prove istologiche di "non invasione" dello stroma.

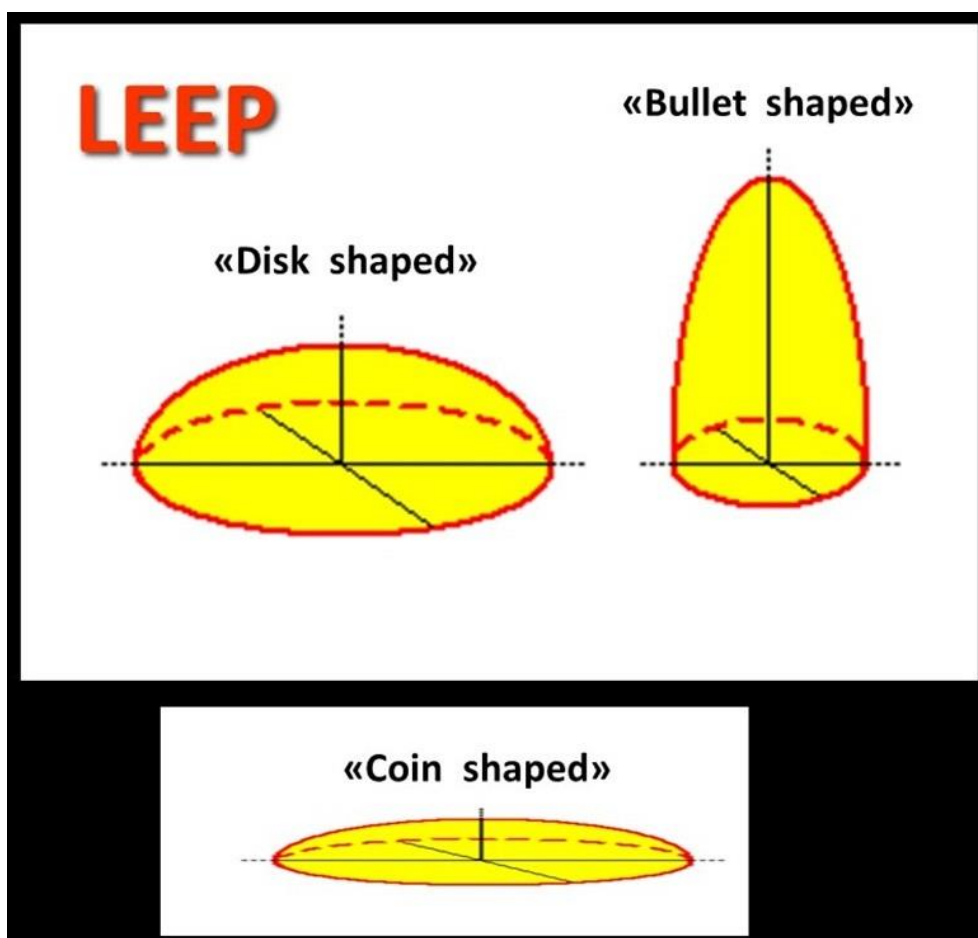
Le **ectopie** cervicali (o **ectropion**), che un tempo venivano sistematicamente sottoposte a diatermocoagulazione, oggi non vengono più distrutte. Tuttavia, in caso di ectopia "sintomatica"



(perdite ematiche che comportano l'impiego continuo di assorbenti igienici o che comunque creano disagio alla donna), possono essere sottoposte a trattamento. Anche in questo caso comunque, pur essendo le tecniche ablativistiche ammissibili, il consiglio è sempre quello di procedere ad escissione superficiale (cioè non con una conizzazione, bensì "a fetta di salame" o "coin shaped", in modo da avere la certezza di non mancare una possibile diagnosi di adenocarcinoma).

Infatti, la diatermocoagulazione cervicale correttamente eseguita comporta comunque una profondità di distruzione di almeno 4 mm (onde evitare la formazione successiva di cisti di Naboth, epiteli di metaplasia, sbocchi ghiandolari, recidive di sanguinamenti cervicali): pertanto l'effettuazione di un trattamento escissionale 'contenuto' offre sicuramente maggiori garanzie. A questo proposito esistono in commercio anse molto corte, ma è anche possibile modulare ampiezza e profondità dell'escissione con le normali anse o con il LASER, aiutandosi con appositi uncini.

L'intervento può essere effettuato 'ad arte', ottenendo un campione "semisferico", "discoidale", oppure "cilindrico", oppure "a forma di moneta", a seconda di quello che si vuole asportare.



### **Consenso informato**

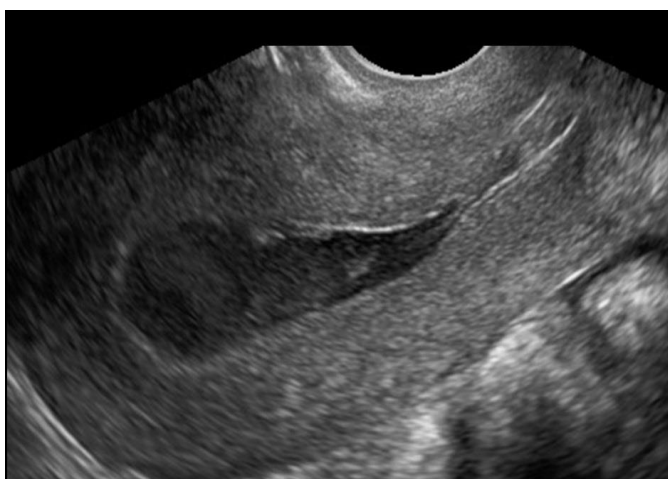
È molto importante riferire sempre alla paziente che questi interventi si pongono come unico fine quello di asportare le lesioni preneoplastiche potenzialmente evolutive in tumore invasivo e non quello di curare l'infezione virale, poiché il virus HPV non è eliminabile dall'organismo con le terapie attualmente in uso. Inoltre l'intervento proposto ha come ulteriore obiettivo quello di identificare eventuali lesioni microinvasive o invasive localizzate nell'ambito dell'area interessata, consentendo una diagnosi più precisa sul tessuto asportato. Infatti in circa il 6-10% dei casi con iniziale CIN 2-3 per il quale si è reso necessario l'intervento chirurgico è presente carcinoma microinvasivo e fino al 2% carcinoma invasivo. Tali riscontri successivi all'intervento, potrebbero dover rendere necessari ulteriori trattamenti. Circa il 10% di tutte le donne trattate per CIN presenta persistenza o ricorrenza

della malattia con possibilità di dover ricorrere ad un nuovo intervento escissionale (LEEP o LASER). La maggior parte delle recidive si verifica entro 2-3 anni dall'intervento stesso (ma può verificarsi anche a distanza di molti anni). Allo stesso modo, lesioni vaginali, vulvari, perianali ed anali, possono recidivare in percentuali variabili, motivo per cui si raccomanda la scrupolosa osservazione degli intervalli di controllo indicati.

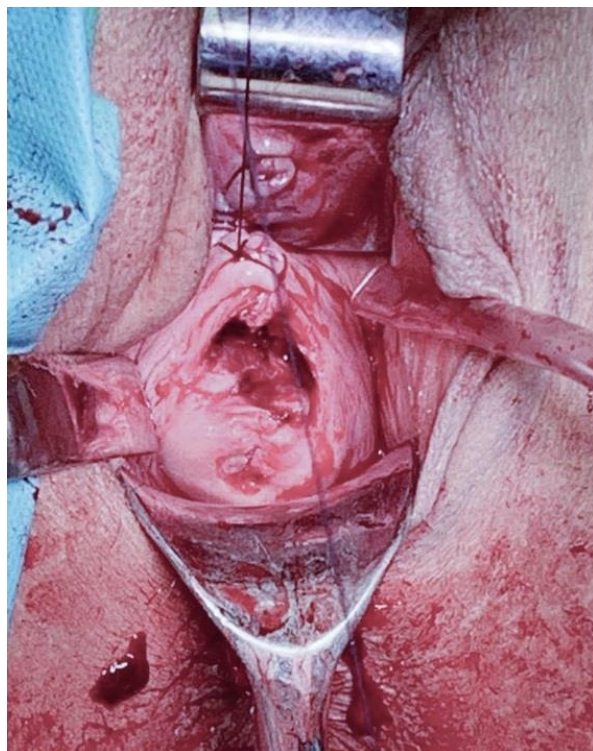
Nel caso degli interventi effettuati per ectopia cervicale sintomatica, l'obiettivo è quello di ridurre la sintomatologia ed escludere eventuali forme precancerose o cancerose occulte (ma non può essere garantita la completa risoluzione dei sintomi). Nel caso infine di escissioni per lesioni non correlate all'HPV, lo scopo è l'asportazione di eventuali lesioni sintomatiche o sospette.

I rischi connessi all'intervento sono:

- *emorragia* (1-5%), che può verificarsi in corso di intervento ma anche fino ad un mese dopo l'intervento stesso. Tale evento può richiedere un trattamento ambulatoriale per consentire un'adeguata emostasi; eccezionalmente si rende necessario il ricovero ospedaliero
- *stenosi cervicale* (3-5%), che si verifica a distanza dell'intervento, e che può talora manifestarsi con dolori e/o amenorrea. Tale evento può rendere necessaria una successiva dilatazione cervicale, sia per consentire il flusso mestruale ma anche per permettere un adeguato campionamento del canale cervicale nel corso dello screening
- *complicanze infettive* (1-3%), con possibile necessità di terapia antibiotica
- *perforazione uterina*, vescicale, vaginale, rettale (con possibilità di formazione di fistole: vescico-vaginali o retto-vaginali), peritonite, emorragia interna. Queste complicanze sono rarissime
- in letteratura è descritto un aumentato rischio di *parto prematuro e/o basso peso alla nascita* nelle future gravidanze. Nella nostra casistica tuttavia, la percentuale di casi riscontrati con questa complicanza non è risultata significativa.



*Ematometra*



*Apertura (iatrogena) del fornice vaginale anteriore*

I rischi connessi agli interventi ablativi ed escissionali in altre sedi, sono: emorragia, infezioni, ascessi, diastasi della ferita, cicatrici ipertrofiche (cheloidi), depigmentazioni cutanee, sindromi dolorose (vulvodinia), alterazioni anatomiche.

## **LE LESIONI GHIANDOLARI CERVICALI**

Le atipie *ghiandolari* della cervice uterina (AGC) necessitano di una attenta valutazione sia endocervicale che endometriale. Lo studio del canale cervicale può essere effettuato mediante citologia (*cytobrush*), istologia (*curettaggio*), *endocervicoscopia*. Per lo studio della cavità endometriale, il primo esame diagnostico deve oggi essere riservato all'*ecografia transvaginale* con eventuale *sonoisterografia*: i reperti ottenuti con queste metodiche suggeriranno o meno il ricorso a indagini più invasive (*biopsia endometriale, isteroscopia*).

La negatività di tutti questi esami con colposcopia normale impone comunque un controllo colposcopico e citologico a distanza di 6 mesi. La positività istologica per lesione di basso grado fa consigliare in questi casi di lesione ghiandolare un controllo a 3 mesi invece che a 6, ma a patto che la giunzione squamo-colonnare sia completamente visibile. Una giunzione non visibile o la positività per CIN 2, CIN 3 o adenocarcinoma in situ (AIS) impongono il *trattamento escissionale diagnostico*. In tutti i casi di esito istologico positivo per *neoplasie invasive squamose* o ghiandolari, la paziente sarà indirizzata ai relativi protocolli oncologici.

### **Reperti associati ad AGC**

- endocervicite
- endometriosi
- iperplasia microghiandolare
- metaplasia tubarica
- cellule del segmento uterino inferiore
- dopo conizzazioni
- effetto radiante
- danno termico
- polipo endometriale /endocervicale
- IUD
- pillola
- gravidanza
- endosalpingiosi
- trasformazione neoplastica (cervice, endometrio, tuba, ovaio, altra fonte intraperitoneale)

CIN è il reperto più spesso evidenziato

**Citologicamente**, secondo il sistema Bethesda, le *lesioni ghiandolari* possono essere distinte in:

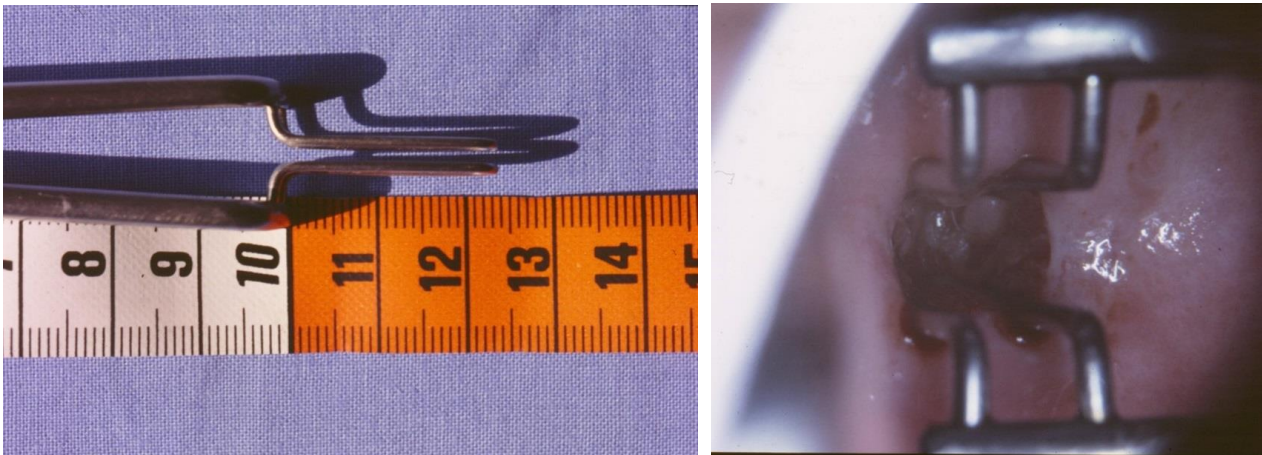
- AGC endocervicale
- AGC endometriale
- AGC NOS (non altrimenti specificato)
- Cellule endocervicali atipiche sospette per neoplasia (*AGC favor neoplasia endocervical*)
- Cellule endometriali atipiche sospette per neoplasia (*AGC favor neoplasia endometrial*)
- Cellule ghiandolari atipiche sospette per neoplasia NOS (*AGC favor neoplasia NOS*)
- AIS endocervicale
- Adenocarcinoma endocervicale
- Adenocarcinoma endometriale
- Adenocarcinoma extrauterino
- Adenocarcinoma NOS (non altrimenti specificato)



La coesistenza di lesioni ghiandolari e squamose si verifica in circa il 40-50% dei casi e la rilevazione di una lesione istologica squamosa non esclude la possibile presenza di un concomitante adenocarcinoma in situ (AIS) o invasivo.

La lesione ghiandolare può "saltare" zone di epitelio normale (*skip lesions*), mentre le cripte ghiandolari, situate più profondamente rispetto all'escissione coniforme, possono rappresentare la sede di una lesione che rimane misconosciuta perché non determina desquamazione superficiale. AIS residuo dopo interventi escissionali può riscontrarsi fino all'80% dei casi con margini di resezione chirurgica positivi e da 0 a 40% dei casi con margini di resezione chirurgica indenni.

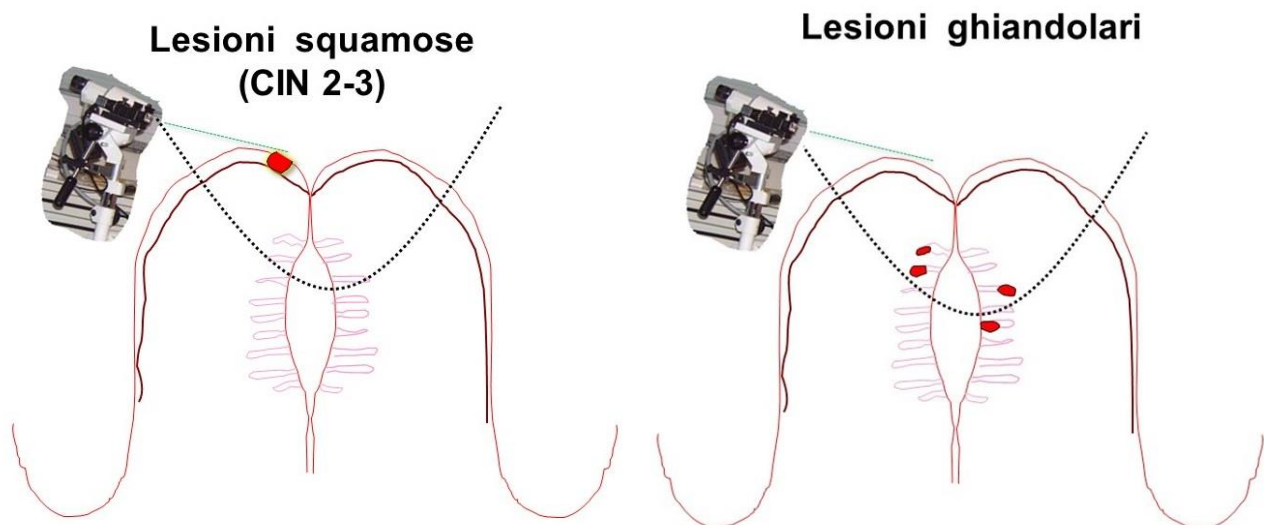
Le lesioni più grossolane o i limiti di un epitelio bianco sospetto possono anche essere visualizzati con l'ausilio di strumenti in grado di ispezionare la prima parte del canale cervicale.



*Speculum endocervicale di Kogan*

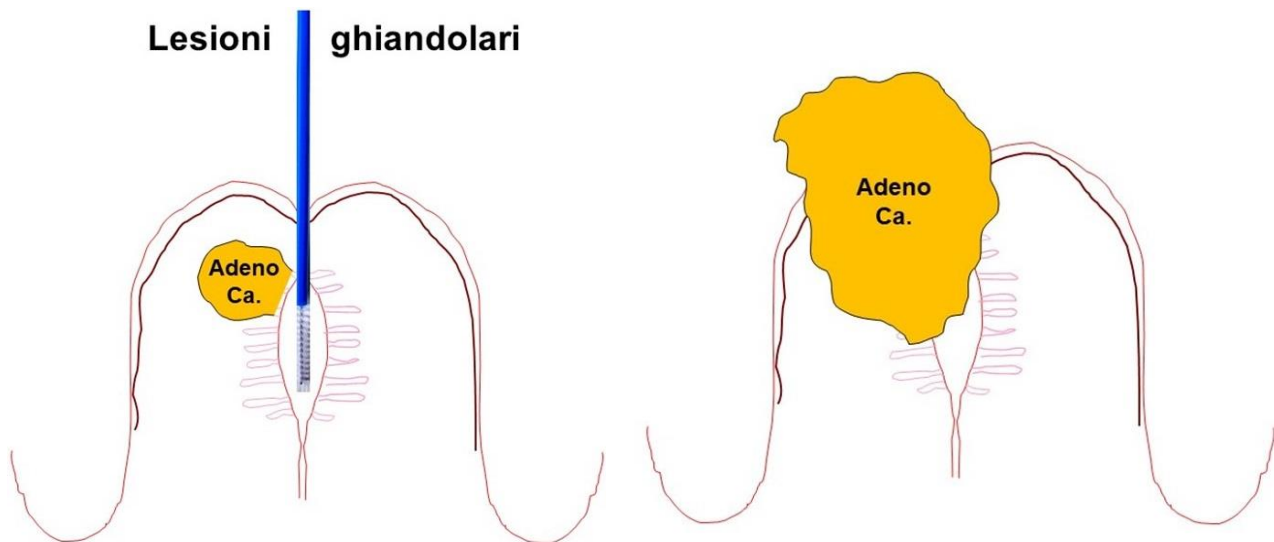
Nelle donne in post-menopausa e in quelle di età superiore ai 35 anni con fattori di rischio per patologia endometriale (ipertensione, diabete, obesità) va posta attenzione alla valutazione dell'*endometrio*. In caso di *ecografia transvaginale* non conclusiva e in tutti i casi dubbi si procede ad *isteroscopia* con accertamento istologico.

Limiti della colposcopia nell'identificazione di aree sospette ghiandolari rispetto a quelle squamose:



*Lesione squamosa escervicale  
(la linea nera tratteggiata simboleggia il tragitto di un trattamento escissionale standard)*

*Lesioni negli sfondati ghiandolari*



*Sviluppo di un adenocarcinoma cervicale invasivo non tempestivamente diagnosticato*

### **Studio del canale cervicale**

Un referto AGC impone l'esecuzione di un campionamento endocervicale, in quanto l'accuratezza della colposcopia è ridotta nelle forme ghiandolari, con una sensibilità variabile dal 30 al 70%.

L'esecuzione di più biopsie esocervicali, così come l'aggiunta del campionamento endocervicale migliora significativamente l'accuratezza diagnostica dell'esame colposcopico. Il campionamento endocervicale può infatti rilevare il 2-6% di lesioni di alto grado che altrimenti verrebbero misconosciute con la sola esecuzione di biopsie esocervicali.

Lo studio del canale cervicale è legato al tipo di zona di trasformazione evidenziata dall'esame colposcopico e alla visualizzazione della giunzione squamo-colonnare. Il valore predittivo positivo del *curettage* endocervicale per la rilevazione di lesioni microinvasive varia dal 2,4%, in caso di zona di trasformazione completamente visibile (tipi 1 e 2), al 22,2%, in caso di giunzione squamo-colonnare non visibile (tipo 3).

Il campionamento tissutale endocervicale risulta raccomandato nelle donne con anomalie citologiche cervicali ghiandolari (AGC o AIS); nelle donne con giunzione squamo-colonnare non completamente visibile; nelle donne in *follow-up* post-trattamento con test di *screening* positivo.

L'esecuzione del campionamento endocervicale prevede l'utilizzo di varie tipologie di *curette* con le quali si campionano, al fine di recuperare più materiale, le pareti endocervicali anteriore, posteriore e laterali.



*Curette di Novak (per prelievo endocervicale)*

La procedura può risultare dolorosa e poco tollerata ed ha valore soprattutto quando il risultato è positivo.

Se si utilizza il solo *cytobrush*, questo deve essere fatto ruotare di 360° nel canale cervicale in modo deciso, così da recuperare cellule e tessuto endocervicale. Oltre che per l'*esame citologico*, questa procedura può essere impiegata anche per eseguire un *esame istologico* stemperando il dispositivo direttamente nella formalina.

Dal punto di vista diagnostico, andando a confrontare il *curettage* endocervicale con il *cytobrush*, quest'ultimo sembra avere una migliore sensibilità con pari specificità, oltre ad essere sicuramente meglio tollerato. L'unico limite del *cytobrush* è il difficile campionamento dello stroma endocervicale, motivo per cui nel sospetto di lesioni invasive è preferibile il *curettage* endocervicale, se non addirittura una procedura escissionale diagnostica, manovra che diventa praticamente imperativa nei casi di stenosi serrata dell'orifizio uterino esterno. Entrambe le metodiche non sono comunque predittive di carcinoma invasivo.

### **Gestione della paziente con diagnosi di cellule ghiandolari atipiche**

Tutte le donne con diagnosi citologica di AGC o AIS, indipendentemente dalla sottocategoria, devono essere indirizzate ad esame colposcopico con campionamento endocervicale.

I tipi di HPV 18 e 16 sono i principali responsabili dell'oncogenesi nelle forme ghiandolari che progrediscono ad adenocarcinoma cervicale invasivo. L'HPV DNA test nelle pazienti con AGC non modifica il percorso diagnostico, ma potrebbe essere impiegato nella discriminazione tra patologia endometriale e patologia cervicale HPV-correlata (tenendo sempre presente che esistono adenocarcinomi cervicali HPV negativi). Le pazienti con HPV test positivo e successiva citologia cervicale con anomalie ghiandolari presentano un rischio di lesioni di alto grado sia squamose che ghiandolari superiore rispetto alle pazienti con HPV test negativo o quelle con citologia ASCUS e HPV test positivo. Pertanto, nelle pazienti con AGC di qualunque tipo è sempre consigliata l'esecuzione di una colposcopia, indipendentemente dall'età della paziente. Un *triage* con solo HPV test non è raccomandato.

### **Colposcopia**

Non esistono quadri colposcopici che possano essere considerati patognomonici per lesione ghiandolare della cervice uterina. Purtroppo, si tratta di una patologia molto subdola, dove sia la citologia che la colposcopia evidenziano dei limiti e possono dare un contributo minore alla prevenzione di queste forme tumorali, al contrario di quanto avviene per le lesioni squamose.

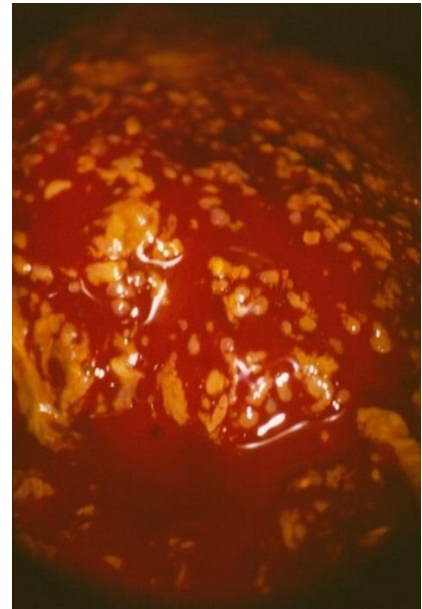
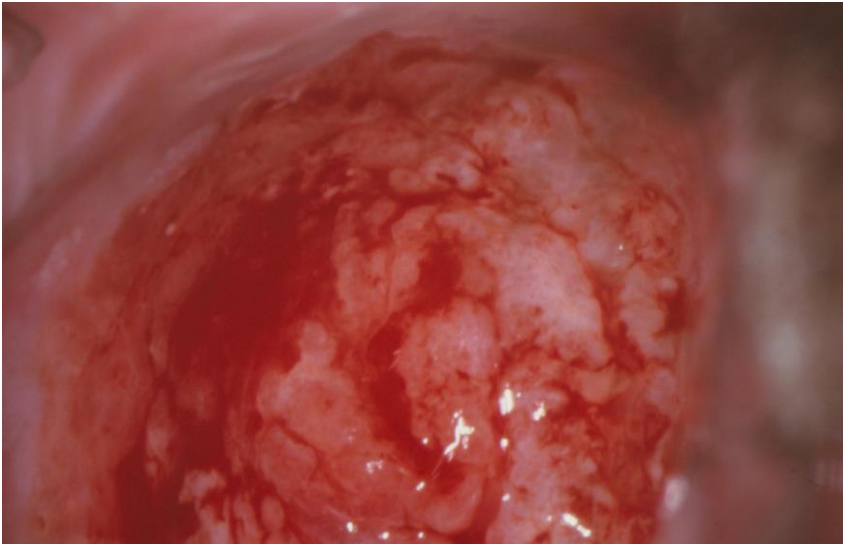
Ciò è dovuto ovviamente alla scarsa sensibilità di citologia e colposcopia nel rilevare cellule preneoplastiche spesso indovate negli sfondati ghiandolari e pertanto difficilmente rilevabili con queste metodiche. Tuttavia, ci sono dei segni che possono talora fare sospettare una sottostante lesione AIS e che è bene che il colposcopista riconosca immediatamente, onde procedere ad un adeguato campionamento bioptico. Se infatti una lesione CIN può ragionevolmente essere sospettata e molto spesso anche differenziata in *grading* di basso o di alto grado (e un prelievo bioptico può anche essere rimandato in caso di quadro colposcopico tranquillizzante), le lesioni ghiandolari dovrebbero essere tempestivamente diagnosticate ogniqualvolta vi sia anche solo un vago sospetto. Per esempio, in caso di un'ectopia facilmente sanguinante o con papille ipertrofiche, oppure in presenza di un reticolo vascolare accentuato o segni di flogosi cronica, accompagnati o meno da perdite ematiche o leucorrea acquosa, è prudente non indugiare nell'eseguire un accertamento istologico.

Se la diagnosi citologica è AIS ma la colposcopia o il *curettage* endocervicale sono negativi, si raccomanda un trattamento escissionale diagnostico da effettuarsi rigorosamente sotto controllo colposcopico (perché dopo il primo passaggio escissionale si potrebbe evidenziare un'eventuale



area sospetta più a monte, che impone un ulteriore passaggio escissionale). Se il campionamento endocervicale post-conizzazione presenta margini interessati dalla neoplasia, è indicata un'ulteriore conizzazione.

Anche nelle donne che desiderano preservare la fertilità ma hanno margini positivi, deve essere effettuata un'ulteriore procedura escissionale diagnostica.



*Due quadri di AIS cervicale*

### **Follow-up**

Nelle pazienti con AGC-NOS o AGC endocervicale con colposcopia, campionamento endocervicale ed eventuale valutazione endometriale negativi, si raccomanda la ripetizione del Pap test e della colposcopia a distanza di 6 mesi. Se dopo 6 mesi entrambi gli esami risultano negativi, si consiglia comunque la ripetizione della citologia o di citologia e HPV test dopo altri 6 mesi. In caso di ulteriore negatività, si può rinviare la paziente ai test di primo livello.

Nelle pazienti con persistenza di anomalie ghiandolari alla citologia dopo 6 mesi, è più prudente procedere ad una escissione cervicale diagnostica, sempre sotto controllo colposcopico, accompagnata da un *curettaggio* endocervicale post-procedura.

L'escissione diagnostica con *curettaggio* endocervicale post-procedura è altresì raccomandata in tutte le pazienti con AGC sospette per neoplasia o AIS alla citologia cervicale quando il controllo colposcopico non fosse suggestivo per lesione invasiva e sia la valutazione endometriale che il *curettaggio* endocervicale fossero risultati entrambi negativi.

### **Adenocarcinoma endocervicale**

Gli adenocarcinomi cervicali sono un gruppo eterogeneo di tumori, con diversi aspetti morfologici, eziologici, genetici e prognostici. Sono responsabili di circa il 20-25% di tutti i cancri del collo dell'utero. A differenza dei carcinomi squamocellulari, gli adenocarcinomi non sono sempre causati da un'infezione da HPV ad alto rischio e quindi non sono necessariamente prevenuti dalla vaccinazione anti-HPV.

Il precursore è rappresentato dall'AIS che generalmente insorge dalla giunzione squamo-colonnare, per poi estendersi al canale cervicale. Nel 40-50% circa dei casi di AIS è associata una lesione squamosa di alto grado. Viceversa, il *carcinoma adenosquamoso* è un tumore a differenziazione sia squamosa che ghiandolare, con entrambe le componenti maligne tra loro frammiste. Rappresenta il 4% di tutti i tumori della cervice uterina.

La diagnosi definitiva di adenocarcinoma cervicale è *sempre su pezzo operatorio dopo escissione cervicale con margini ed apice indenni*. Sulla base dei diversi istotipi rilevati dopo escissione o isterectomia, si distinguono differenti adenocarcinomi cervicali.

Molto importante è distinguere dal punto di vista istopatologico gli AIS HPV correlati da quelli più rari non HPV correlati, che hanno una prognosi peggiore.

La classificazione WHO degli adenocarcinomi cervicali è basata sulle caratteristiche morfologiche, mentre quella più attuale (IECC) incorpora il comportamento eziologico e biologico di questi tumori all'interno dello schema morfologico.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) CLASSIFICATION OF TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS	INTERNATIONAL ENDOCERVICAL ADENOCARCINOMA CRITERIA AND CLASSIFICATION (IECC)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoca. endocervicale "usual type"</li> <li>• Ca. mucinoso, NOS</li> <li>• Ca. mucinoso di tipo gastrico</li> <li>• Ca. mucinoso di tipo intestinale</li> <li>• Ca. mucinoso a cellule ad anello con castone</li> <li>• Ca. villoghiandolare</li> <li>• Ca. mesofrenico</li> <li>• Ca. sieroso</li> <li>• Ca. a cellule chiare</li> <li>• Ca. endometriode</li> <li>• Adenocarcinoma, NOS</li> </ul>	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p><i>Adenocarcinomi HPV-associati:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• di tipo usuale "usual type"</li> <li>• mucinoso, NOS</li> <li>• mucinoso di tipo intestinale</li> <li>• mucinoso a cellule ad anello con castone</li> <li>• villoghiandolare</li> <li>• iSMILE</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p><i>Adenocarcinomi non HPV-associati:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma di tipo gastrico</li> <li>• Carcinoma mesofrenico</li> <li>• Carcinoma sieroso</li> <li>• Carcinoma a cellule chiare</li> <li>• Carcinoma endometriale</li> <li>• Adenocarcinoma</li> </ul> </div>

Le lesioni ghiandolari della cervice uterina restano una sfida per il colposcopista e talvolta possono ingenerare confusione anche al patologo. Occorre mantenere un'elevata soglia di attenzione e non trascurare i dettagli sia anamnestici (precedenti Pap test dubbi, interventi ablativi pregressi, flogosi croniche o recidivanti), sia clinici (leucorrea acquosa persistente, vaginiti che non si risolvono con le comuni terapie, perdite ematiche non solo post-coitali ma pure intermestruali), anche nelle donne precedentemente sottoposte a vaccinazione anti-HPV.

### **Trattamento delle lesioni ghiandolari**

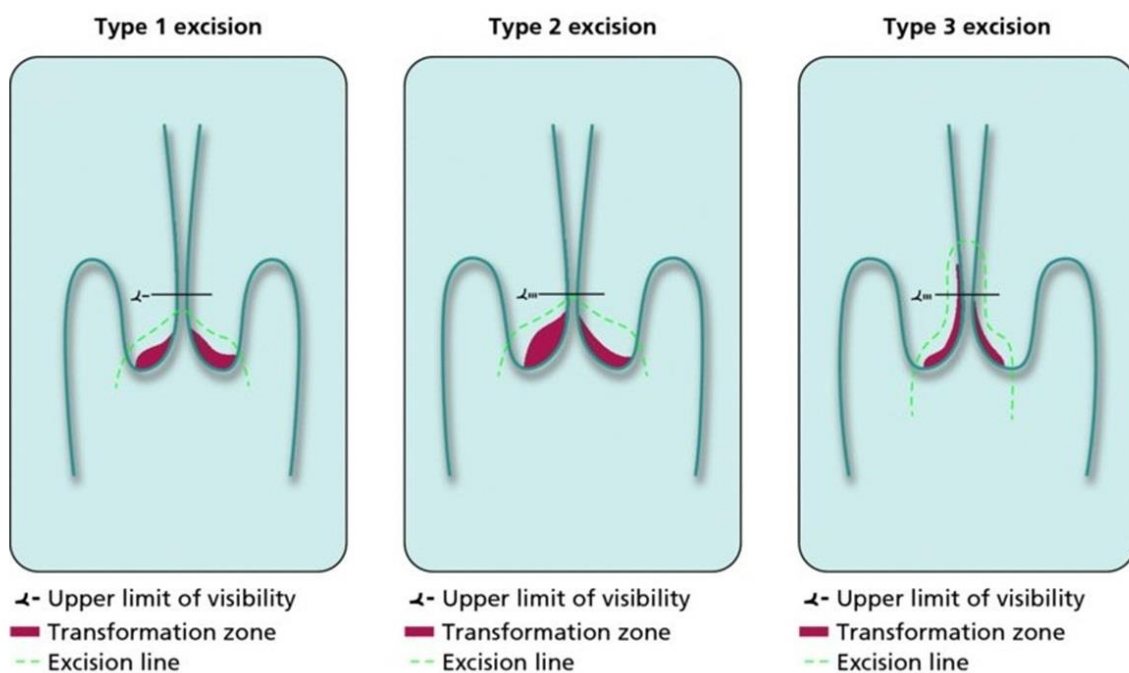
Le lesioni ghiandolari della cervice uterina rilevate tramite citologia cervicale come "*cellule ghiandolari atipiche*" (AGC) devono essere tutte inviate ad esame colposcopico e confermate istologicamente prima di decidere il trattamento chirurgico da adottare. Allo stesso modo, devono poter essere escluse le atipie ghiandolari di origine endometriale, che potrebbero rappresentare i precursori del carcinoma dell'endometrio. Infatti, il precursore del carcinoma endometriale di tipo 1 è rappresentato dalla iperplasia complessa con atipie, che si rileva istologicamente dopo biopsia dell'endometrio o dopo raschiamento frazionato della cavità uterina (solitamente in donne con metrorragia o appunto citologia cervicale alterata ed ecografia o isteroscopia sospette per iperplasia dell'endometrio). Allo stesso modo devono essere escluse eventuali patologie tumorali annessiali.

### **Adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS)**

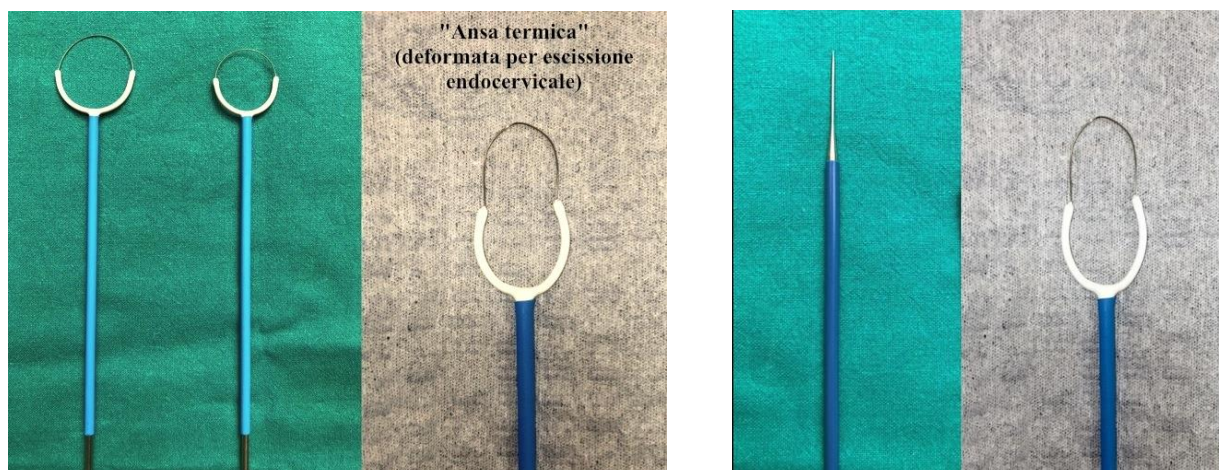
L'adenocarcinoma *in situ* (AIS) è considerato l'unico precursore dell'adenocarcinoma invasivo. La displasia ghiandolare endocervicale (EGD), categoria che comprende tutte le lesioni ghiandolari con atipia citologica minore, non è più considerata precursore dell'AIS. L'età media alla diagnosi dell'AIS varia da 32 a 40 anni, ma fino a quasi il 68% dei casi si riscontra nelle donne con meno di 35 anni.

I tipi istologici più frequenti sono: endocervicale (*usual type*), endometriode, intestinale e tubarico. Le lesioni di tipo endocervicale derivano da cellule ghiandolari di riserva della giunzione squamo-colonnare, infettate dai tipi di HPV ad alto rischio. L'AIS endocervicale ha origine nella zona di trasformazione e si estende prossimalmente all'interno del canale endocervicale. Dal 10 al 15% delle pazienti possono avere lesioni "a salto" (malattia multifocale) con foci di AIS separati anche di 2 millimetri da mucosa normale (*skip lesions*).

Come già detto, le pazienti con diagnosi istologica di AIS all'esame biotico devono essere sottoposte ad escissione cervicale, rigorosamente sotto controllo colposcopico. Il ruolo dell'escissione cervicale in queste pazienti è confermare la diagnosi, valutare l'estensione della malattia, escludere la malattia invasiva e verificare la presenza di una lesione squamosa coesistente. Esattamente come per la definizione del tipo di giunzione squamo-colonnare (*tipo 1*: giunzione totalmente visibile; *tipo 2*: parzialmente visibile; *tipo 3*: non visibile), anche il trattamento escissionale può essere di tre tipi: il *tipo 1* comporta escissioni di 6-10 mm di lunghezza, il *tipo 2* escissioni da 10 a 15 mm di lunghezza, mentre il *tipo 3* escissioni oltre i 15 mm di lunghezza.



Nel caso delle lesioni ghiandolari, il tipo di escissione cervicale dovrà essere del tipo 3 (escissione "cilindrica"). L'operatore può scegliere la tecnica escissionale con la quale ha maggiore confidenza (escissione con ansa termica o con ago, conizzazione LASER, conizzazione a lama fredda).



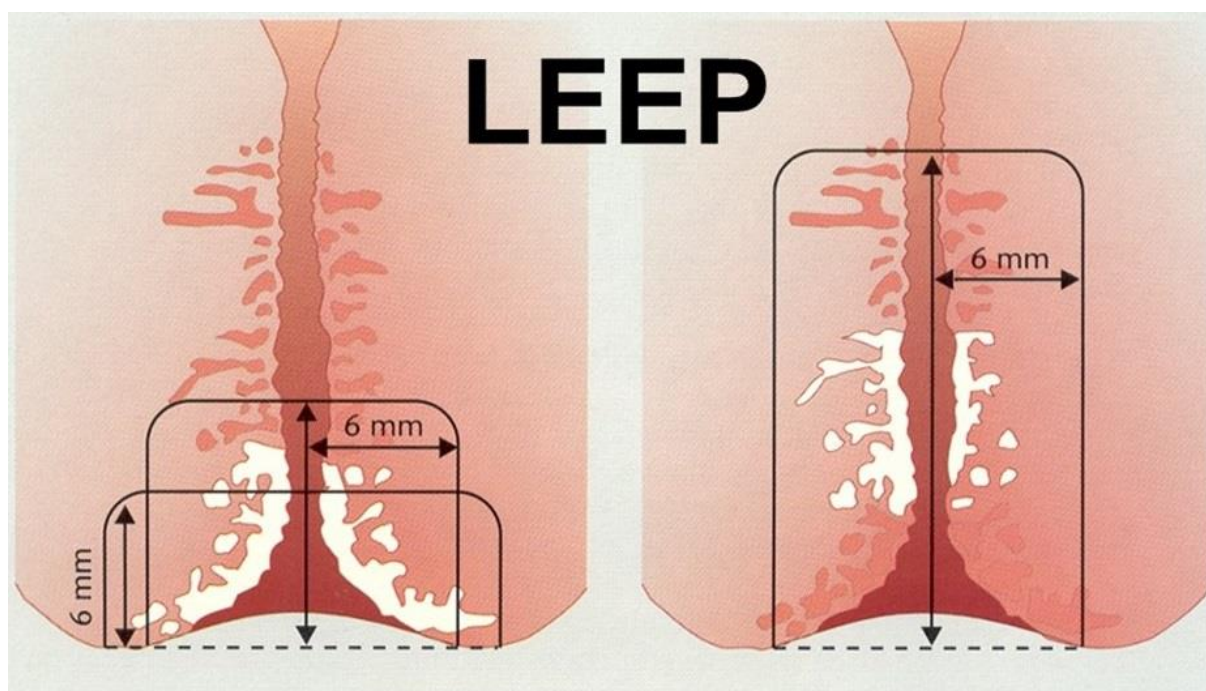


L'escissione cervicale deve essere modulata in funzione della visibilità della giunzione squamo-colonnare e dell'età della paziente. Le donne giovani hanno spesso lesioni più piccole e margini meno frequentemente positivi; sono pertanto candidate a un trattamento più conservativo per minimizzare il rischio di stenosi o esiti ostetrici sfavorevoli nelle successive gravidanze.

Se la giunzione squamo-colonnare è visibile, sarà possibile effettuare un'escissione di tipo 3 che includa l'intera zona di trasformazione e almeno 10-15 mm di endocervice al di sopra della giunzione. Se la giunzione squamo-colonnare non è visibile, è consigliabile eseguire un'escissione di tipo 3 che includa l'intera zona di trasformazione con una profondità di 20-25 mm del canale.

Le tecniche di tipo ablativo (distruzione con diatermocoagulazione, vaporizzazione con LASER o a radiofrequenza, crioterapia) sono assolutamente da bandirsi nelle forme ghiandolari della cervice uterina, per il rischio reale di lasciare in sede epitelii sepolti che potrebbero rendersi responsabili di carcinomi invasivi occulti.

Dopo l'escissione cervicale, alcuni autori suggeriscono l'esecuzione di un curettage endocervicale del canale cervicale residuo, specialmente nelle donne che desiderano preservare la fertilità. I risultati del curettage endocervicale possono essere considerati simili alla valutazione dello stato dei margini.



In caso di positività al curettage endocervicale per AIS, è assolutamente indicato un ulteriore trattamento escissionale, anche nel caso in cui la paziente sia candidata ad isterectomia totale per altri motivi. Ciò allo scopo di escludere l'eventualità di malattia invasiva, che richiederebbe in tal caso un'isterectomia radicale (intervento tecnicamente non più eseguibile dopo un'isterectomia totale semplice).

Le pazienti con diagnosi bioptica preliminare di AIS, ma assenza della stessa nel campione di escissione cervicale, devono essere gestite allo stesso modo delle pazienti con riscontro di AIS post-escissione.

### Stato dei margini dell'escissione

Date le caratteristiche istopatologiche dell'AIS (rischio di lesioni satellite), è importante ottenere una distanza tra AIS e apice libero del cono di almeno 3-10 mm. In caso di margini di escissione positivi o curettage endocervicale positivo, deve essere proposta una nuova escissione cervicale al fine di escludere una malattia invasiva. L'isterectomia non deve essere proposta di routine, e

neppure in caso di richiesta della paziente. Nelle donne con due o più escissioni cervicali con margini positivi è invece ragionevole eseguire l'isterectomia totale.

L'isterectomia totale semplice rappresenta il trattamento *standard* e definitivo per l'AIS nelle donne che non desiderano preservare la fertilità; le ovaie possono essere lasciate in sede.

### **Gestione conservativa dell'AIS (preservazione della fertilità)**

Nelle donne che desiderano preservare la fertilità – ma anche in quelle che desiderano conservare l'utero e siano disponibili a controlli ripetuti e ravvicinati – l'escissione cervicale con margini e *curettage* endocervicale negativi rappresenta l'opzione terapeutica consigliata. Tale strategia richiede un *counseling* molto accurato, così da avere la certezza che la donna abbia compreso non solo i pur minimi rischi, ma anche la necessità di una stretta sorveglianza e aderenza al *follow-up*. In particolare, le pazienti devono essere adeguatamente informate che una gestione mediante *follow-up* post-escissionale può presentare un rischio di recidiva del 3-5%, con una probabilità di progressione a malattia invasiva di circa l'1%.

### **Follow-up post trattamento**

Dopo isterectomia totale per AIS, si raccomanda citologia cervicale ogni 6 mesi per due anni, mentre l'utilizzo della colposcopia è consigliato come metodica aggiuntiva. In caso di trattamento conservativo, è raccomandata l'esecuzione di un *co-test* (citologia + HPV test), di una colposcopia e di un eventuale *curettage* endocervicale ogni 6 mesi per due anni. Trascorso questo periodo, nel caso di negatività, l'intervallo di sorveglianza può essere esteso a 12 mesi con l'esecuzione di un *co-test*, successivamente il *follow-up* dovrebbe essere continuato indefinitamente con Pap test annuali. In caso di recidiva di AIS o di CIN 3, è ancora indicata una terapia conservativa con escissione cervicale come già raccomandato.

La gestione dopo il completamento del programma riproduttivo non è standardizzata: l'isterectomia può essere raccomandata come trattamento definitivo in donne in perimenopausa o in menopausa, in quanto più sicura di un *follow-up*, che dovrebbe essere esteso per un lungo periodo.

### **Adenocarcinoma microinvasivo**

Gli adenocarcinomi infiltranti lo stroma per meno di 5 mm (dalla membrana basale dell'epitelio di superficie) non presentano metastasi linfonodali né infiltrazioni dei parametri (*early invasive adenocarcinoma*), anche se occasionalmente sono state riportate metastasi linfonodali in tumori che superavano i 2 mm. Sembra più opportuno misurare la profondità dell'invasione dalla ghiandola maligna *in situ* quando piccoli focolai sono visibili accanto ad un AIS, oppure lo spessore dell'intera lesione quando non può essere identificata l'origine precisa della lesione. Criteri inequivocabili di invasione sono la presenza di singole cellule o piccoli gruppi di cellule con aspetti maligni accanto ad un focolaio di AIS, oppure la presenza di ghiandole maligne circondate da stroma con fibrosi o tessuto cicatriziale.

### **Adenocarcinoma invasivo**

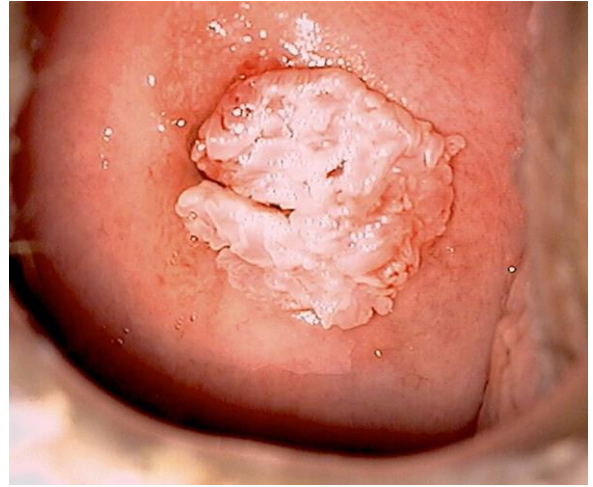
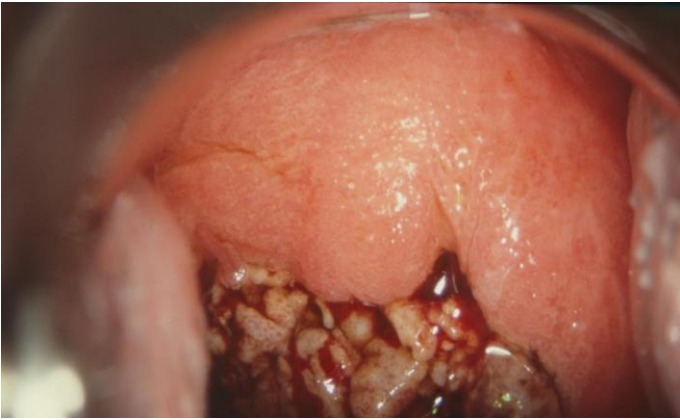
La terapia degli adenocarcinomi invasivi può variare, secondo schemi personalizzati, da: chemioterapia neoadiuvante, chirurgia radicale, eviscerazione pelvica, resezione endopelvica estesa lateralmente (LEER), chirurgia con radioterapia adiuvante, chemioterapia adiuvante, radioterapia da sola o radio-chemioterapia concomitante.

Per quanto riguarda gli adenocarcinomi invasivi al I stadio, la prognosi non è differente rispetto al carcinoma squamoso, mentre negli stadi successivi è nettamente più sfavorevole.

Allo stadio III B, la sola terapia radiante ha portato in alcuni studi ad una sopravvivenza a 5 anni di oltre il 20%.

Gli adenocarcinomi sono notoriamente resistenti alla chemioterapia. Il *bevacizumab* è oggi considerato il *gold standard* nella terapia del cancro cervicale, ma non sembra avere risposta significativa nelle forme ghiandolari.

Possibili terapie molecolari mirate sono allo studio sulla base di specifiche mutazioni geniche (ELF3, CBFB, STK11, Kras).



*Adenocarcinomi cervicali invasivi*



## Counseling finale per le coppie

Gli HPV che colpiscono il tratto genitale inferiore (collo uterino, vagina, vulva e ano) sono di differenti tipi e possono provocare molto schematicamente 5 differenti scenari:

- *Assolutamente niente.* È questa l'evenienza sicuramente più comune nella donna sana, non fumatrice e non immunodepressa. "Come i virus sono venuti, così se ne vanno".

*Terapia:* nessuna.

- *Condilomi floridi.* Sono lesioni contagiose, che è consigliabile eliminare tanto nella donna quanto nell'uomo. Si tratta di lesioni benigne, come le verruche, ma che possono recidivare spesso, causando notevoli disagi anche psicologici. Colpiscono circa l'1-10% della popolazione sessualmente attiva.

*Terapia:* asportazione chirurgica, vaporizzazione LASER o con radiofrequenza, talora applicazione di particolari sostanze.

- *Lesioni squamose di basso grado.* Sono lesioni ad alta probabilità di regressione spontanea, ma che è sempre doveroso indagare con la colposcopia (per confermare la loro natura).

*Terapia:* osservazione.

- *Lesioni squamose di alto grado.* Sono lesioni ad alto rischio di diventare cancro, che è indicato trattare chirurgicamente.

*Terapia:* escissione con ansa termica (LEEP o tecniche analoghe).

- *Lesioni ghiandolari.* Si tratta in questo caso, fortunatamente molto più raro dei precedenti, di lesioni pericolose, ad elevato potenziale oncogeno e che possono ripresentarsi anche dopo LEEP. Se l'esame istologico definitivo è di adenocarcinoma in situ, può essere prudente asportare tutto l'utero, almeno nelle donne che non vogliono più figli, oppure prevedere un adeguato follow-up a lungo termine.

*Terapia:* isterectomia totale (escissione cervicale con margini chirurgici indenni ed apice profondo libero, nelle pazienti desiderose di prole o disposte ad accettare un lungo follow-up).

- Gli HPV possono interessare anche la *regione anale* e il *cavo orale*. Non esiste un programma di screening per quanto riguarda questi organi, come del resto per quanto riguarda la vulva. Trattandosi in queste sedi di malattie più rare, a parte fare la vaccinazione anti-HPV in ambo i sessi e astenersi dal fumo, ogni caso sarà valutato nello specifico dallo specialista curante.

Il beneficio di rivelare ai partner sessuali un risultato positivo al test HPV non è chiaro. Ciò rappresenta l'intercettazione di un determinato ceppo di HPV in un determinato momento.

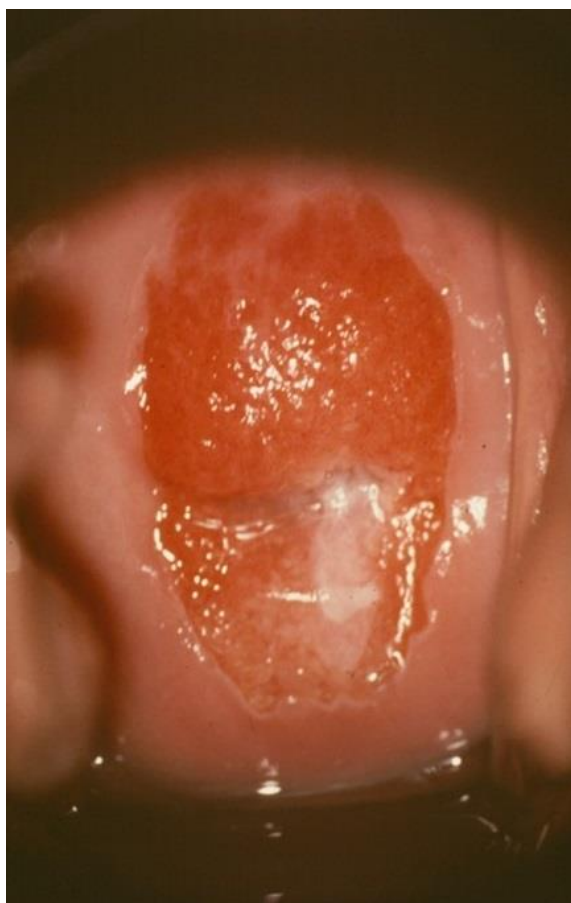
I partner sessuali non dovrebbero essere sottoposti ad HPV test: essi tendono spesso a condividere l'HPV.

Le partner sessuali femminili di maschi che rivelano di aver avuto una precedente partner HPV positiva devono essere sottoposte a screening cervicale con la stessa frequenza delle donne normali.

## ALCUNI QUADRI COLPOSCOPICI



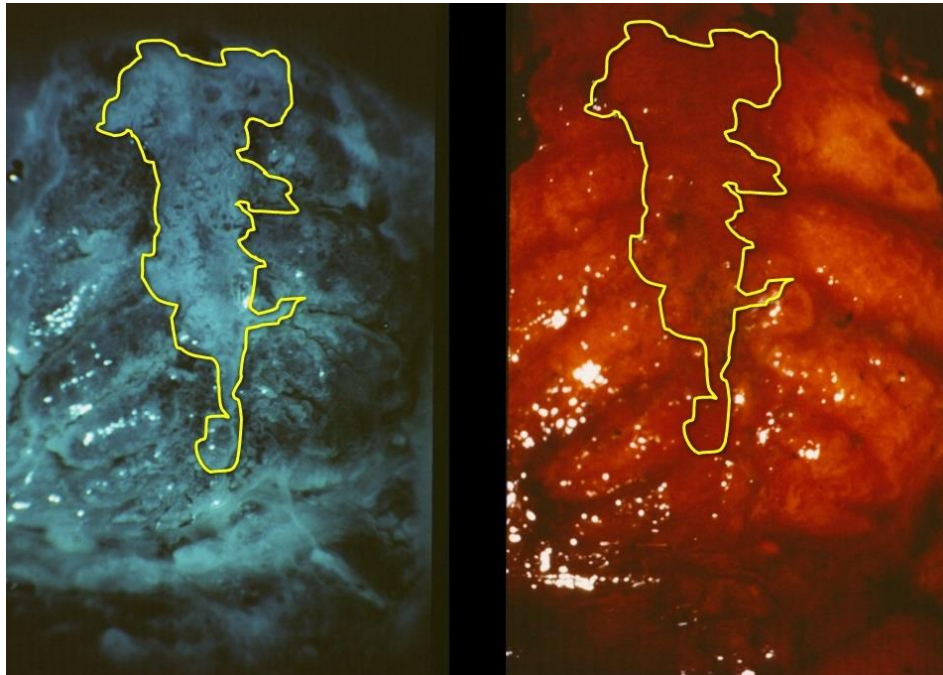
*Cervice uterina normale (in nullipara e in pluripara con esiti di lacerazione da parto)*



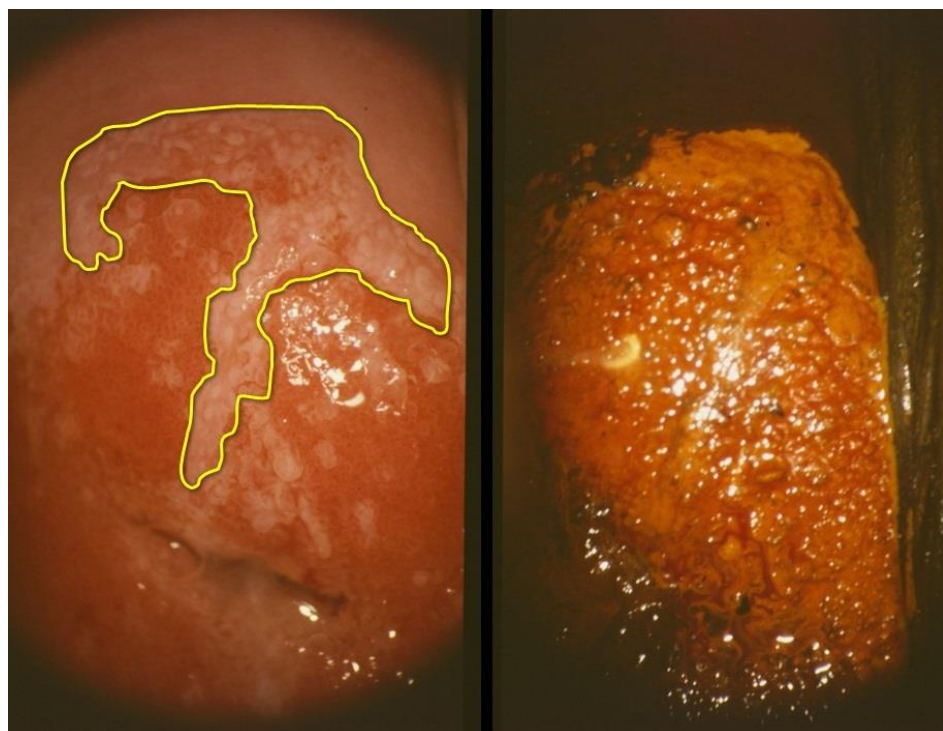
*Ectropion*

La *metaplasia squamosa* si sviluppa a partire dalle cellule di riserva endocervicali della zona di trasformazione e – attraverso diversi stadi di “maturazione” – raggiunge la sua forma definitiva quasi indistinguibile dall’epitelio squamoso originale. Si vengono pertanto a creare tre tipi di epitelio: pavimentoso nativo, pavimentoso neoformato e cilindrico monostratificato (e di conseguenza si avranno due tipi di “giunzione”: una *giunzione squamo-squamosa* fra i due epiteli pavimentosi pluristratificati e una *giunzione squamo-colonnare* fra epitelio pavimentoso neoformato ed epitelio cilindrico).

Mediante l'applicazione dell'acido acetico si riescono a visualizzare entro circa un minuto di tempo le caratteristiche tissutali e a differenziare l'epitelio di metaplasia da altri tipi di epiteli più o meno 'displastici' (mosaico, puntato, epiteli acetobianchi, etc.). La successiva applicazione di soluzione di Lugol fa perdere i dettagli più intimi (e questo è il motivo per cui è bene fare eventuali prelievi bioptici in acetico), ma consente di delimitare con precisione il perimetro della lesione, oltre a fornire dettagli sul presunto grado di 'maturità' di uno stadio metaplastico. Ciò fermo restando che la diagnosi di metaplasia o di qualunque grado di CIN è sempre una diagnosi rigorosamente istologica. Tuttavia il colposcopista esperto è in grado di utilizzare questi elementi per decidere se fare o meno un prelievo bioptico (unitamente ad altri dati, citologia, HPV test) e dove mirare meglio il prelievo stesso.



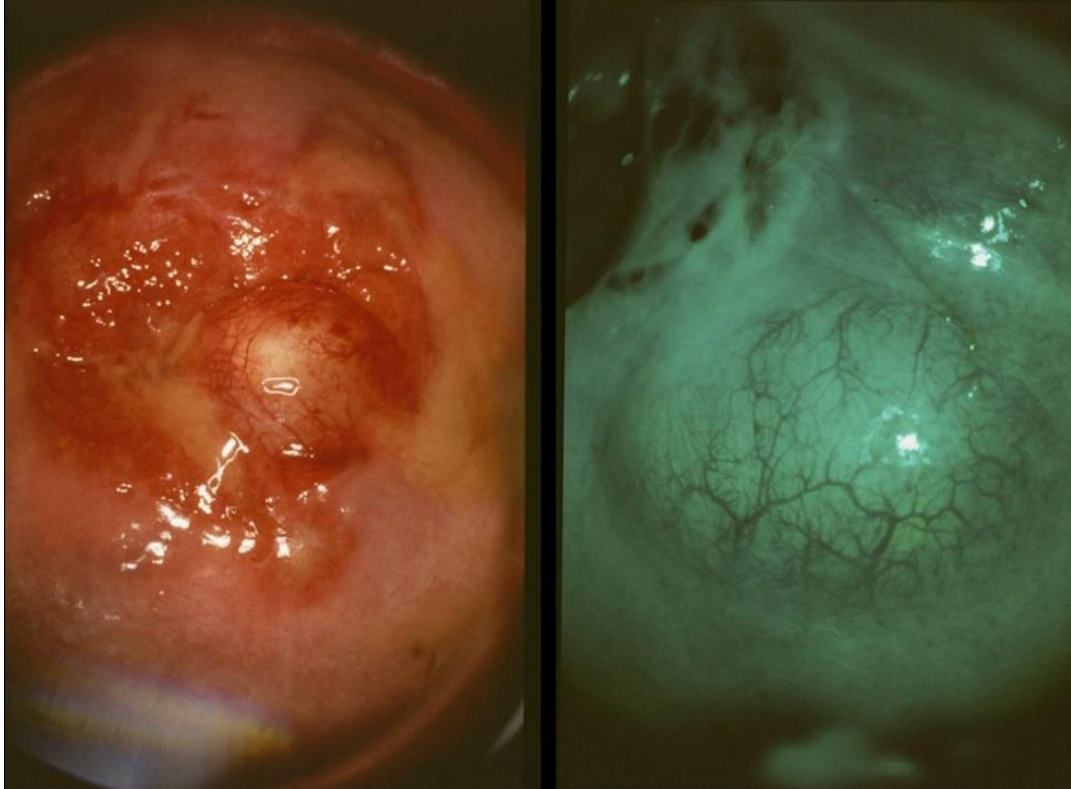
*Metaplasia sottile*



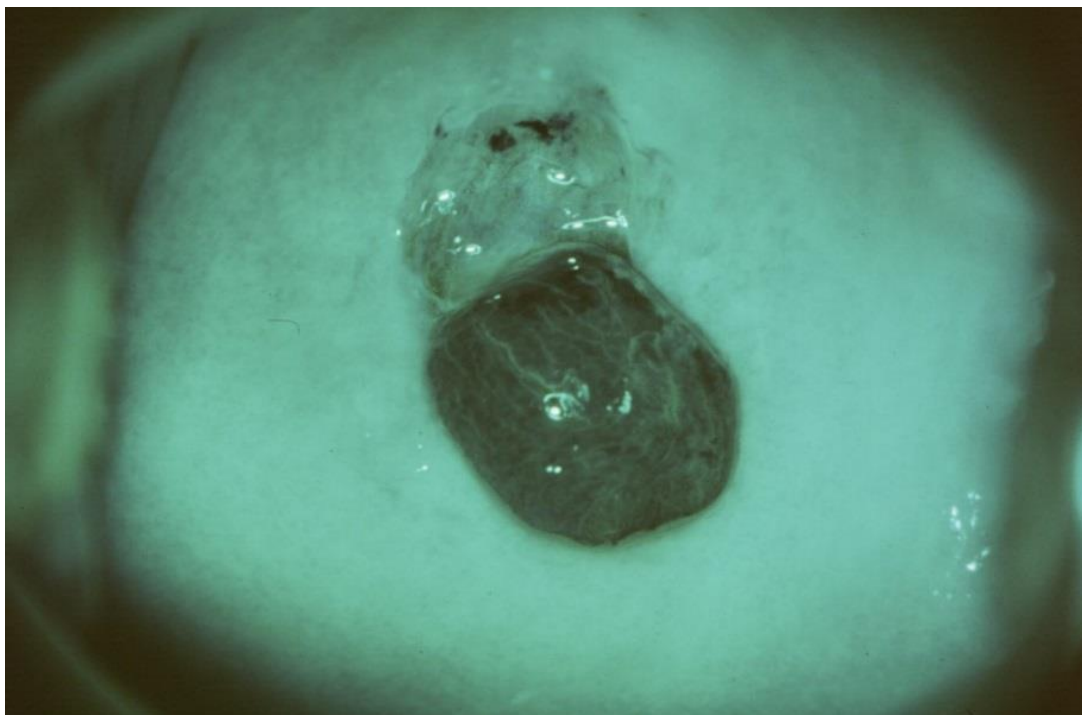
*Metaplasia sottile*



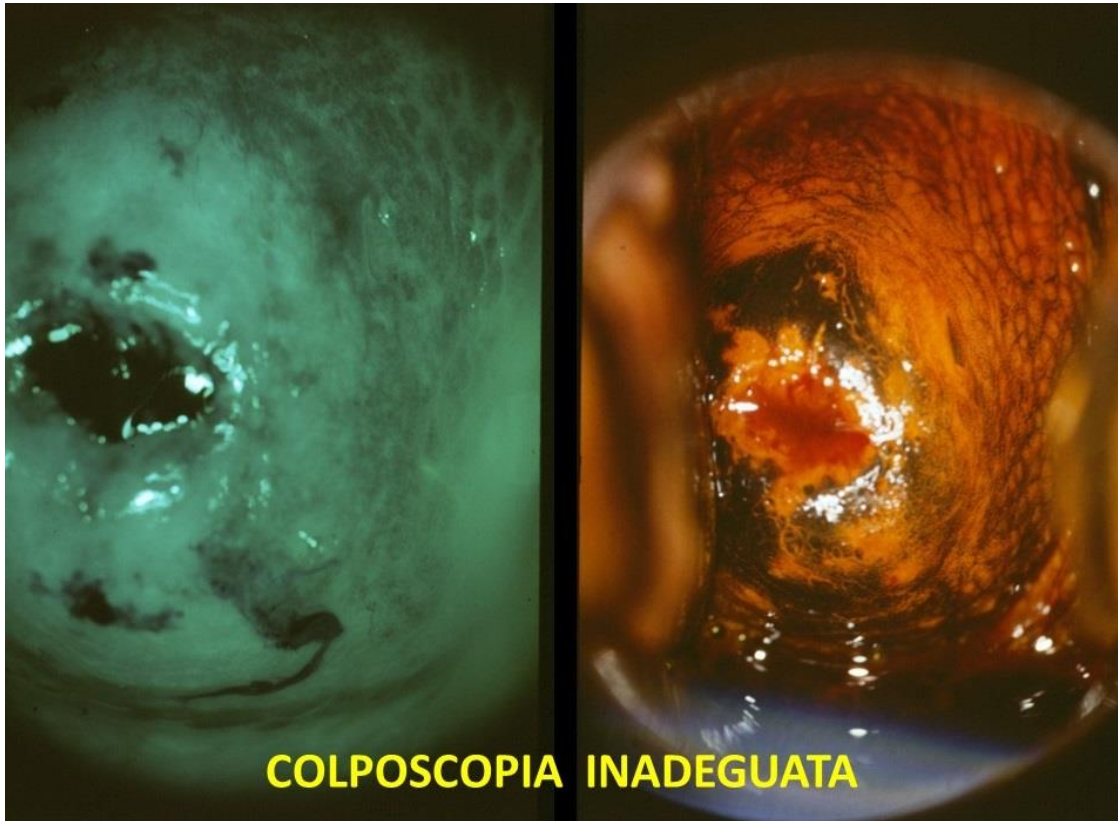
Un altro meccanismo è la cosiddetta “epidermizzazione squamosa”, processo in cui si verifica una crescita diretta dell’epitelio squamoso dall’esocervice: l’avanzamento dell’epitelio squamoso determina il distacco dell’epitelio cilindrico dalla membrana basale con la sua progressiva sostituzione. Talora l’epitelio squamoso risparmia le aperture delle cripte ghiandolari (e in colposcopia si vedono “sbocchi ghiandolari”), mentre se la sostituzione avviene più rapidamente si verifica un passaggio a ponte dell’epitelio sopra le cripte (e in colposcopia si vedono le “cisti di Naboth”).



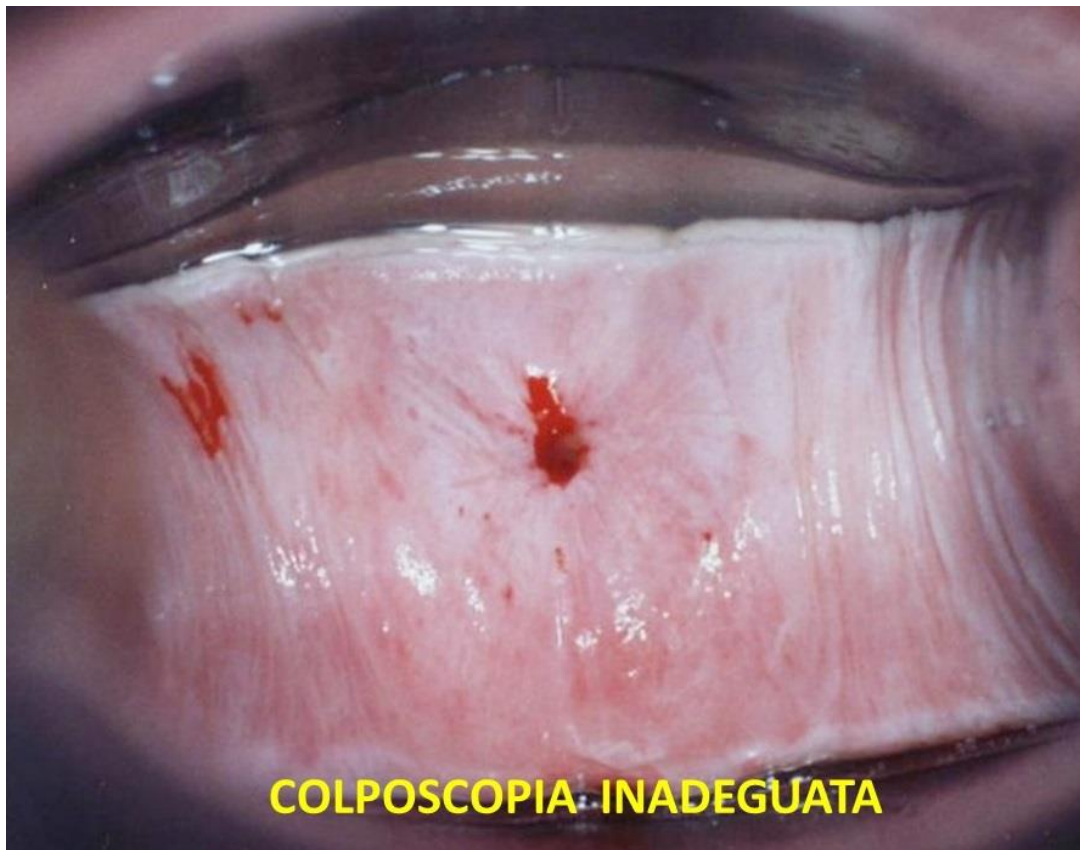
*Cisti di Naboth*



*Polipo cervicale*



*Flogosi intensa*



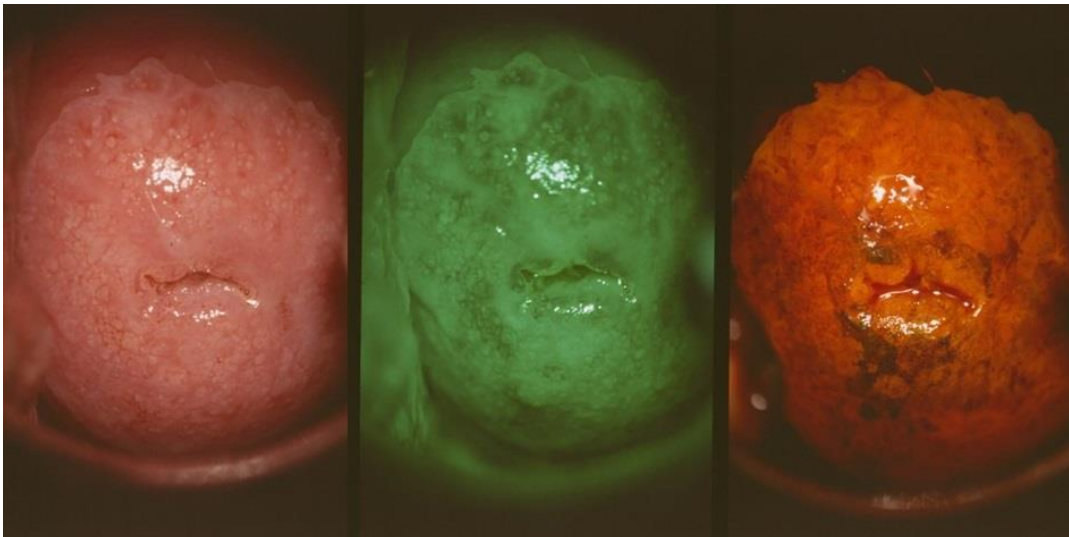
*Distrofia cervico-vaginale in post-menopausa*

Nel primo caso la **colposcopia** va ripetuta dopo adeguato trattamento antibiotico, mentre nel secondo caso dopo un ciclo di terapia estrogenica locale.

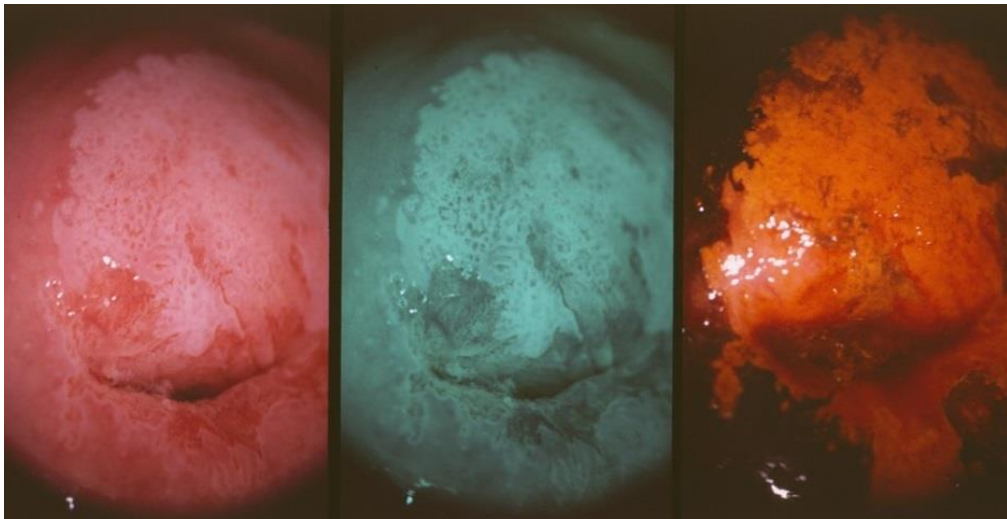




*Esiti di conizzazione a lama fredda (sec. Sturmdorf): anatomia cervicale distorta e stenosi OUE*

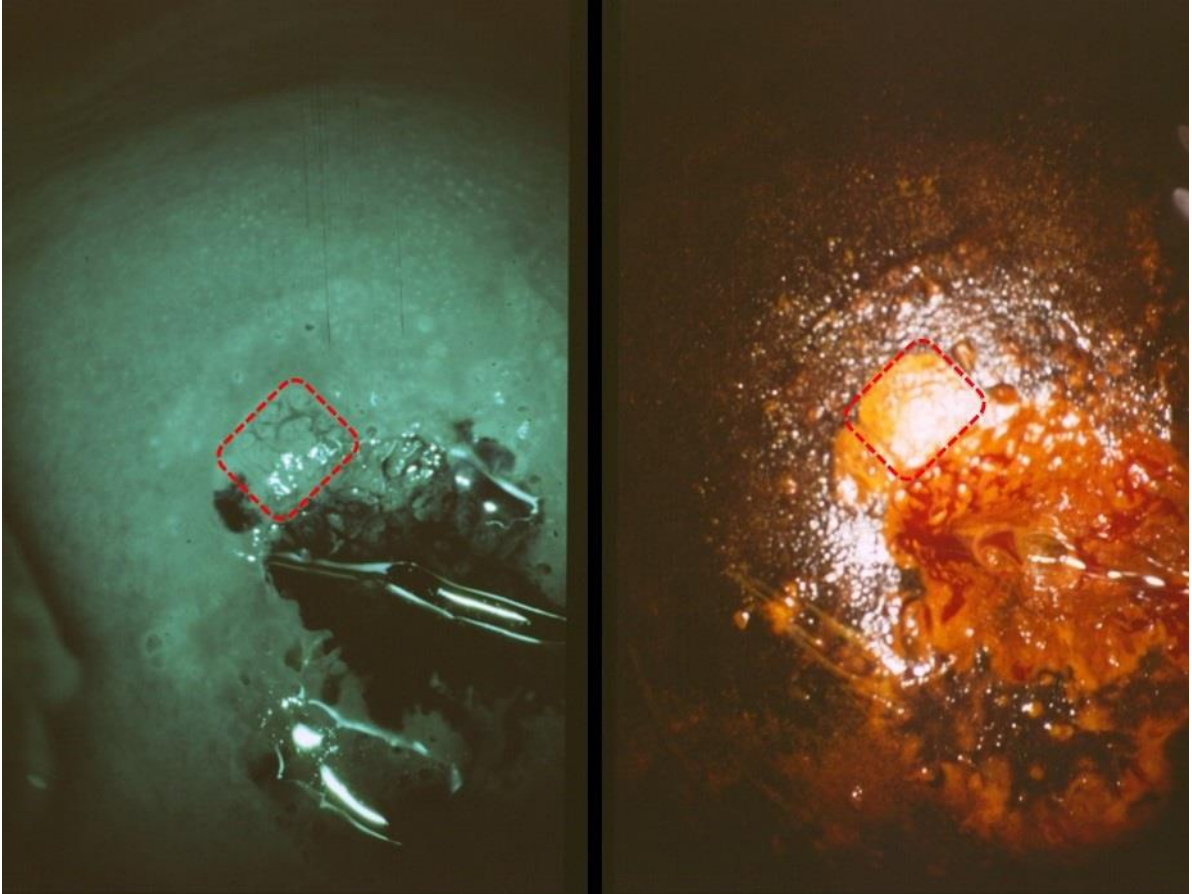


*Mosaico regolare ("fine mosaic")*

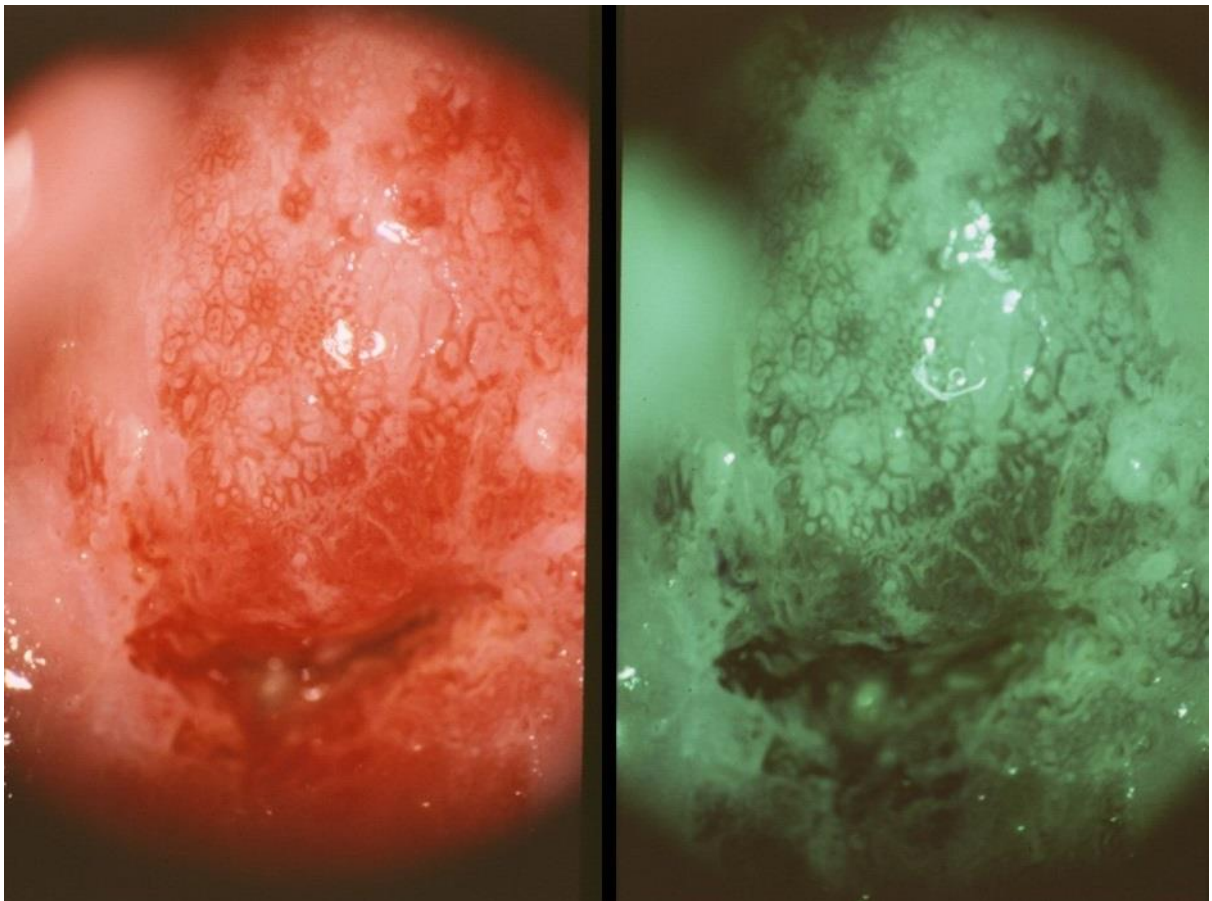


*Puntato regolare ("fine punctation")*

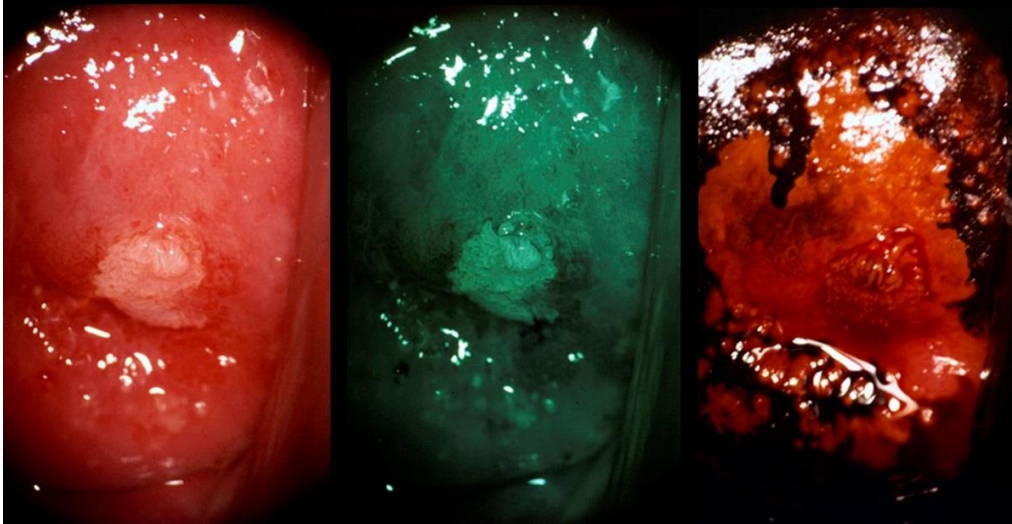




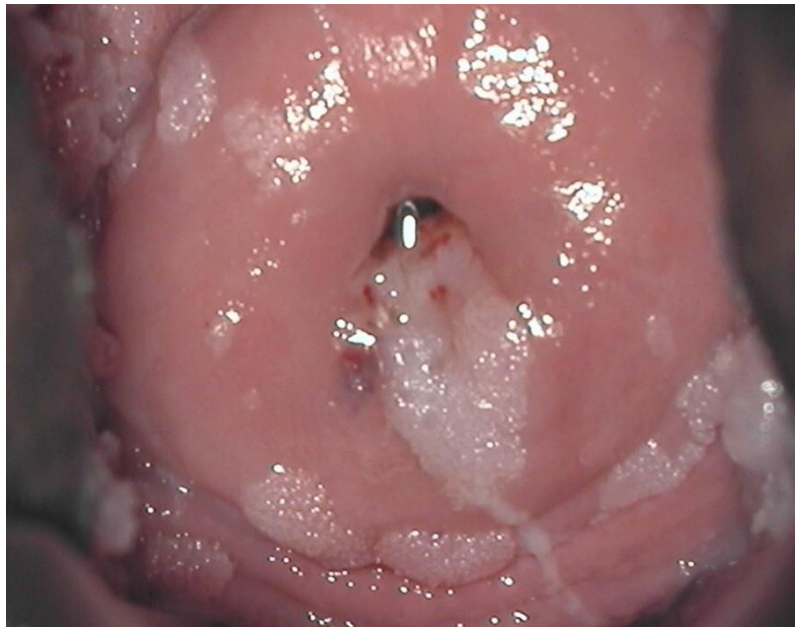
*Mosaico irregolare ("coarse mosaic") – lesione in ore 11*



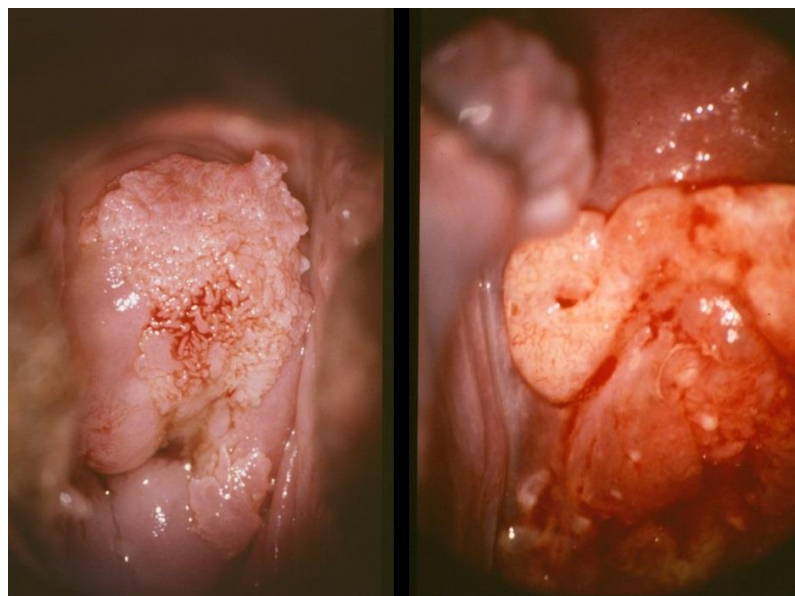
*Mosaico irregolare ("coarse mosaic") – lesione estesa*



*Condiloma florido e area di mosaico in ore 12*



*Condilomatosi florida cervico-vaginale*



*Condiloma florido in gravidanza*

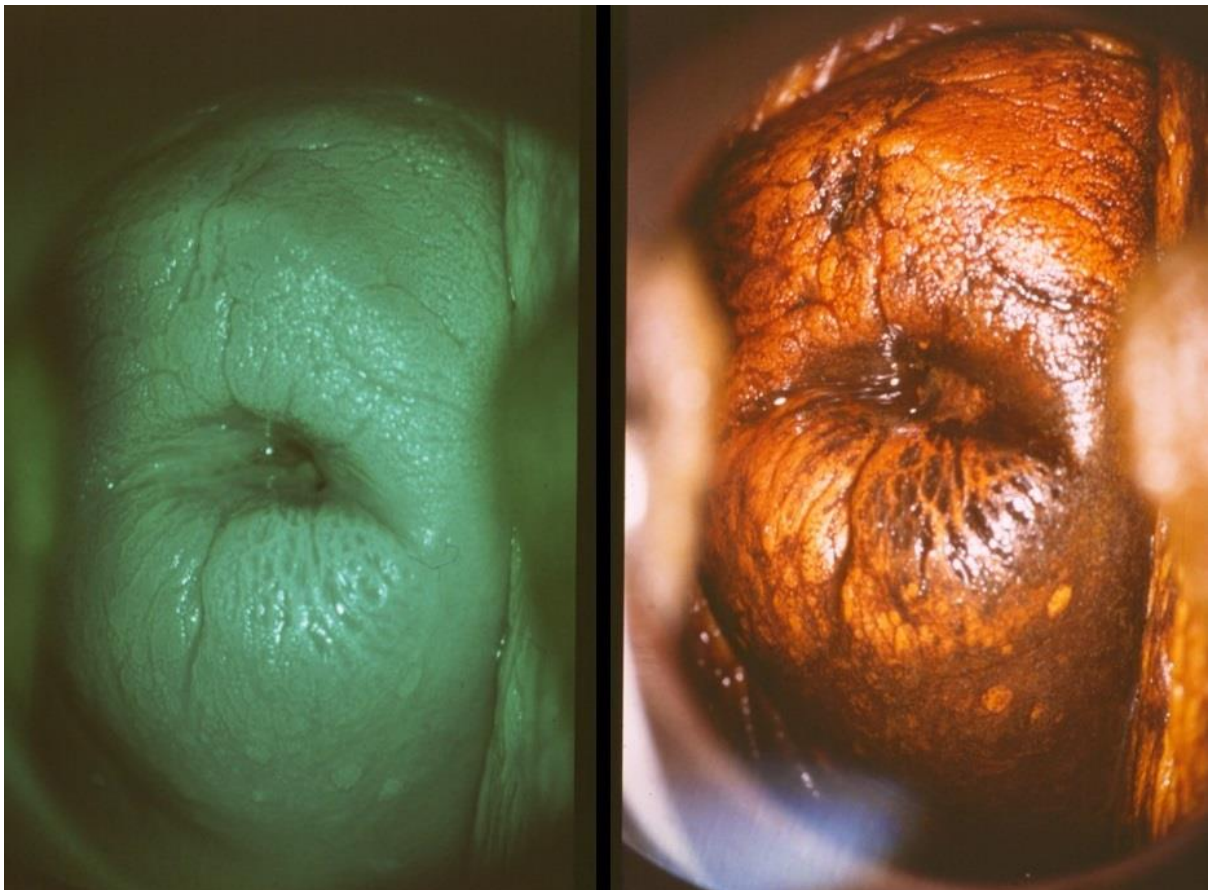
*Deciduosì in gravidanza*



Per **paracheratosi** si intende la formazione di uno strato precorneo su epitelio pavimentoso stratificato. A differenza della **coilocitosi** (che in microscopia si diagnostica come alone otticamente vuoto perinucleare), la paracheratosi non è patognomonica per infezione da HPV.

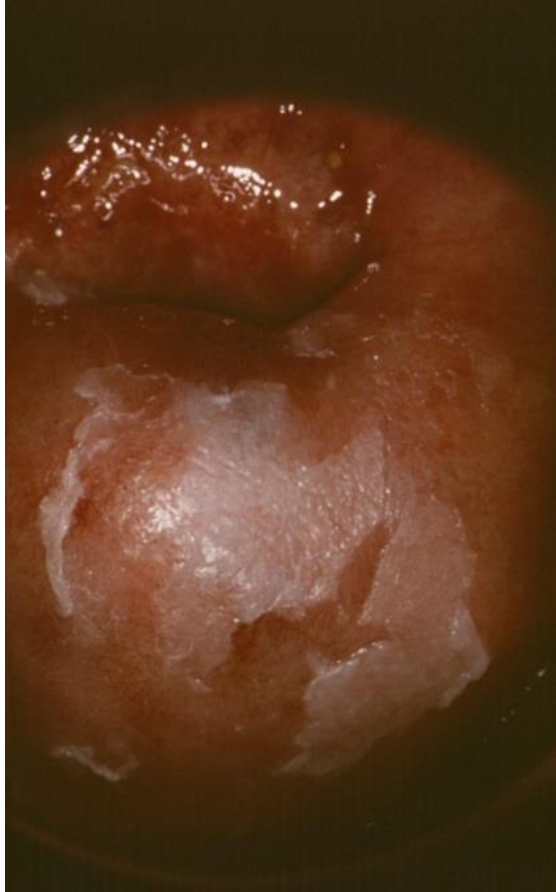


*Paracheratosi (lesione a buccia d'arancia, "orange peel lesion")*

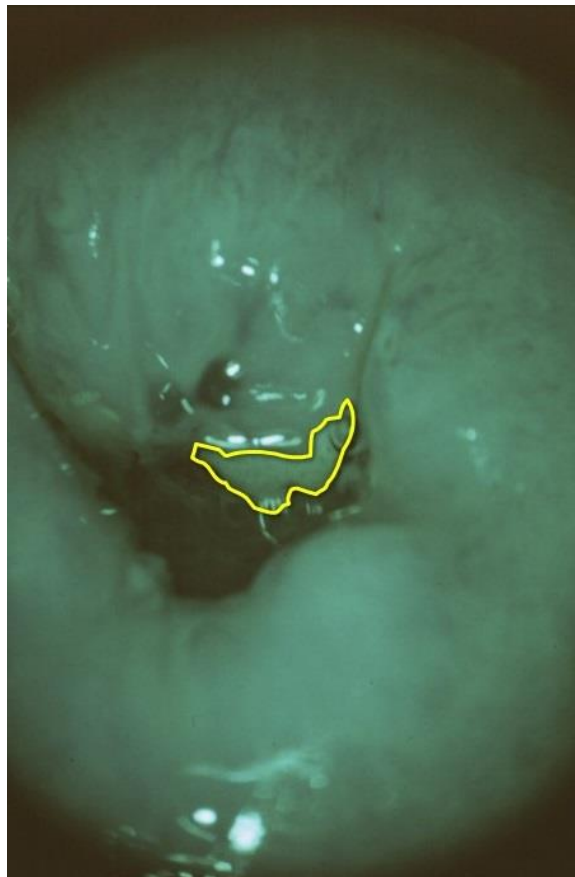


*Paracheratosi diffusa ("copper cervix")*

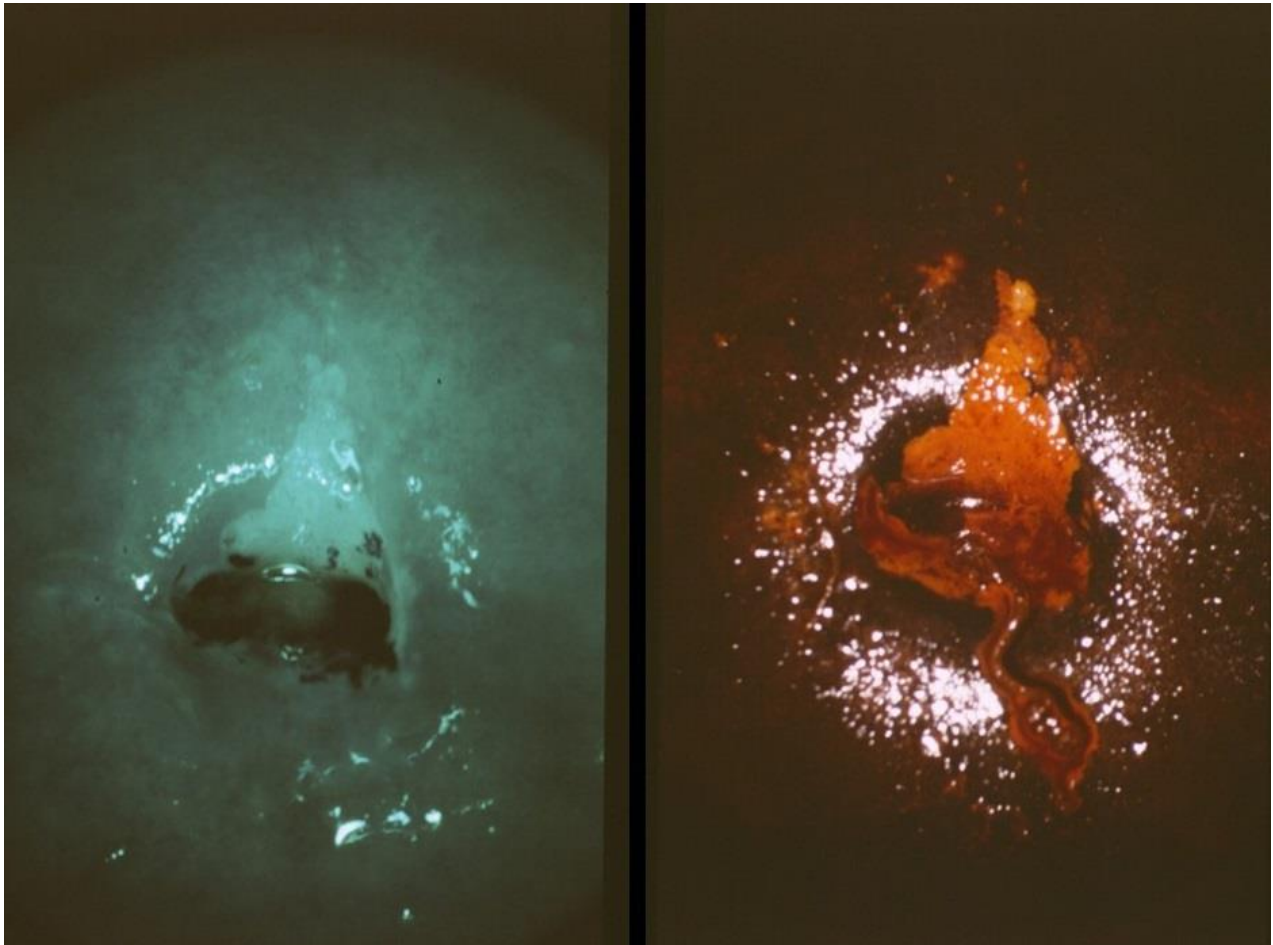




*Leucopatia*

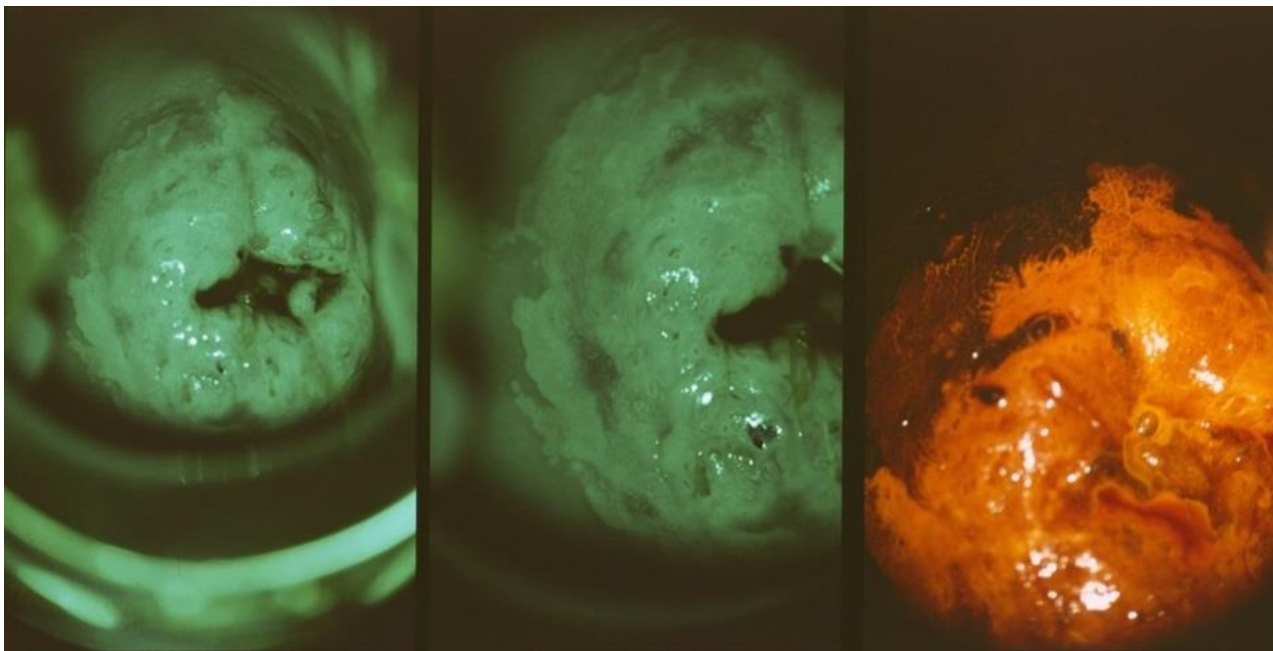


*Epitelio blanco endocervical*



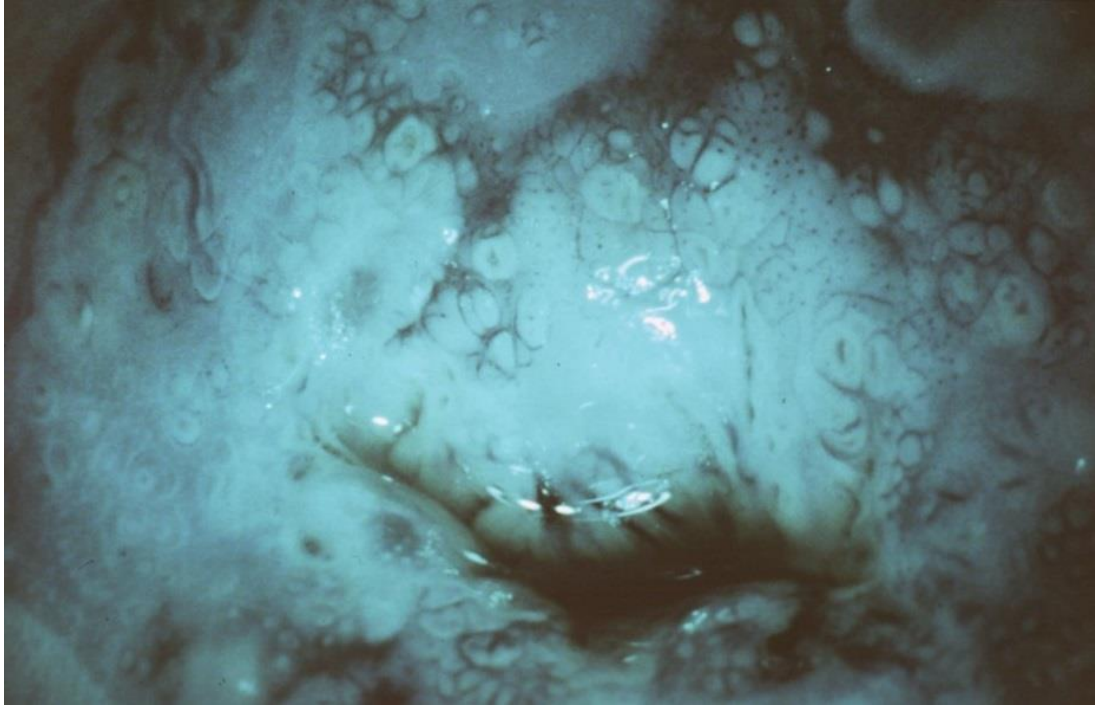
***Lesione di alto grado in ore 12 peri-OUE***

In questi casi si opta per un trattamento escissionale limitato (ad esempio con ansa piccola).



***Lesione di alto grado molto vasta***

In questi casi si esegue un trattamento escissionale con ansa grande e si può optare per una vaporizzazione delle aree più periferiche (in modo da evitare una trachelectomia quando è possibile, cioè se la lesione è *in situ*).

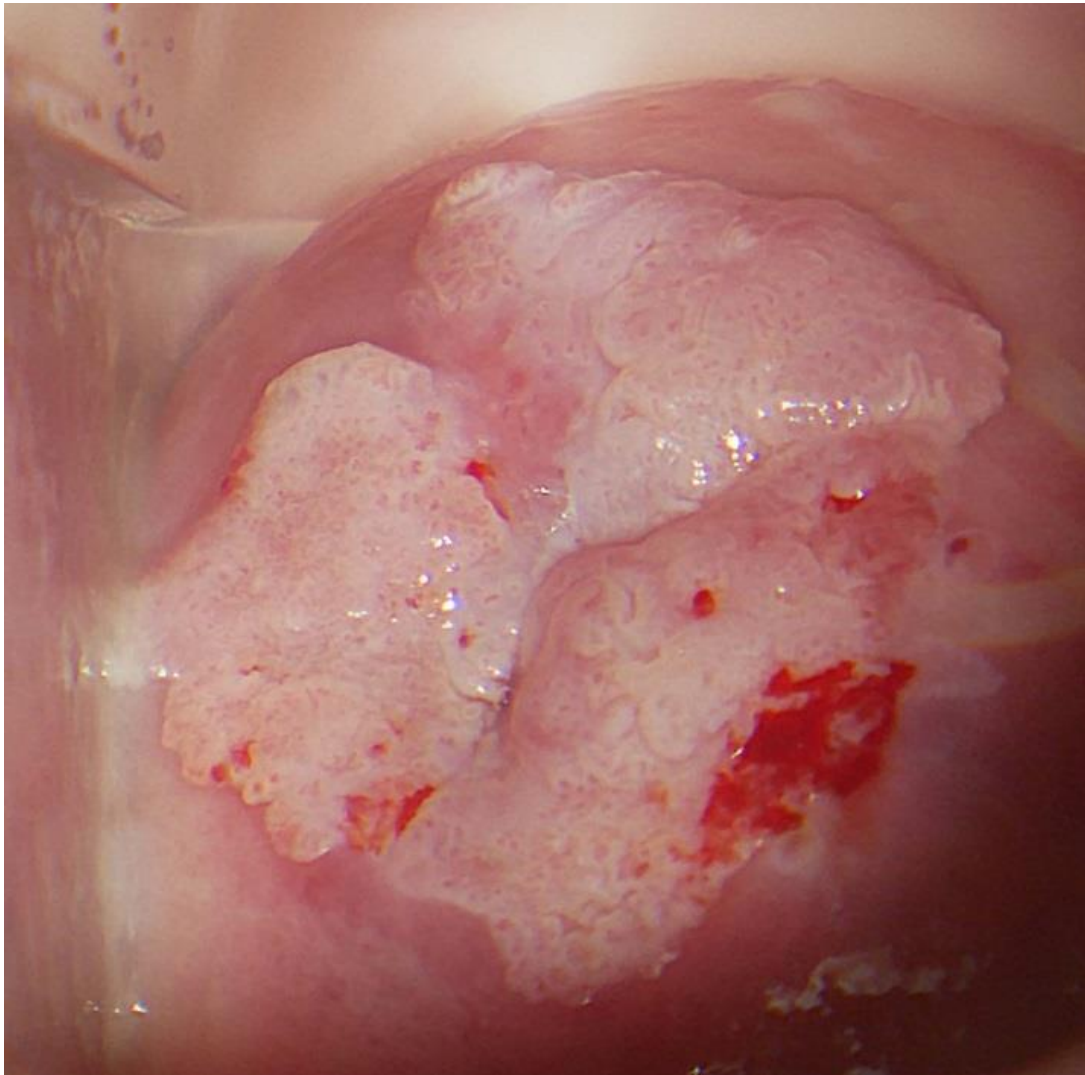


*Carcinoma cervicale squamocellulare microinvasivo*



*Carcinoma cervicale squamocellulare invasivo*





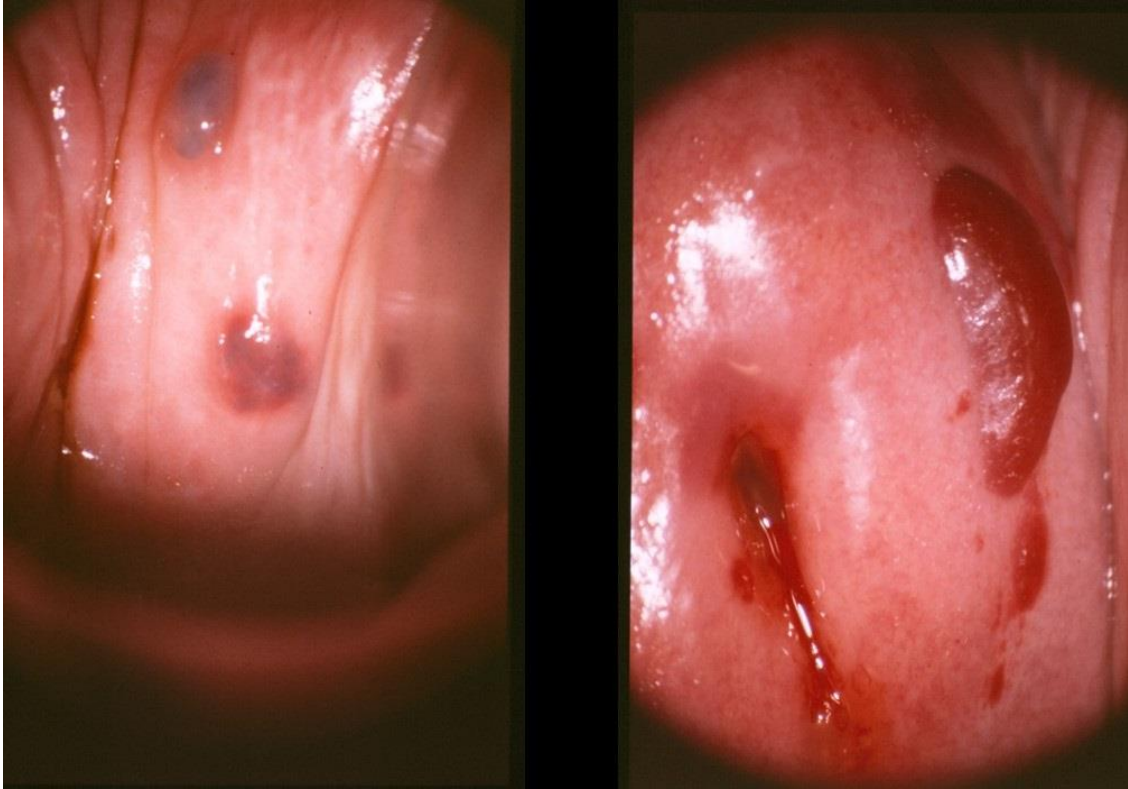
*Diagnosi differenziale: condiloma o cancro invasivo*

La biopsia dei condilomi non è quasi mai necessaria. Tuttavia quando i condilomi non rispondono ai comuni trattamenti, oppure in presenza di lesioni dure, fisse o ulcerate, oppure in pazienti immunodepressi, allora la biopsia deve essere effettuata.

Non bisogna poi dimenticare che possono coesistere lesioni di basso grado o condilomi (correlate agli HPV a basso rischio) con lesioni di alto grado (correlate agli HPV ad alto rischio).



*LASER-escissione ed esito a distanza di 6 mesi*



*Endometriosi*

*Angioma*



*Doppia cervice uterina*

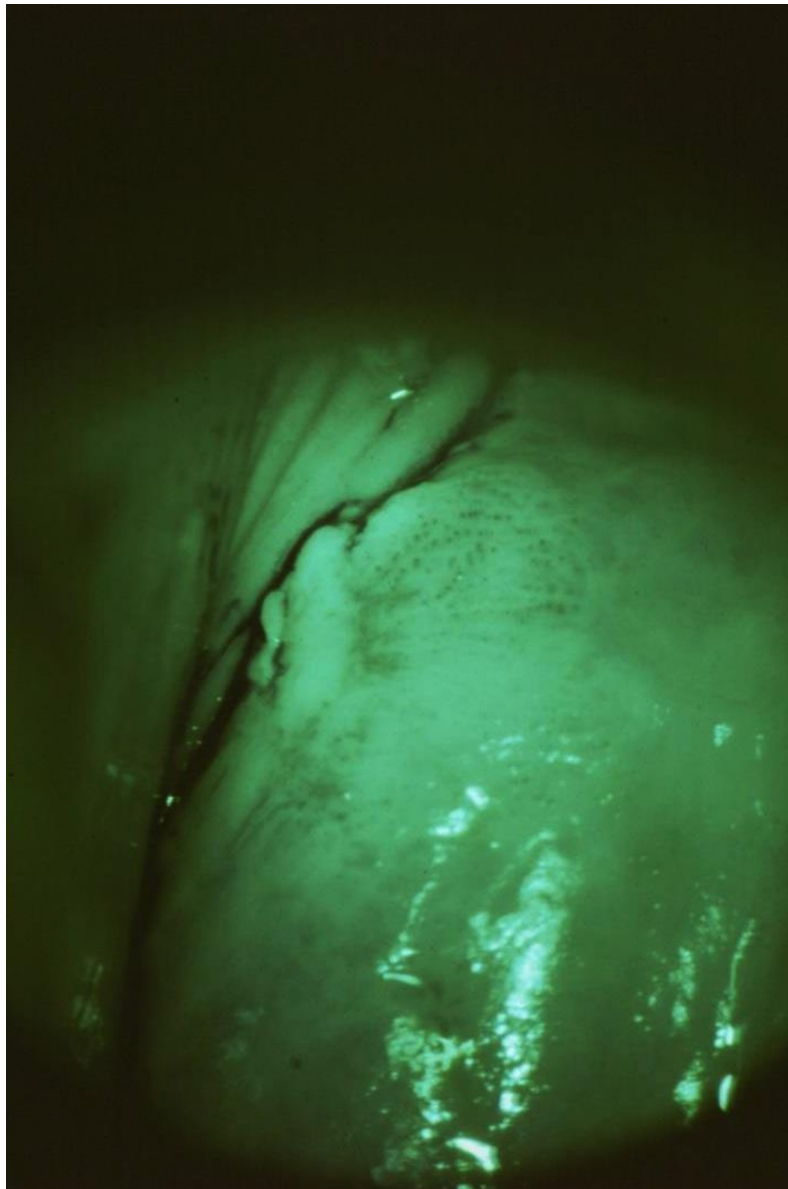
## Sez. 4 – LESIONI INTRAEPITELIALI VAGINALI

### **NEOPLASIA INTRAEPITELIALE VAGINALE (VaIN)**

Le VaIN sono alterazioni preneoplastiche dell'epitelio squamoso che riveste le pareti della vagina oppure la cupola vaginale dopo isterectomia. Come per le CIN, anche l'eziopatogenesi delle VaIN è riconducibile all'infezione da HPV. Benché le VaIN rappresentino meno dell'1% delle neoplasie del tratto genitale inferiore, la loro frequenza sta aumentando, specialmente nelle pazienti più giovani. Spesso sono associate a CIN (65% dei casi) e/o VIN (10% dei casi): da qui l'importanza di indagare colposcopicamente *l'intero tratto genitale inferiore*. La sensibilità dell'esame citologico della vagina nell'evidenziare una VaIN è di circa l'80%. I segmenti più colpiti sono i fornici vaginali o il terzo superiore della vagina. La malattia è molto spesso *multifocale* (60% dei casi).

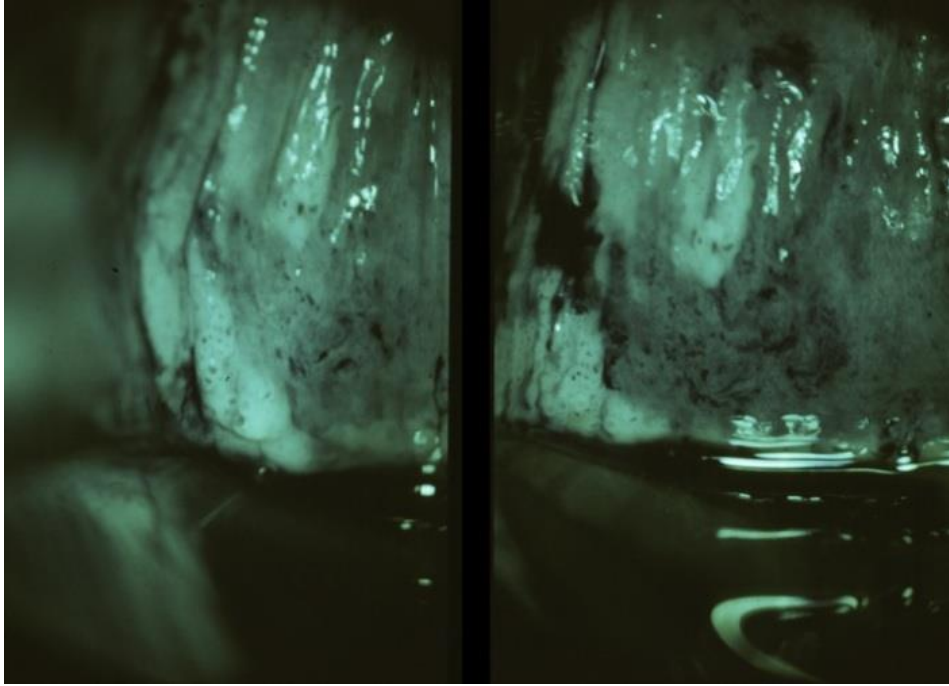
Il 30% circa delle VaIN è stato riportato in donne isterectomizzate per patologie benigne.

La colposcopia della cupola vaginale è molto importante, in quanto consente di esplorare anfratti epiteliali non raggiungibili dal Pap test. L'aspetto colposcopico della VaIN è quello di un *epitelio bianco* o di un *puntato*, cui possono associarsi atipie vascolari.



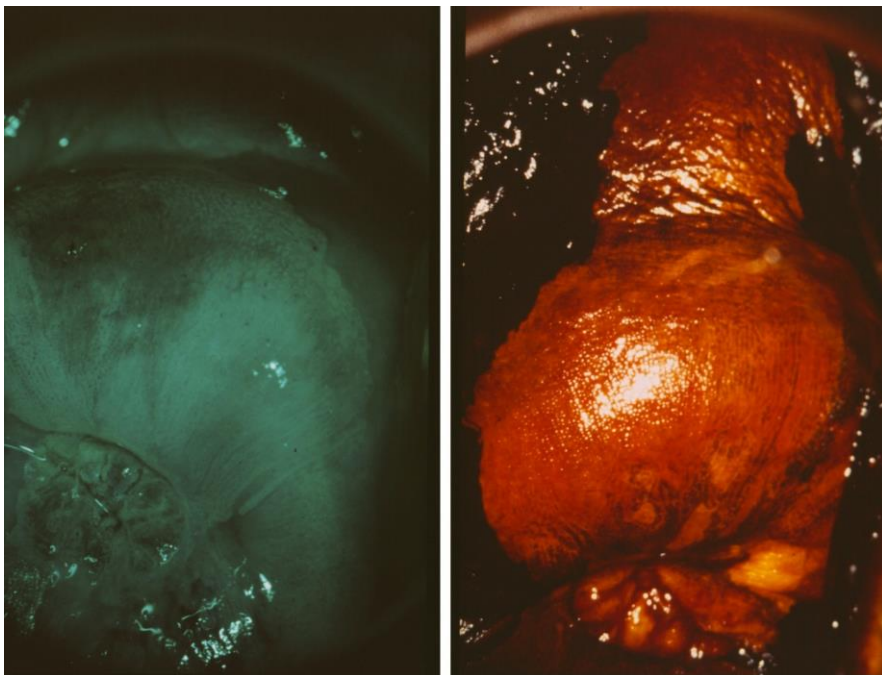
***VaIN 3 della cupola vaginale***



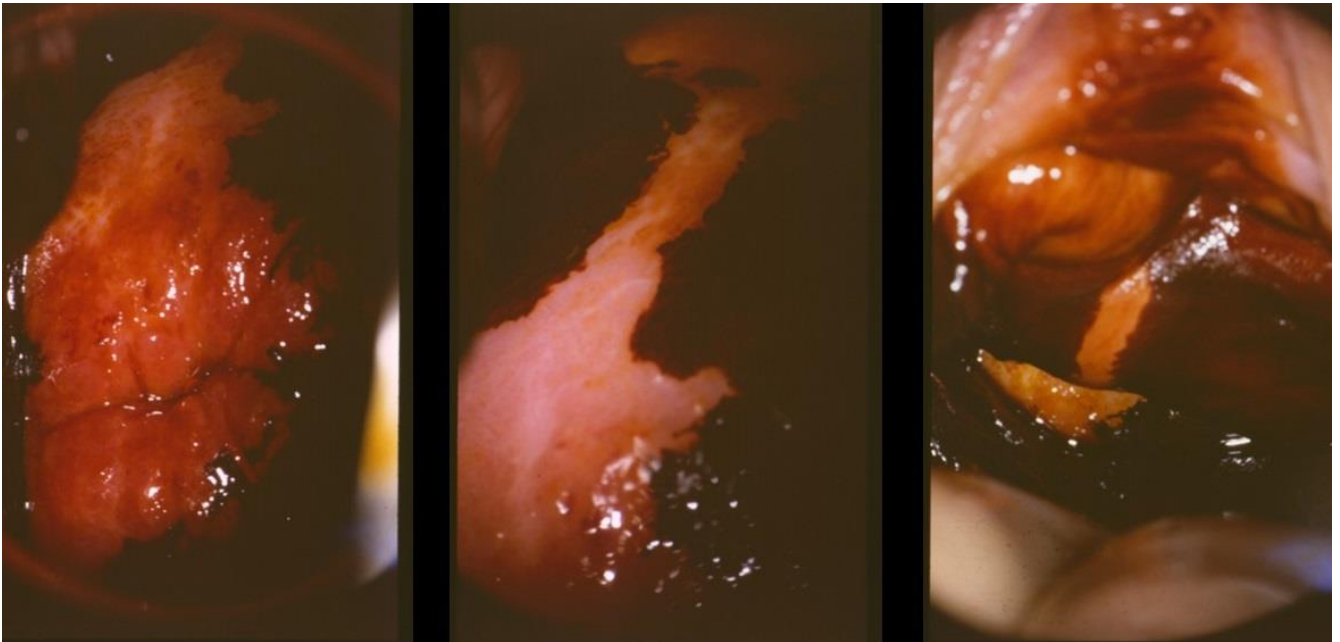


***Cancro invasivo della cupola vaginale***

Dal punto di vista istologico le VaIN, analogamente alle CIN, possono essere classificate di *basso grado* (HPV/VaIN 1) o di *alto grado* (VaIN 2-3). Le prime regrediscono senza alcun trattamento fino all'88% dei casi, mentre le seconde possono progredire verso il carcinoma invasivo (dal 2% al 10% dei casi) e quindi necessitano di terapia ablativa o escissionale. Un cenno a parte meritano le lesioni che rivestono l'intera cervice uterina, visualizzate colposcopicamente come epiteli bianchi che si estendono – per lo più in senso antero-posteriore – anche alle pareti vaginali (un tempo definite “*DES-like lesions*” in quanto somiglianti a quelle associate all'utilizzo di dietilstilbestrolo in donne gravide, che si correlava ad un notevole rischio del raro “*carcinoma a cellule chiare*” della vagina nella prole di queste donne). In questi casi la citologia presenta degli ovvii limiti poiché il Pap test campiona essenzialmente le cellule cervicali e pertanto sarà necessario un controllo colposcopico complementare in tutte le donne che risultano portatrici di questi quadri colposcopici.

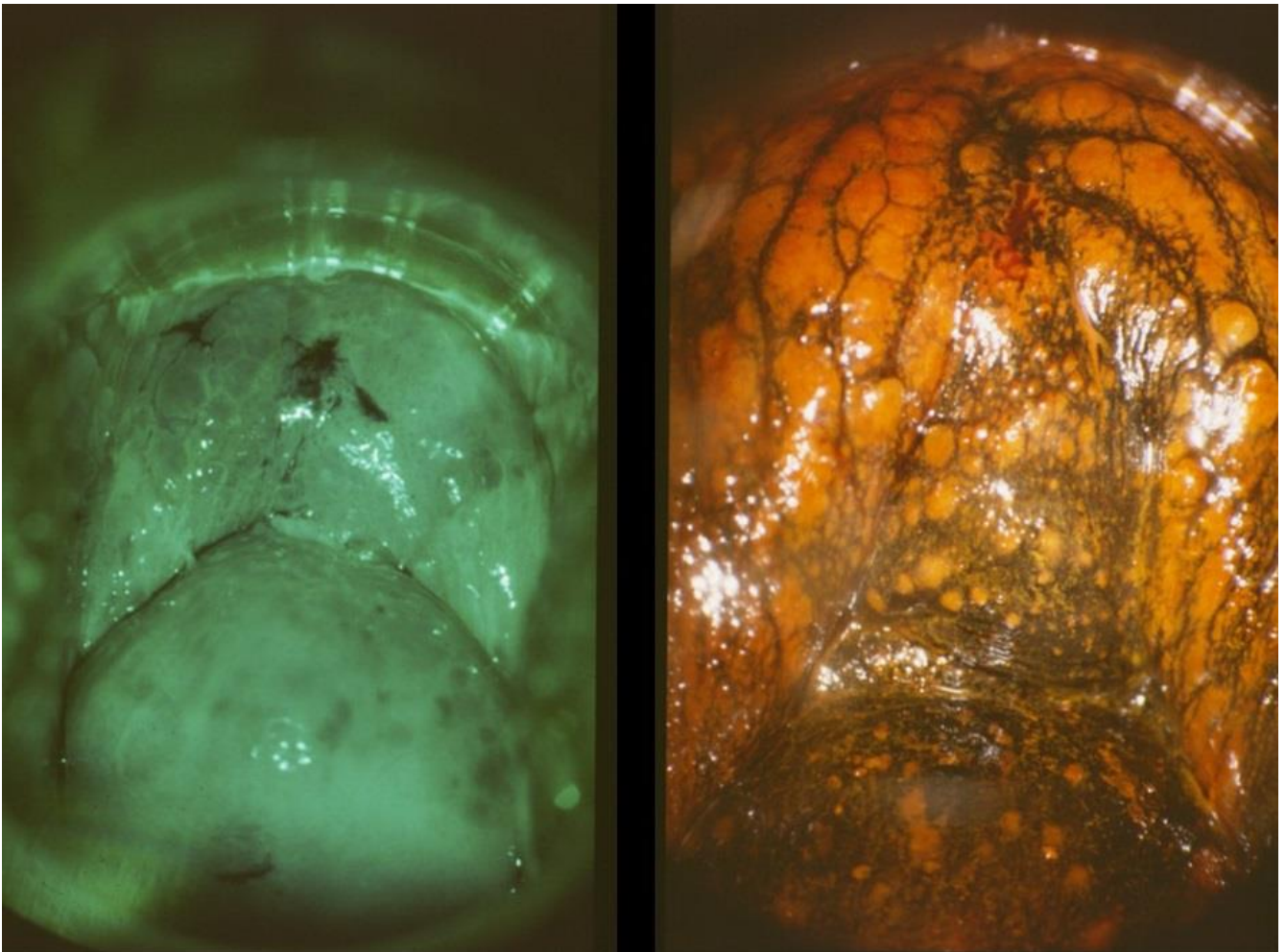


***Aree ad estensione vaginale: zona di trasformazione congenita (ex DES-like lesion)***



***Zona di trasformazione congenita estesa fino all'introito vulvare (a destra)***

Non esistono lesioni ghiandolari a livello vaginale, in quanto la vagina è priva di ghiandole. Tuttavia è teoricamente possibile che ciò si verifichi nei rari casi di *adenosi* vaginale, in cui si ritrova epitelio cilindrico ghiandolare a livello vaginale per motivi congeniti.



***Adenosi vaginale***

Le VaIN sono asintomatiche. La diagnosi viene posta in seguito a:

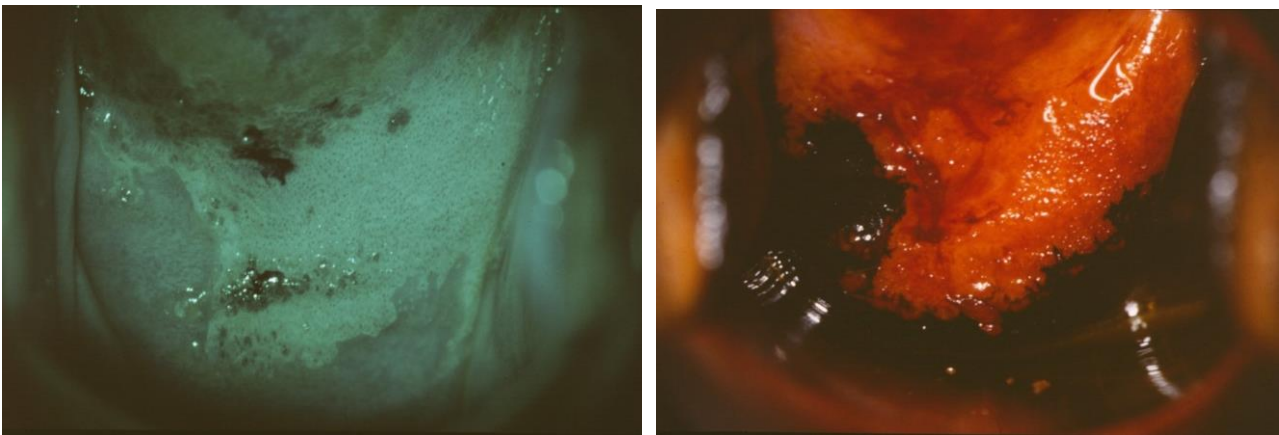
- citologia anomala
- coesistenza di lesioni da HPV cervicali o vulvari
- raramente perdite ematiche post-coitali, o leucoxantorrea.

*Diagnosi differenziale:*

- atrofia / distrofia
- alterazioni dovute a pregressa radioterapia
- endometriosi vaginale
- tessuto di granulazione
- ulcere croniche
- adenosi vaginale

L'evoluzione delle VaIN non è prevedibile. Le lesioni possono sia regredire, sia persistere invariate, sia progredire. La neoplasia della *cupola vaginale* può verificarsi anche diversi anni dopo un'isterectomia totale con CIN nel pezzo operatorio, nello 0,9-6,8% dei casi. Le teorie sulla patogenesi delle displasie dell'epitelio vaginale dopo isterectomia totale sono: malattia residua che indica un'escissione inadeguata della lesione originale; origine multicentrica; lesione nuova o ricorrente dovuta a persistenza dello stimolo carcinogenico. Il rischio di carcinoma vaginale dopo isterectomia per carcinoma preinvasivo della cervice uterina è simile all'incidenza del carcinoma preinvasivo della cervice nella popolazione generale (0,7%). La citologia della cupola vaginale in queste pazienti pertanto deve essere continuata per tutta la vita. Dopo isterectomia per patologie benigne invece, non vi sarebbe più la necessità di un follow-up citologico continuato, purché la donna abbia avuto in precedenza una storia di screening sempre negativi.

Dato che la VaIN 3 è un reale precursore del cancro vaginale, l'innocente invito a non seguire i protocolli di screening raccomandati può causare morbilità significativa e possibilmente mortalità in pazienti altrimenti sane. Il trattamento dovrebbe essere confezionato su ogni singola paziente e può prevedere un periodo di attesa e di *osservazione*. Uno stretto monitoraggio è mandatorio perché i tassi di ricorrenza sono elevati, specialmente nei casi di malattia multifocale in donne giovani.



***Epitelio bianco con puntato a livello del fornice vaginale posteriore***

Nelle VaIN di basso grado un approccio di attesa e controllo colposcopico, citologico ed eventualmente bioptico rappresenta l'opzione principale nella maggioranza delle donne, specialmente in caso di lesioni multifocali. Possono essere proposte terapie antinfiammatorie locali anche a lungo termine, oltre ad interventi mirati sul microbiota vaginale.

Le VaIN di alto grado invece, data la loro frequente progressione a cancro invasivo, vanno affrontate in modo deciso: la scelta del trattamento varierà fra metodiche *ablative* (vaporizzazione LASER o a radiofrequenza), o *escissionali* (colpectomia parziale con bisturi a lama fredda, elettrobisturi o

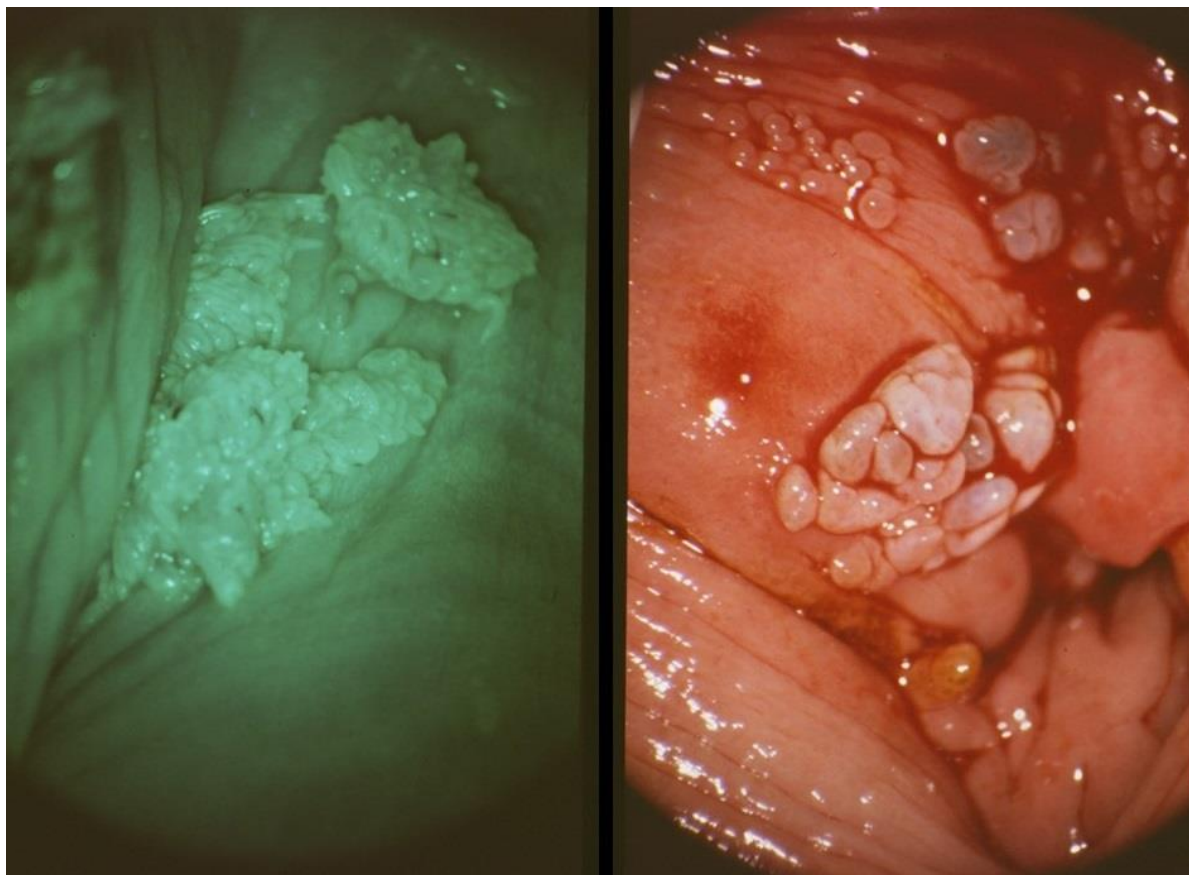


LASER), o *radioterapiche*, in dipendenza del caso clinico, dell'esperienza dell'operatore e della disponibilità nella struttura delle differenti metodiche. La *vaporizzazione mediante LASER CO<sub>2</sub>* si è rivelata una metodica sicura ed efficace per il trattamento delle VaIN, purché sia preceduta da un accurato esame colposcopico (dopo trattamento con estriolo vaginale nei casi di atrofia) e preferibilmente da biopsie multiple (onde escludere una possibile microinvasione, che – data la sottigliezza dello strato sottomucoso a livello vaginale – comporta un potenziale rischio di metastasi linfonodali e a distanza). La distruzione epiteliale fino ad una profondità di 1,5 mm compresa la zona di necrosi termica, dovrebbe essere sufficiente a distruggere l'epitelio contenente VaIN senza danneggiare le strutture circostanti. Qualunque tecnica chirurgica venga impiegata, l'operatore dovrà tenere conto della stretta vicinanza di organi quali *vescica, ureteri ed uretra* (anteriormente), *colon retto* (posteriormente) e delicate *reti vascolari* (lateralmente). L'aderenza a tecniche chirurgiche, il controllo del danno termico, la profondità della distruzione e il sanguinamento, così come la valutazione dei margini chirurgici, sono tutti fattori critici per un risultato clinico ottimale. Dopo trattamento per lesioni da HPV e VaIN, un *follow-up a lungo termine* è essenziale in questo gruppo di pazienti che sono a rischio di cancro invasivo. Fallimenti sono attribuibili soprattutto al carattere multifocale delle lesioni o alla loro localizzazione agli angoli vaginali ("*dog ears*") in presenza di cupola vaginale. Se infatti lesioni VaIN 2-3 multifocali o colposcopicamente ben definite che coinvolgono ampie aree della mucosa vaginale possono essere trattate con successo mediante vaporizzazione LASER CO<sub>2</sub>, al contrario dopo isterectomia totale nelle VaIN 3 della cupola vaginale a livello della cicatrice il trattamento di scelta deve essere la *colpectomia superiore* (per via vaginale o laparoscopica). L'escissione chirurgica è sempre preferibile quando si vuole escludere la possibilità di foci di invasione occulta a causa di epiteli "sepolti". La colpectomia è una procedura efficace, associata a morbilità minima e dovrebbe essere considerata il trattamento di prima scelta nelle pazienti affette da malattia vaginale persistente dopo isterectomia o altre procedure. Le *recidive* dopo trattamento sono elevate (più del 30% dei casi). Il tasso di invasione occulta può arrivare al 28%.

Alcuni autori hanno riportato un basso tasso di recidiva e di complicanze se la VaIN 3 viene trattata con *brachiterapia a basse dosi* (LDR). Anche la *brachiterapia intracavitaria ad alte dosi* (HDR) ha un ruolo nel trattamento della VaIN. Dato che la HDR può essere impiegata come trattamento primario nelle donne in postmenopausa con CIN 3, nelle VaIN dopo isterectomia questa metodica dovrebbe essere considerata una valida alternativa alla colpectomia totale. Per lesioni della cupola vaginale, la dose è stata calcolata ad un punto situato 1 cm sopra l'apice vaginale o 1 cm oltre la mucosa. Infine, un trattamento medico con *5-fluorouracile intravaginale* può rappresentare un'opzione terapeutica, limitatamente a VaIN di alto grado estese o multifocali. Anche la *terapia fotodinamica* (PDT) ha dimostrato efficacia paragonabile, con eccellenti risultati cosmetici, nei centri con esperienza in questa metodica.

Non essendo definito un *carcinoma microinvasivo* della vagina, tutte le forme con invasione anche inferiore ad 1 mm devono essere inviate al relativo protocollo oncologico.

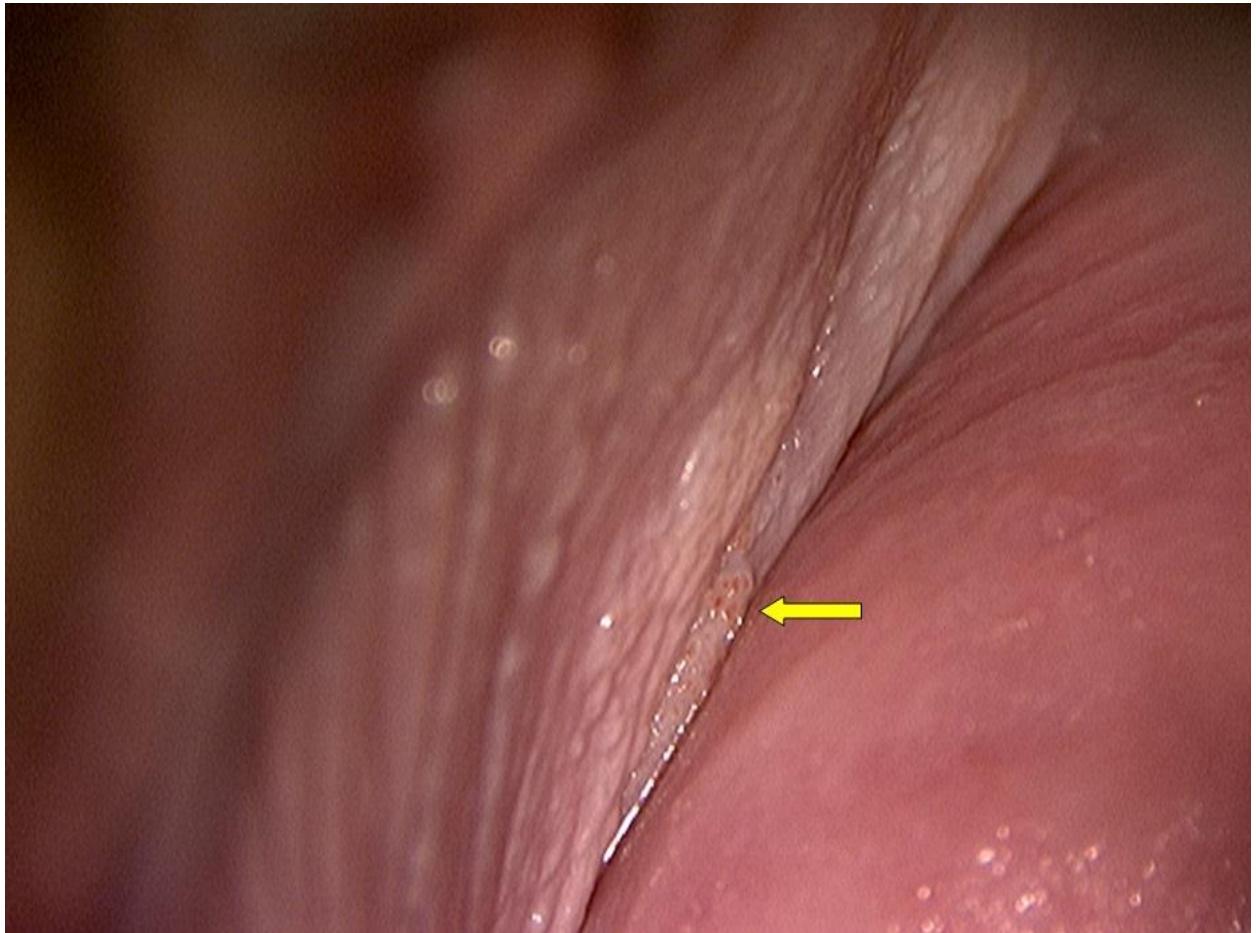
**ALCUNI QUADRI COLPOSCOPICI**



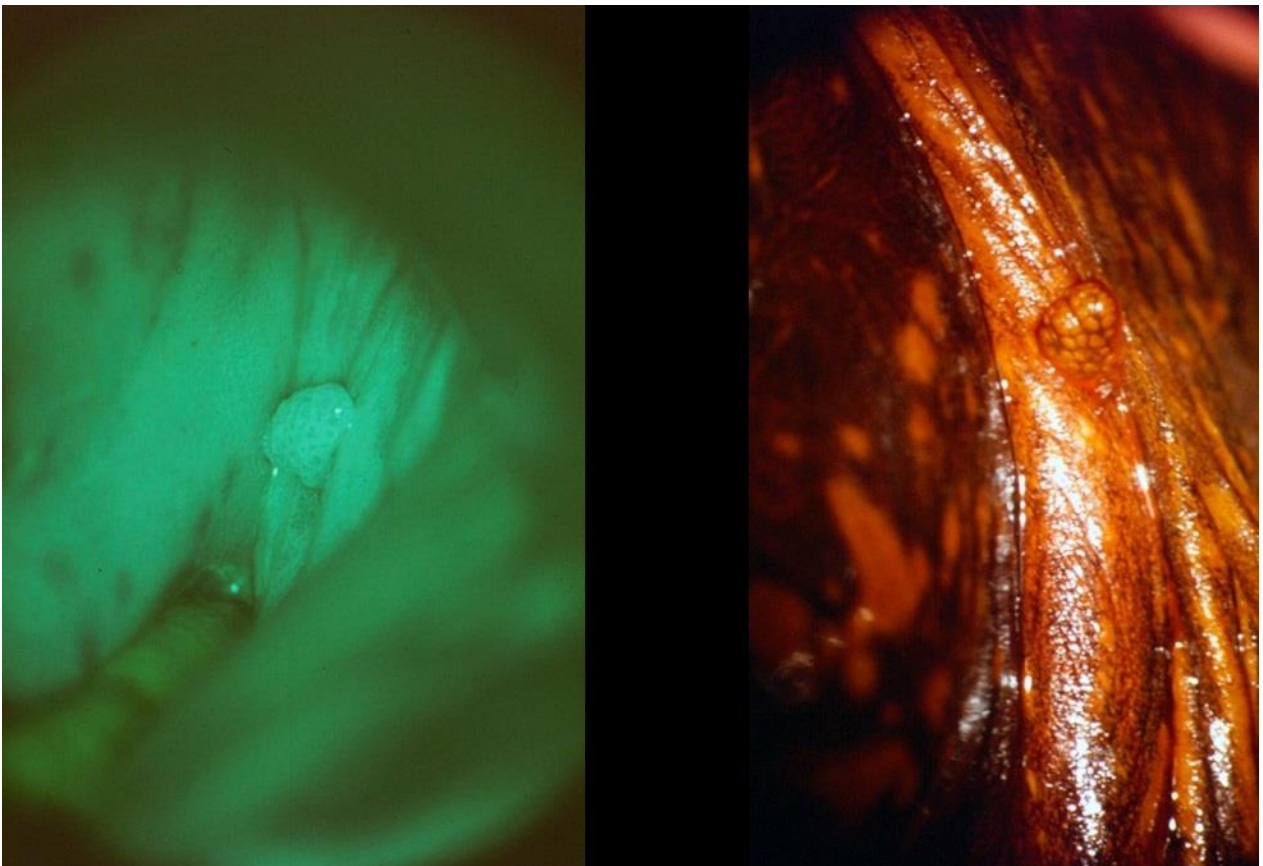
*Condilomi floridi vaginali*



*Micropapillomatosi vaginale*

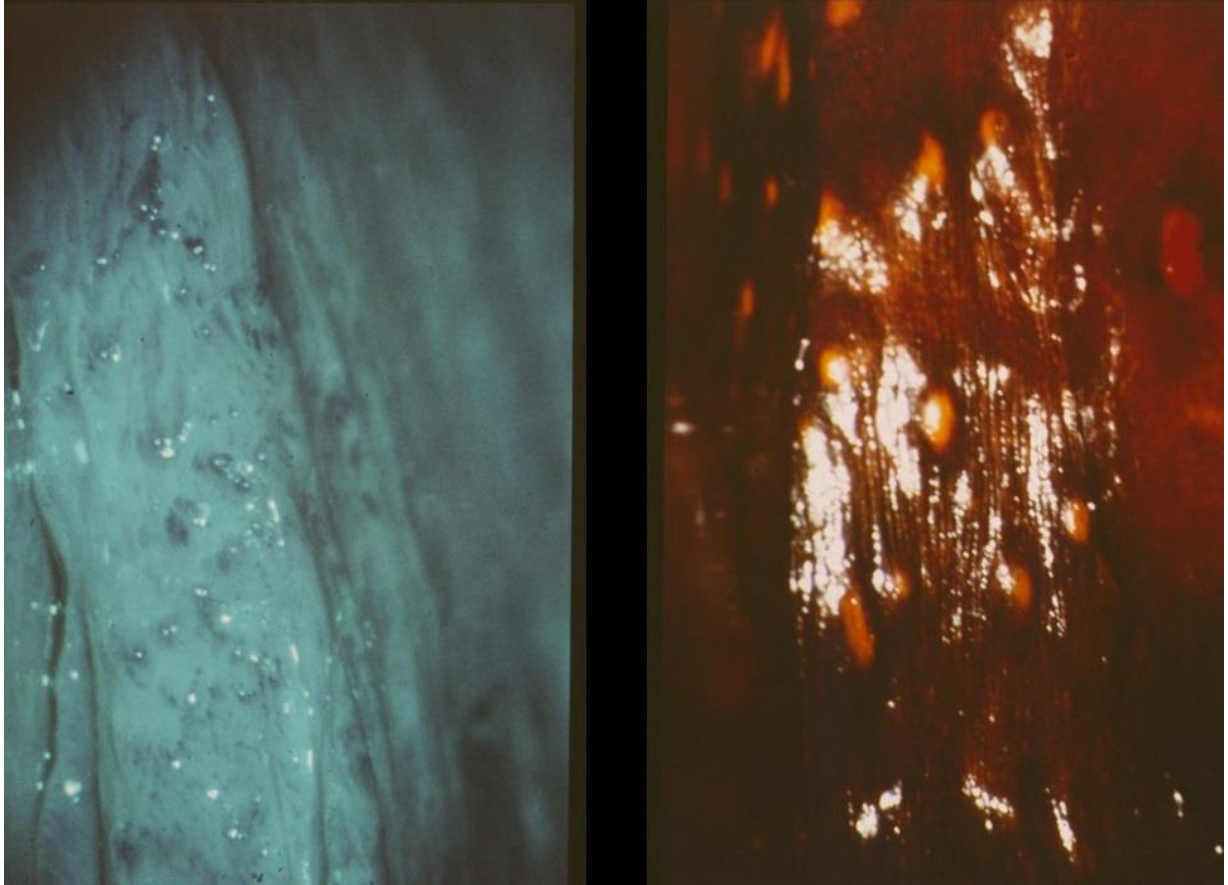


*Piccolo condiloma florido parete vaginale destra (in paziente con Pap test ASC-US HPV negativo)*

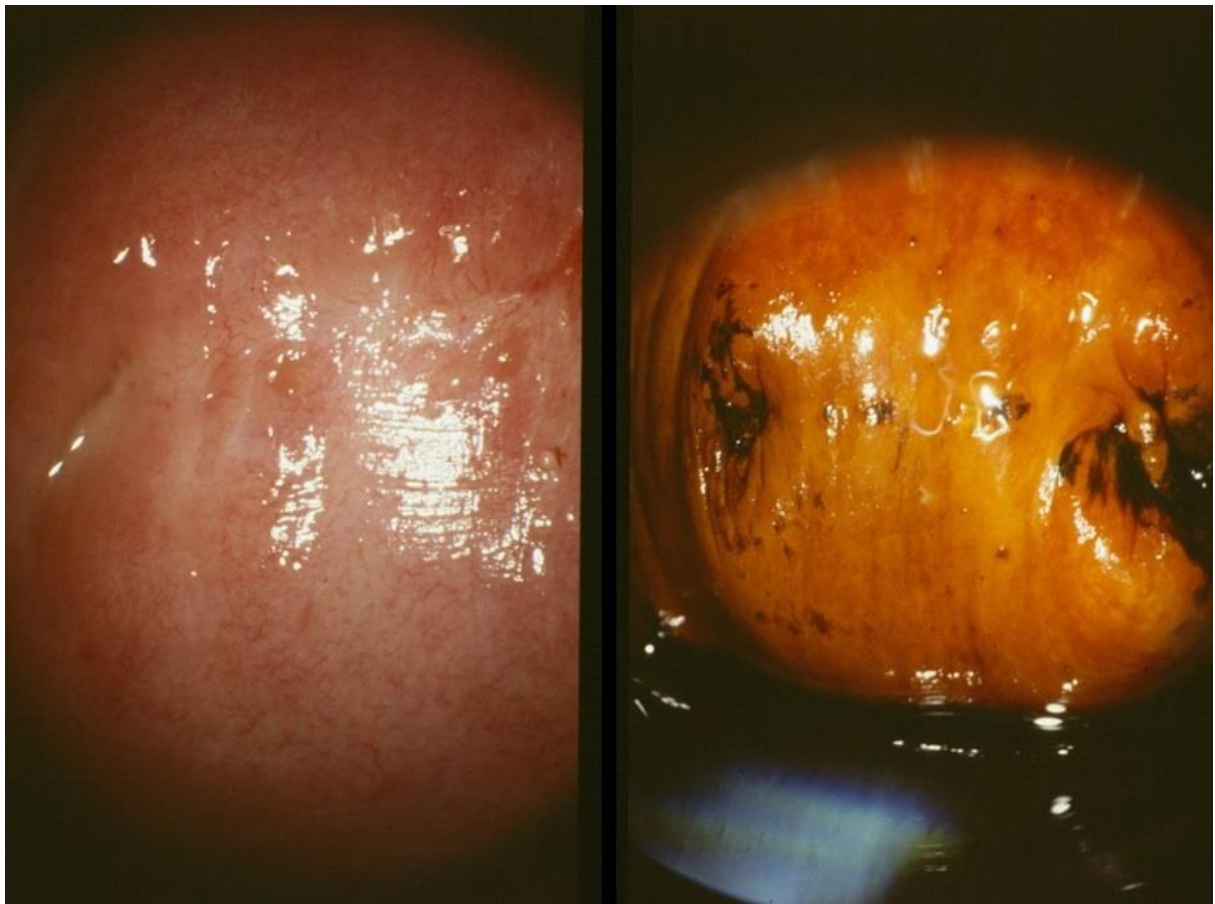


*Condiloma florido fornice vaginale sinistro*

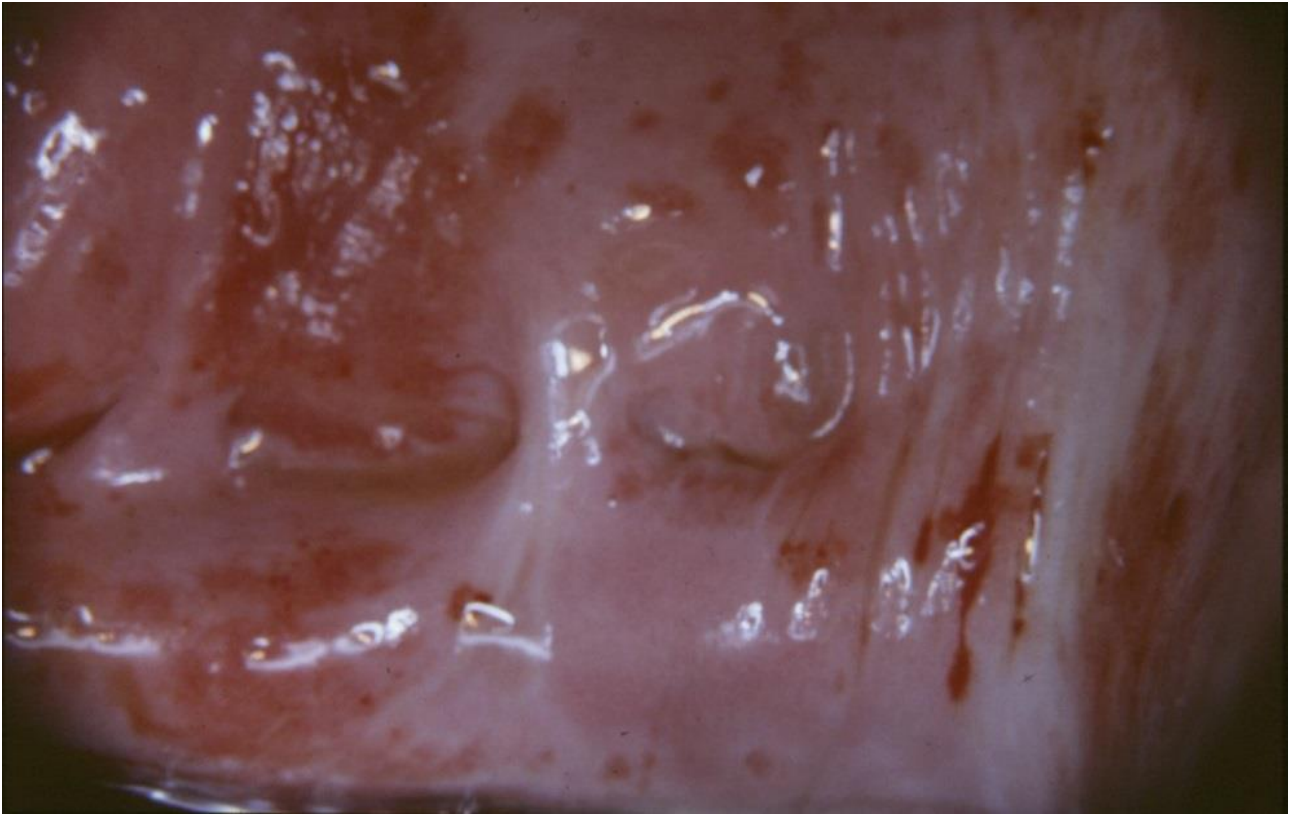




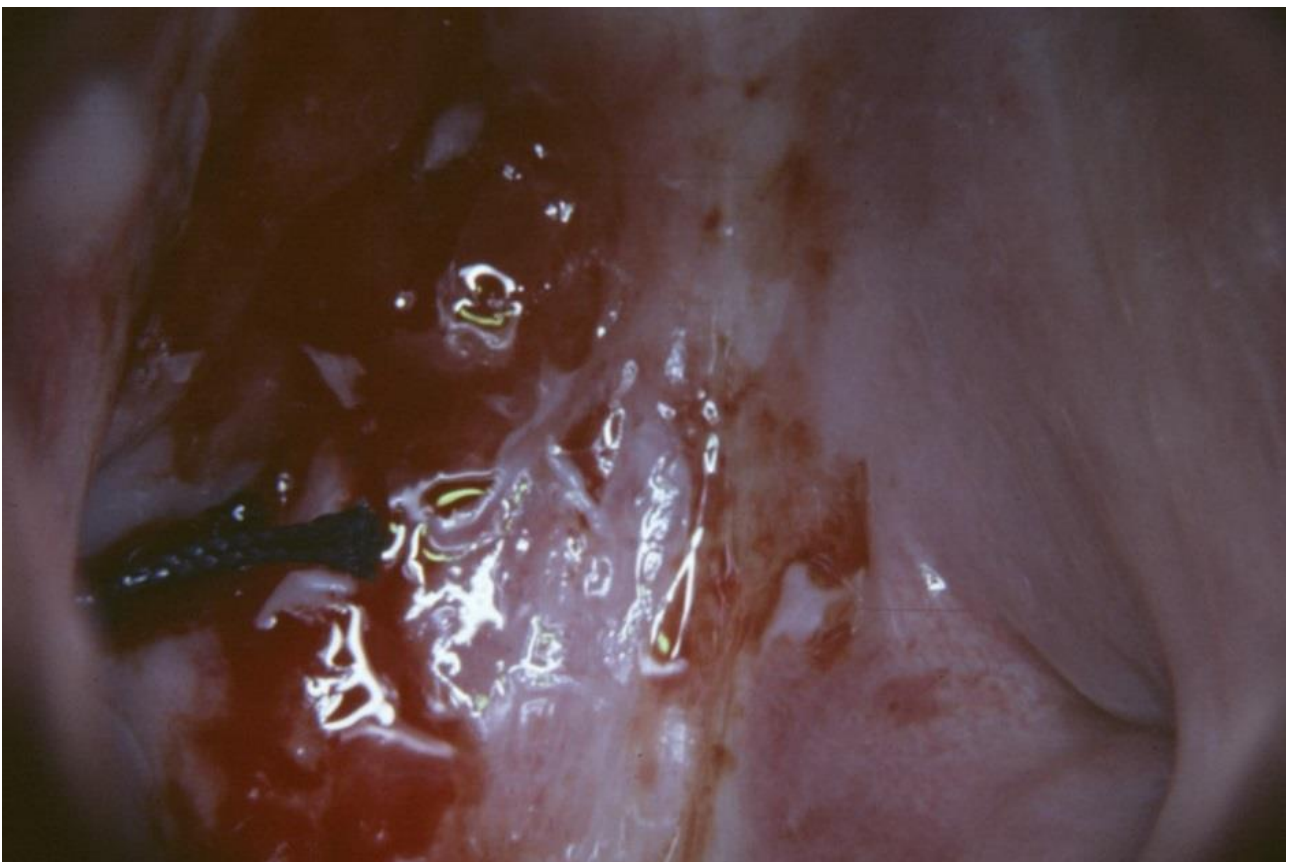
*Colpita a punti bianchi (HPV correlabile)*



*Cupola vaginale in atrofia post-menopausale*

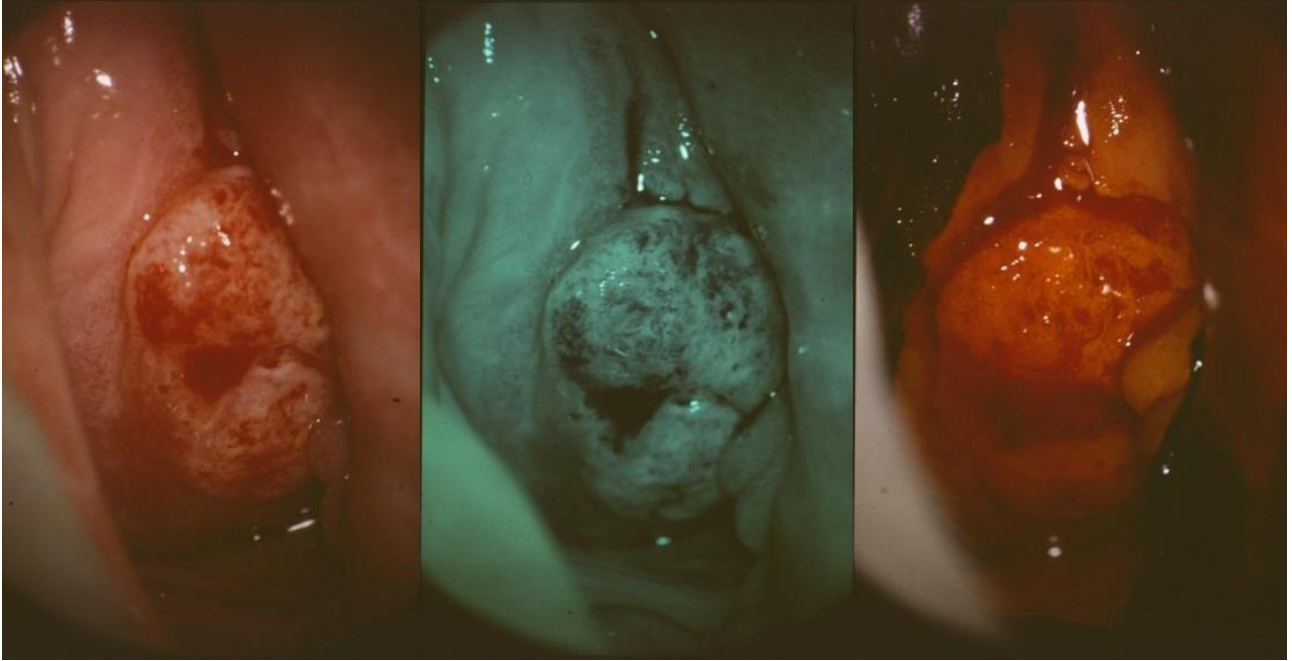


*Cupola vaginale distrofica (quadro colposcopico inadeguato)*



*Cupola vaginale distrofica (quadro colposcopico inadeguato)*





***Carcinoma invasivo a livello della parete vaginale posteriore***



***Fibroma vaginale***



## Sez. 5 – LESIONI VULVARI

### NEOPLASIA INTRAEPITELIALE VULVARE (VIN)

#### *Cenni di anatomia*

La vulva è ricoperta sia da mucose che da aree con cute cheratinizzata e relativi annessi (ghiandole, peli). Qualsiasi lesione deve essere segnalata nelle sedi in cui si manifesta e in cui viene visualizzata.

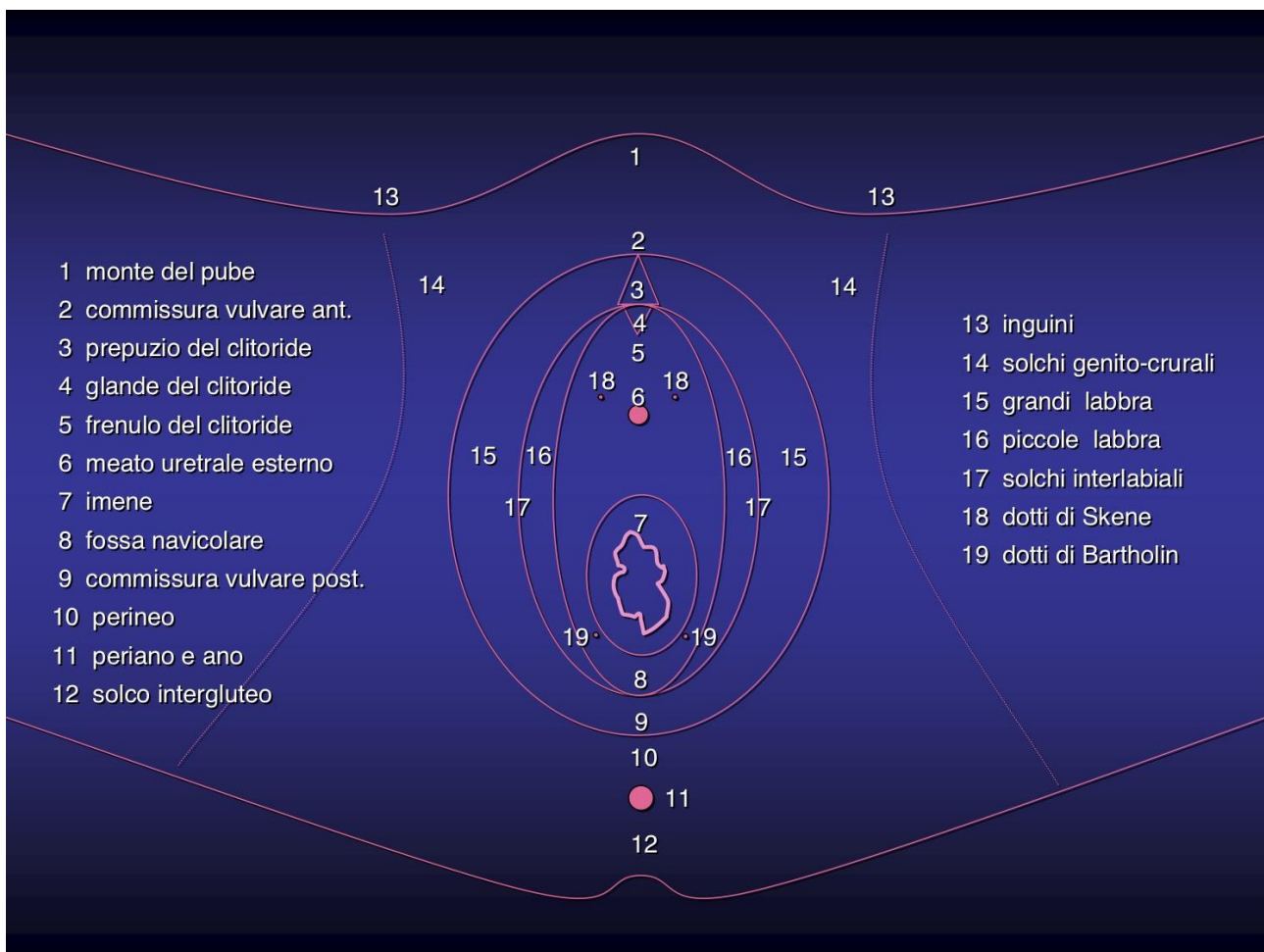


Le grandi labbra delimitano un'apertura detta *rima vulvare*. La *faccia laterale* è separata dalla faccia mediale della coscia da un profondo solco, chiamato *solco genito-crurale*. La *faccia mediale* è a contatto con la faccia esterna del piccolo labbro omolaterale, separata dal *solco interlabiale*. L'*estremità anteriore* continua superiormente con il *monte del pube* (o *monte di Venere*), congiungendosi con la controlaterale a formare la *commessura vulvare anteriore*. L'*estremità*

*posteriore* si perde nella cute del perineo e, congiungendosi con la controlaterale, forma la *commessura vulvare posteriore*. Le piccole labbra (dette anche *ninfe*) delimitano il *vestibolo della vagina*. La *faccia esterna* è separata dalla faccia mediale del grande labbro omolaterale dal *solco interlabiale*. La *faccia interna* forma la parete laterale del *vestibolo della vagina*. L'*estremità anteriore* si divarica in due lamine, superiore e inferiore: la superiore forma con la controlaterale un cappuccio semicilindrico intorno al clitoride detto *prepuzio del clitoride*, mentre l'inferiore passa al di sotto del clitoride e, dopo essersi unita con la controlaterale, forma il *frenulo del clitoride*. L'*estremità posteriore* spesso si perde nella faccia mediale del grande labbro omolaterale, oppure, unendosi con la controlaterale, va a formare una piccola piega detta *frenulo delle piccole labbra*: fra questo e l'imene si trova la *fossa navicolare* del vestibolo (o 'forchetta').

Il *clitoride* è costituito da due *corpi cavernosi laterali*, ad orientamento obliquo, detti anche *radici*, che convergono medialmente e in alto per formare, a livello della sinfisi pubica, un organo unico e cilindrico detto *corpo del clitoride*, che termina in una porzione libera detta *glande del clitoride*.

Per "*vestibolo della vagina*" si intende invece quella porzione di area vulvare compresa fra l'anello imenale cranialmente e la cosiddetta *linea di Hart* esternamente (giunzione squamo-squamosa, delimitata anteriormente dal frenulo del clitoride, lateralmente dalla faccia interna delle piccole labbra e posteriormente dalla commessura vulvare posteriore).



### **Terminologia anatomica dei genitali esterni femminili**

La storia naturale delle lesioni preneoplastiche vulvari differisce da quella descritta finora, in quanto per la vulva sono state identificate due diverse malattie, che hanno patogenesi e profili immunofenotipici differenti. Le forme a patogenesi virale si distinguono anche in questo caso in *lesioni squamose intraepiteliali di basso grado* (LSIL), riconducibili alle vecchie denominazioni di condiloma piatto, "effetto HPV o VIN 1", e *lesioni squamose intraepiteliali di alto grado* (HSIL),

riconducibili alle VIN 2-3 classiche, che vengono appunto definite “usuali”. Esistono poi forme a patogenesi più complessa, come entità distinte dalle lesioni HPV correlate, denominate VIN “differenziate” (*neoplasie intraepiteliali differenziate o simplex type*).

Le VIN sono lesioni subdole, diagnosticabili con l’esame vulvare e la vulvoscolopia. Quest’ultima viene effettuata con il colposcopio solitamente senza l’applicazione delle soluzioni comunemente impiegate quando si indagano cervice e vagina (acido acetico e Lugol), tenendo presente che ogni lesione bianca o rossa, ulcerata, nodulare, fissurata o pigmentata deve essere sottoposta a biopsia. Istologicamente le VIN si classificano in:

- **VIN usuali** o “**usual type**” tipiche delle donne giovani, HPV correlate, spesso multifocali
- **VIN differenziate** o “**differentiated type**” (o “**simplex type**”) tipiche delle donne anziane, non HPV correlate, per lo più unifocali (associate a malattie dermatologiche croniche come il lichen scleroso o il lichen planus)
- **VIN NOS**, non altrimenti specificate.

A differenza della cervice uterina, in cui il carcinoma viene descritto microinvasivo fino ad una profondità massima di 3-5 mm, nella vulva la microinvasione è definita fino ad una *profondità massima di 1 mm dal limite della membrana basale con volume tumorale inferiore o uguale a 2 cm di diametro*, dimensioni oltre le quali il tumore va trattato come invasivo. La misurazione deve essere rigorosamente calcolata come la distanza che intercorre tra la giunzione epitelio-stromale della *papilla dermica più superficiale adiacente al tumore* ed il punto più profondo di invasione del tumore stesso.

Allo scopo di uniformarsi alla terminologia binaria delle altre lesioni da HPV del tratto genitale inferiore, la classificazione delle VIN è pertanto stata rimodificata come segue:

- **v-LSIL** (*lesioni squamose intraepiteliali di basso grado della vulva*)
- **v-HSIL** (*lesioni squamose intraepiteliali di alto grado della vulva*)
- **d-VIN “differentiated type”** (*neoplasie intraepiteliali differenziate o simplex type*), come entità distinte dalle lesioni HPV correlate.

### **VULVAR HSIL** (90% di tutte le VIN)

Lesioni preneoplastiche vulvari di alto grado di tipo «usuale» (HPV correlate)

- multifocali (donne giovani)
- papule o placche 0.5-3 cm
- colorito variabile: grigio, rosa, rosso, bianco, marrone, nero, o color carne
- superficie liscia
- asintomatiche
- p16 pos.



### **DVIN** (10% di tutte le VIN)

VIN di tipo «differenziato» che insorgono su un terreno di lichen (non HPV correlate)

- unifocali (donne più anziane)
- placche o noduli 2-5 cm
- bianche, rosse, o marroni
- rilevate, erose e/o crostose
- accompagnate da prurito o dolore
- p53 pos.





I sintomi possono mancare del tutto (30% dei casi) o essere rappresentati da prurito, bruciore, dispareunia, disuria. All'esame clinico si presentano talvolta sotto forma di papule o macule, uniche o multiple, di differente colorito: bruno (iperpigmentate), bianco-grigiastro (lichenificate o ipercheratosiche), rosa (eczematose e desquamate), rosso (eritroplastiche, in assenza di uno strato ipercheratosico). Si comprende come la diagnosi non sia sempre facile e – dato che la citologia esfoliativa risulta adeguata in meno della metà delle lesioni sospette – tutte le lesioni di dubbia interpretazione devono essere biopsiate. La biopsia deve essere eseguita con *pinza a stampo* (Keye's punch, non meno di 4 mm di diametro) o *escissionale/incisionale* mediante bisturi.

La diagnosi differenziale si pone con:

- HPV subclinico (ex VIN 1)
- micosi e/o flogosi cronica
- lichen scleroso, iperplasia squamocellulare, lichen planus
- ipermelanosi
- nevi, angiomi, condilomi.

Per quanto riguarda un eventuale prelievo bioptico, soprattutto se si sospetta una lesione di alto grado, è opportuno che la biopsia venga effettuata con pinza 'a stampo' (*punch biopsy*) invece della classica pinza da biopsia per prelievi cervicali o vaginali, così da essere sicuri di ottenere un campione valutabile anche per quanto concerne la componente stromale ('carotaggio').



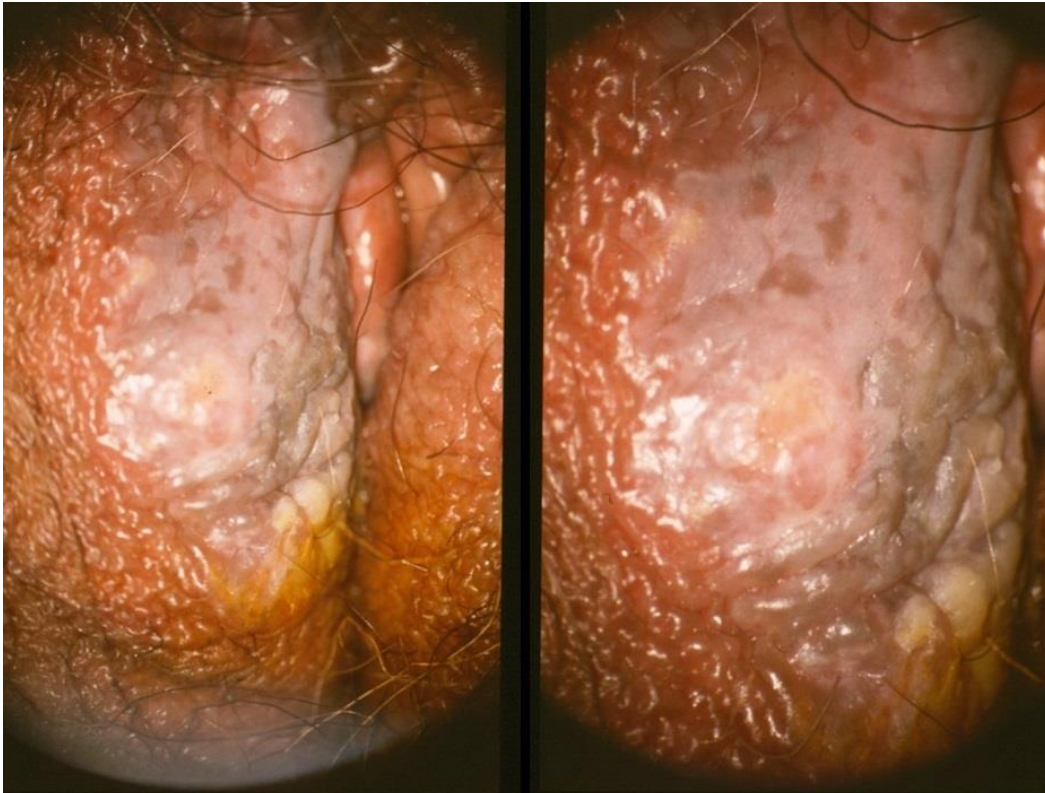
Seguono alcune immagini di **v-HSIL**, di **d-VIN** e di **carcinomi invasivi** (solo a titolo esemplificativo, data la variabilità morfologica con cui si esprimono questi quadri).

Termini come “*Morbo di Bowen*” nella donna o “*Eritroplasia di Queyrat*” nel maschio devono essere abbandonati, a favore della terminologia VIN e PeIN di alto grado.

Le lesioni condilomatose devono essere distinte dalla “*micropapillomatosi*” vestibolare, che non è un quadro patologico: non deve essere biopsiata e soprattutto non deve essere trattata con LASER o altre terapie chirurgiche, non solo in quanto inutile, ma anche perché i trattamenti possono essere potenzialmente dannosi (sono descritti casi di *vulvodinia* in pazienti trattate per la presenza di queste papille ipertrofiche che invece rappresentano varianti anatomiche benigne, indipendentemente dalla positività agli HPV ad alto rischio o dalla presenza di coilocitosi). Anche nel maschio, i condilomi floridi vanno distinti dalle *papule perlacee del pene* (PPP), che sono normali.



*VIN usuale di tipo condilomatoide ("wartype" o Bowenoide)*

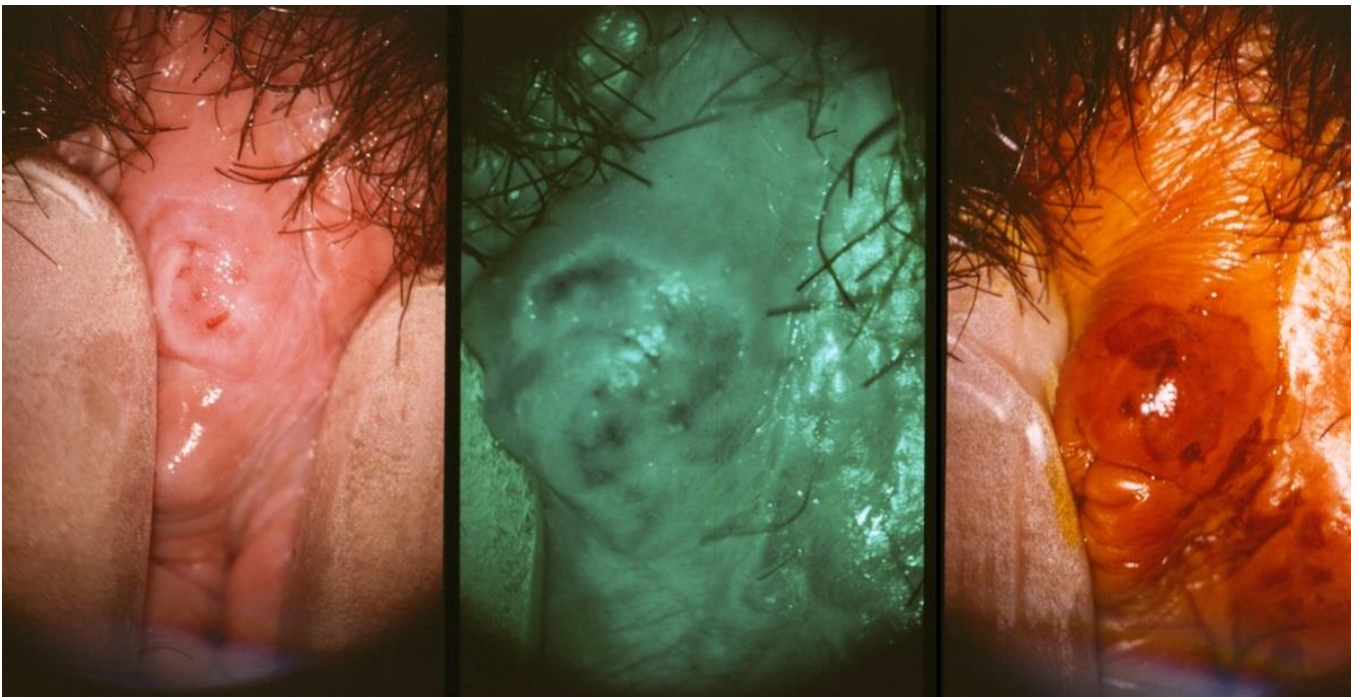


*VIN usuale di tipo misto (condilomatoide + Bowenoide)*





***VIN usuale (v-HSIL) al terzo superiore del piccolo labbro destro***



***VIN usuale (v-HSIL) in sede paraclitoridea***

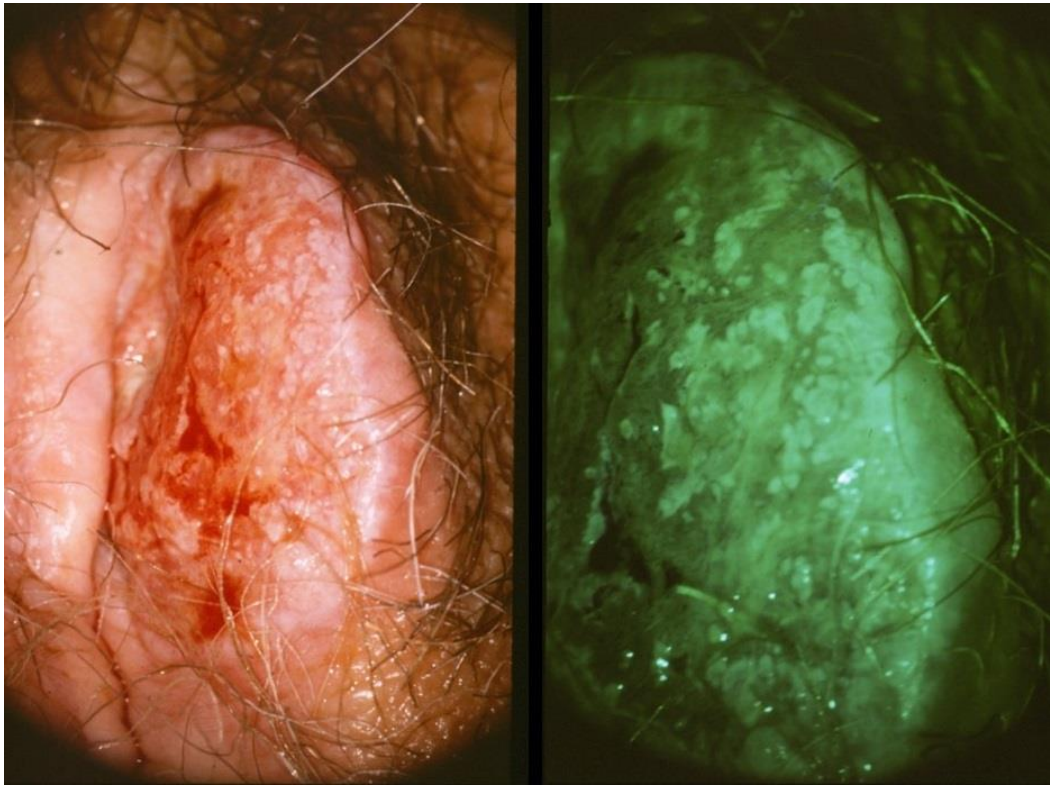




***VIN usuale (v-HPV segnata dalla freccia) e condilomi floridi vestibolari***



***VIN + AIN di alto grado***



***Carcinoma vulvare invasivo HPV correlato***



***Carcinoma vulvare invasivo***





***Carcinoma vulvare invasivo***



***Carcinoma vulvare invasivo***





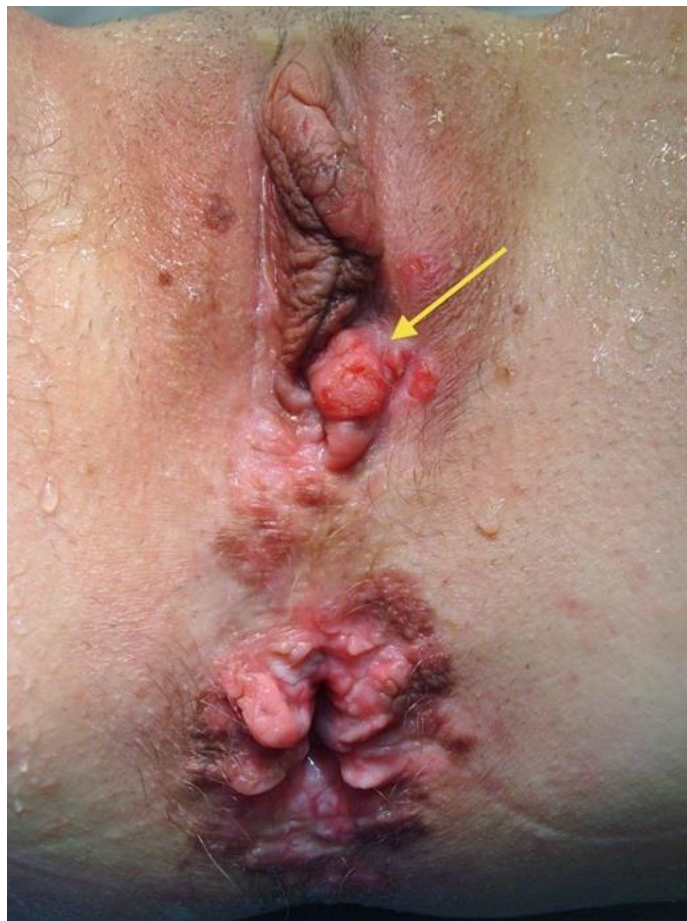
***Carcinoma invasivo (segnato dalla freccia) ed aree di v-HSIL***



***Carcinoma invasivo (segnato dalla freccia) ed aree di D-VIN***



***Carcinoma invasivo (segnato dalla freccia) ed aree di D-VIN***



***Carcinoma invasivo (segnato dalla freccia) e PAIN 3***





***Carcinoma vulvare invasivo***

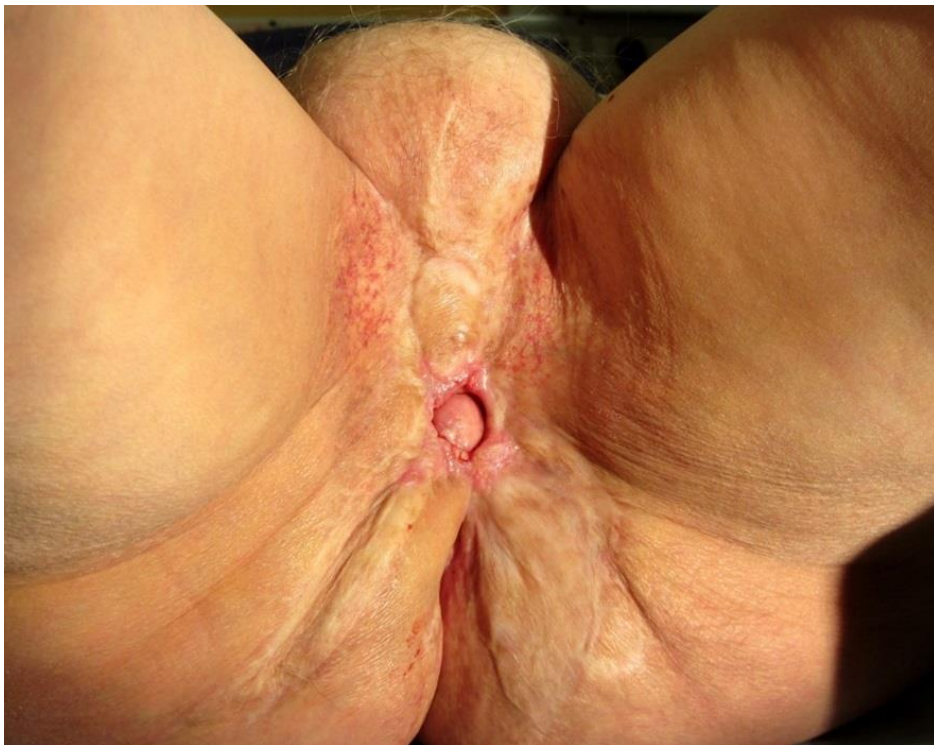


***Carcinoma vulvare (stadio avanzato)***





*Carcinoma vulvare invasivo con VIN differenziata su base di Lichen scleroso*



*Esiti di vulvectomy radicale e RT*



***Recidiva di carcinoma vulvare dopo radioterapia***

Il trattamento cardine delle VIN comprende:

- escissione chirurgica o LASER-escissione (10-15 mm oltre i limiti della lesione, con profondità di 3 mm su cute con peli e di 1 mm su cute glabra)
- vulvectomy superficiale parziale o totale (“*skinning vulvectomy*”)
- vulvectomy semplice.

#### **VIN usuali**

Le VIN “usual type” o VIN classiche riguardano donne con età media di 30-40 anni e la loro incidenza è in aumento in tutto il mondo. Rappresentano il 90% di tutte le VIN, ma il *carcinoma squamocellulare scarsamente differenziato* – ad esse correlato – costituisce solo il 35% dei carcinomi

vulvari; quindi le VIN usuali hanno basso potenziale oncogeno rispetto alle VIN differenziate. Risultano positive alla proteina p16, mostrano scarsa espressione della proteina p53 e basso indice proliferativo. Nonostante l'aumento delle VIN usuali, non è stato dimostrato un aumento globale dei carcinomi squamosi della vulva: ciò dipende probabilmente dalla precoce identificazione e trattamento dei precursori (sotto controllo vulvoscopico). Comunque il potenziale di trasformazione maligna di solito non supera il 10%. Dal punto di vista istopatologico, si distinguono in *condilomatoidi* ("warty type"), *basaloidi* ("basaloid type"), *miste* ("mixed type"). Sono associate ai tipi di HPV ad alto rischio (soprattutto HPV 16) e sono spesso multifocali. Inoltre il 25-70% delle pazienti con VIN è anche portatore di CIN o di VaIN. Infine la cute perianale e la mucosa endoanale possono essere sede di lesioni preneoplastiche correlate all'azione degli HPV oncogenetici: l'esame vulvoscopico deve pertanto comprendere anche tali zone, soprattutto nelle pazienti immunodepresse; le aree sospette devono essere biopsiate e l'eventuale conferma istologica di lesione di alto grado (PAIN 3 - AIN 3) deve fare optare per trattamenti escissionali.

Il *sistema immunitario* gioca un ruolo preminente nella persistenza dell'infezione da HPV e nello sviluppo delle VIN usuali. Le pazienti HIV-positivo hanno un rischio quattro volte maggiore di essere infettate dall'HPV: la prevalenza di VIN usuali varia dallo 0,5% al 37% nelle donne HIV-positivo, nelle quali le lesioni sono *multifocali* (nel contesto dei genitali esterni) in oltre il 40% dei casi e *multicentriche* (cervice, vagina, ano) nel 25-66%.

Il trattamento chirurgico di prima scelta è l'ampia escissione locale. Ma sia le *ricorrenze* dopo l'intervento sia il rischio di *progressione* sono elevati. Indipendentemente dalla tecnica utilizzata (bisturi a lama fredda, LASER, LEEP) il tasso di ricorrenza è di circa il 20%. Indipendentemente dallo stato dei margini chirurgici, la maggior parte delle ricorrenze si verifica nei primi tre anni di follow-up. L'*escissione locale* è da preferirsi alla vulvectomia. Infatti nelle pazienti che mostrano progressione, l'invasione è per lo più superficiale (meno di 1 mm in profondità), lasciando spazio ad un nuovo intervento escissionale senza dissezione dei linfonodi inguino-femorali, con eccellenti tassi di sopravvivenza. In alternativa è possibile impiegare un farmaco per uso topico: l'*imiquimod* è un immunomodulatore che agisce attivando i macrofagi e inducendo la secrezione di citochine proinfiammatorie. Ciò provoca la produzione locale di interferone alfa e gamma e il reclutamento delle cellule immunitarie, inclusi i linfociti T CD4+. La risposta viene raggiunta dopo 6-30 settimane dall'inizio della cura, ma gli effetti collaterali possono indurre alla sospensione del trattamento (bruciore, irritazione, prurito, ulcerazioni). Risposta completa si osserva in circa la metà dei casi. Un altro potente farmaco antivirale, il *cidofovir*, agisce inducendo apoptosi nelle cellule infettate dall'HPV; può ridurre l'espressione dell'E6/E7 e consentire un accumulo delle proteine p53 e pRb (oncosoppressori). La *terapia fotodinamica* (PDT) rappresenta un'ulteriore scelta terapeutica: un farmaco fotosensibilizzante topico (*acido 5-aminolevulinico in gel al 10%*) viene fatto interagire con luce di lunghezza d'onda appropriata. La PDT è risultata efficace quanto l'escissione locale o la LASER-vaporizzazione. Infine la semplice osservazione ("*wait and see*") rappresenta un'opzione terapeutica in casi particolari, dato il potenziale maligno relativamente basso della malattia. Le visite dovranno però essere programmate ad intervalli di tre mesi, in quanto il tasso di invasione dopo diversi trattamenti varia dal 1,4% al 20%, con una media del 4%, che rappresenta comunque 5-10 volte il tasso di cancro cervicale dopo trattamento per CIN 3.

## VIN differenziate

Rappresentano dal 5% al 10% di tutte le VIN, ma il *carcinoma squamocellulare ben differenziato* – ad esse correlato – costituisce circa il 65% dei carcinomi vulvari.

Le VIN differenziate hanno caratteristiche istologiche subdole e sono di difficile diagnosi, potendo essere talvolta confuse con dermatosi benigne: a differenza delle VIN usuali, le d-VIN sono negative alla proteina p16, ma hanno elevata espressione di p53 ed elevato indice proliferativo. Si verificano



nelle donne in postmenopausa (età media 67 anni) ed in associazione al *lichen scleroso*, che costituisce il terreno su cui possono insorgere (e che va considerato una precancerosi). Sono per lo più unifocali e si presentano come aree ispessite, di colorito bianco-grigiastro, oppure lesioni rosse ulcerate, eritematose, o placche rilevate. Il sintomo principale è un *prurito* di lunga durata, lamentato da oltre la metà delle pazienti. Il loro potenziale di trasformazione maligna è superiore rispetto a quello delle VIN usuali e il tempo di progressione più breve. Il trattamento di prima scelta è l'escissione chirurgica, ma i controlli successivi dovranno proseguire per tutta la vita (tenendo peraltro presente che anche in donne in regolare follow-up può purtroppo insorgere un cancro invasivo, che però potrà almeno essere diagnosticato in uno stadio meno avanzato).

### **Lichen scleroso**

Le lesioni un tempo denominate *distrofiche* non sarebbero vere lesioni preneoplastiche, ma alterazioni della crescita e della nutrizione epiteliale che provocano modificazioni della struttura superficiale cutanea. Tali modificazioni possono determinare un assottigliamento (*atrofia*) oppure un ispessimento (*iperplasia*). L'aspetto delle lesioni può assumere un colorito bianco, bruno, grigiastro o rosso. L'eziologia è sconosciuta, ma sono stati proposti in base alle evidenze cliniche: *fattori ormonali* (anomalie nel metabolismo degli androgeni); *fattori autoimmuni* (profilo immunogenetico); *fattori genetici* (familiarità); *fattori infettivi* (*Borrelia burgdorferi*); *fattori irritativi* (fenomeno di Köbner).

La vulvosopia è il "tallone di Achille" del colposcopista e occorre prestare molta attenzione alle diagnosi differenziali.



***Lichen scleroso atrofico***



*Lichen scleroso ipertrofico*



*Lichen scleroso*





*Lichen scleroso*



*Lichen scleroso*

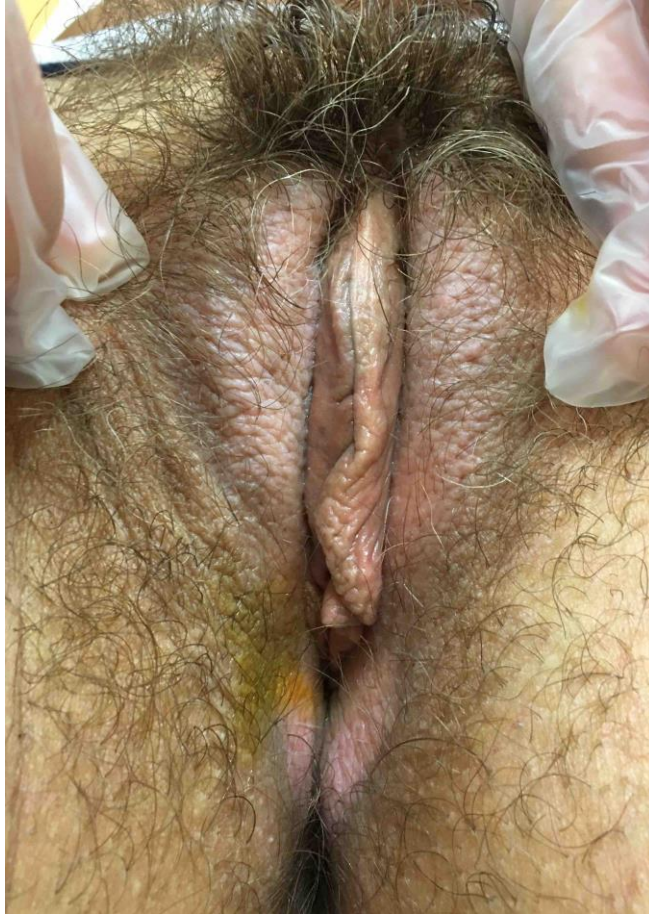




***Lichen scleroso con occlusione della rima vulvare***



***Lichen scleroso con stenosi severa dell'ostio vulvare***



*Lichen simplex chronicus*



*Lichen ruber planus*

I *sintomi* possono essere rappresentati da: prurito, bruciore, dolore, dispareunia, apareunia, difficoltà nel raggiungere l'orgasmo, secchezza delle mucose, disturbi urinari, sanguinamenti, stipsi. Un terzo delle pazienti è asintomatico. I *segni* possono essere: papule e placche bianche, talora con aree di eritema, ecchimosi, ipercheratosi, fissurazioni, teleangectasie, iperpigmentazione, escoriazioni, edema e/o ulcerazione, sinechie delle piccole labbra, fino ad arrivare alla stenosi dell'introito vulvare.

Istologicamente si distinguono: un classico *lichen scleroso atrofico*, un *lichen scleroso iperplastico* e un *lichen scleroso con VIN differenziata*.

Il trattamento consiste nell'applicazione topica di farmaci *corticosteroidi* (ad esempio Clobetasolo crema allo 0,05% o Mometasone crema allo 0,1%, secondo uno schema a scalare, del tipo: una volta al dì per due mesi, a giorni alterni per altri due mesi, due volte alla settimana per altri due mesi; poi controllo). Tuttavia non esistono evidenze che il trattamento influenzi la prognosi della malattia. La terapia di mantenimento a lungo termine prevede l'impiego di svariate *creme emollienti*, in modo da mantenere la remissione dei sintomi ottenuta dai corticosteroidi topici. Meno efficace è risultato l'utilizzo di *testosterone propionato* al 2% (utile per via topica in situazioni ove sia richiesto un incremento della libido). *Retinoidi* topici migliorano la differenziazione cellulare, hanno effetti antinfiammatori ed inibiscono la carcinogenesi (effetti collaterali: cheilite, xerosi, ipertrigliceridemia, alopecia, teratogenicità). Nei casi di spiccata atrofia vaginale si raccomanda una terapia di supporto con *estrogeni vaginali* topici. Nelle infezioni secondarie può essere necessaria una *terapia antibatterica* o *antimicotica*. Le vulvodinie possono essere trattate con *antidepressivi* (amitriptilina 10 mg) ed il prurito notturno con *antistaminici*. Si raccomanda infine l'uso di *lubrificanti* per agevolare i rapporti sessuali. Nei casi con tendenza alla riduzione dell'introito vaginale, è raccomandabile l'impiego di *dilatatori vaginali* (inseriti gradualmente e con l'aiuto di gel lubrificanti) soprattutto nelle donne che non hanno più rapporti sessuali, così da prevenirne la stenosi.

Il trattamento chirurgico del lichen scleroso va riservato a casi particolari (per liberare un clitoride, per separare fusioni delle piccole labbra o per allargare un introito stenotico). Le opzioni vanno dalla chirurgia LASER alla vulvectomia con o senza innesti cutanei. Molto promettente è invece la tecnica della *lipostruttura* (infiltrazione di tessuto adiposo ottenuto mediante lipoaspirazione e centrifugazione), che si basa sull'impiego delle cellule staminali adulte di derivazione adiposa. In alternativa è possibile ricorrere all'infiltrazione dermica di plasma ricco di piastrine autologo (tecnica nota come PRP), con ottimi risultati sia soggettivi che istologici:



**Lipofilling**



Il 2-6% delle donne con lichen scleroso sviluppa un carcinoma squamocellulare invasivo della vulva. Un'elevata espressione della proteina p53 è un utile *marker tumorale* nelle pazienti affette da lichen, ma non ci sono evidenze che indicano che il follow-up porti ad una più precoce identificazione o alla prevenzione di un carcinoma vulvare. Infine, non è noto se il trattamento medico del lichen scleroso diminuisca il rischio di sviluppare un tumore invasivo. Pazienti con lichen dovrebbero essere controllate almeno una volta all'anno per tutta la vita, sia allo scopo di "aggiustare" la terapia all'evoluzione del singolo caso, sia per la necessità di sottoporre a controllo istologico eventuali aree sospette.

### **Malattia di Paget**

La *malattia di Paget extramammaria* è un adenocarcinoma cutaneo primitivo in situ, che colpisce la donna intorno ai 50-60 anni. Nel 25-30% dei casi si associa una neoplasia in situ o invasiva (carcinomi degli annessi cutanei, ghiandole del Bartholin, uretra, vescica, vagina, cervice, endometrio). Il decorso della malattia può durare 10-15 anni senza evidenza di cancro o di metastasi. Le ricorrenze sono dell'ordine del 30-60% (con un tempo medio di 2,5 anni).

Si tratta di una malattia rara che si presenta in forma di *lesioni eczematose persistenti* localizzate a livello inguinale, genitale, perineale, perianale, accompagnate o meno da prurito ribelle (la diagnosi è istologica: *cellule di Paget*).



**Malattia di Paget**



**Malattia di Paget**

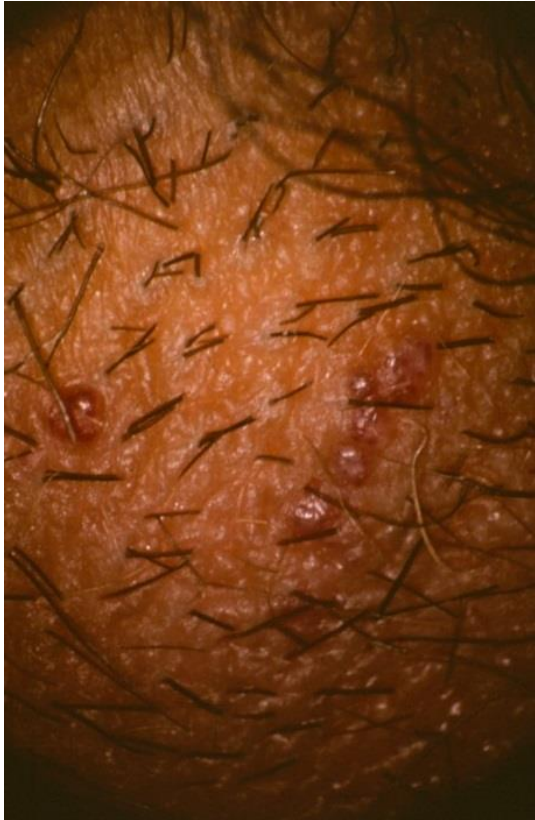
La terapia consiste nell'escissione della lesione intraepiteliale, qualora si sia esclusa l'esistenza del carcinoma ghiandolare invasivo concomitante. L'escissione deve essere effettuata quando possibile ad almeno *2 cm dai limiti apparenti della lesione*. Le recidive sono molto frequenti. Se il tumore invasivo è a carico delle ghiandole sudoripare, la terapia consiste nella vulvectomia radicale.

Il *work up* consiste in: Pap test, colposcopia, ecografia TV, visita ginecologica e senologica; visita specialistica dermatologica (perineo, ascelle, condotto uditivo); palpazione di tutte le stazioni linfonodali (eventuale PET); esame rettale con sigmoidoscopia; cistoscopia.

Il follow-up è consigliato ogni 6 mesi per 2 anni e poi annualmente.



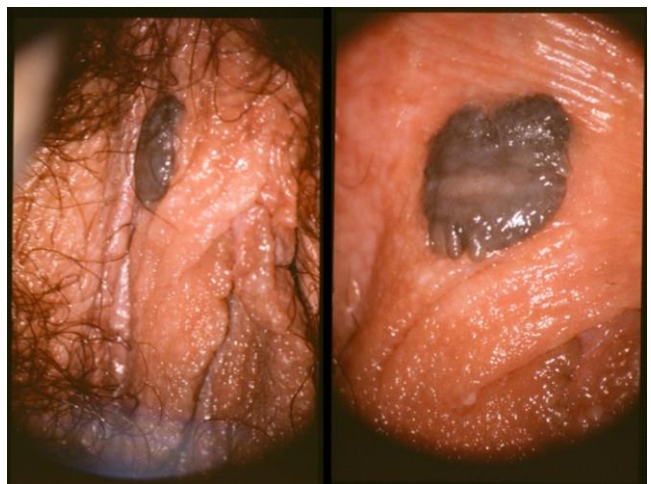
**ALTRI QUADRI VULVOSCOPICI**



*Angiocheratomi*



*Ipermelanosi*



*Nevo melanocitico intradermico*





*Vitiligo*



*Condiloma florido*



***Condilomi floridi e trattamento mediante LASER CO<sub>2</sub>***



***Condilomatosi florida***





*Condilomatosi florida*



*Condiloma acuminato gigante di Buschke-Löwenstein*





*Condilomatosi florida anogenitale*



*Condilomatosi florida anogenitale*



*Condiloma del clitoride*

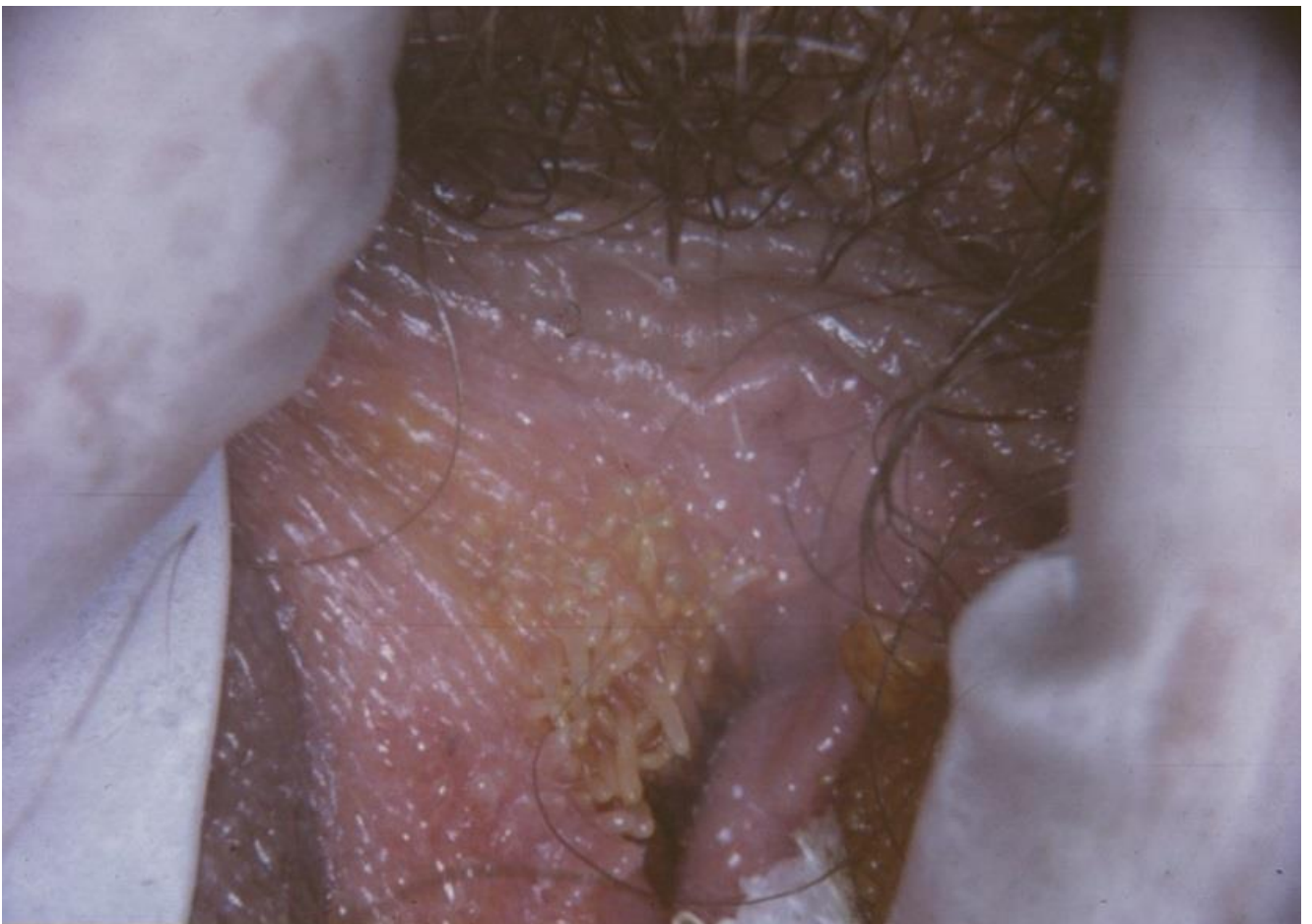


*Cheratosi seborroica*



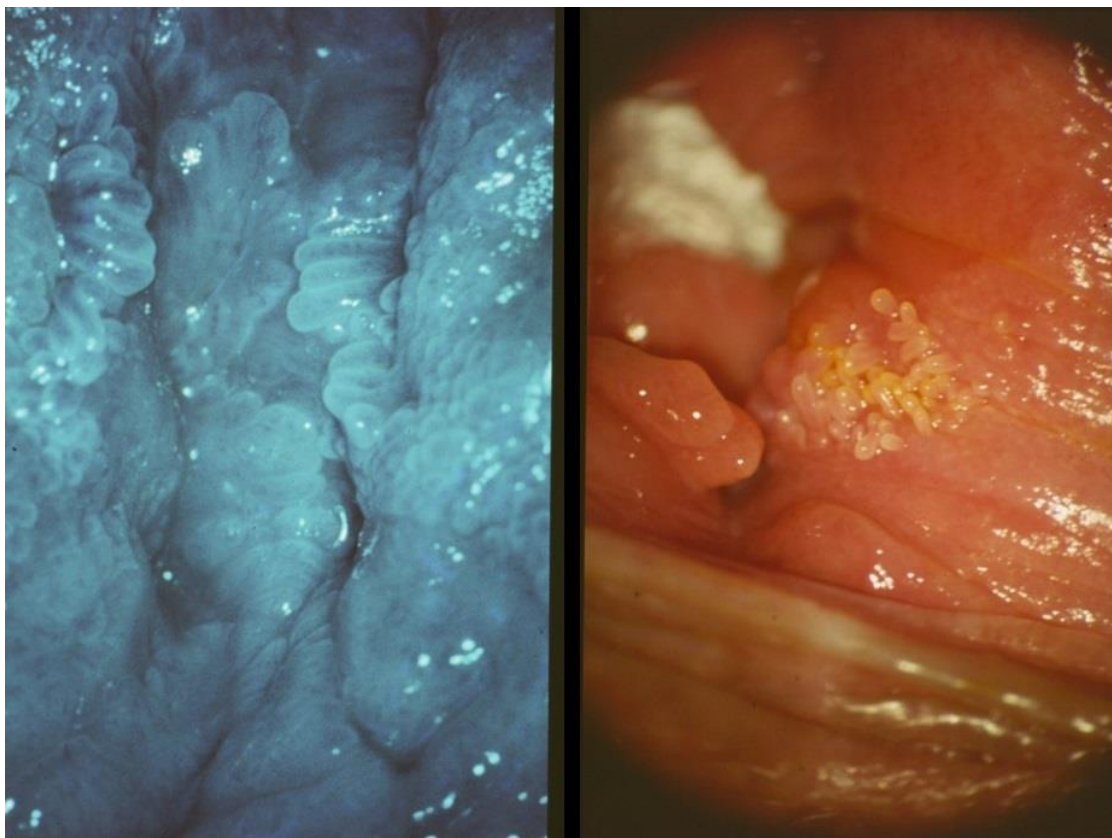


***Pemfigo (dermatosi bollosa autoimmune)***



***Micropapillomatosi vestibolare***





***Micropapillomatosi vestibolare***



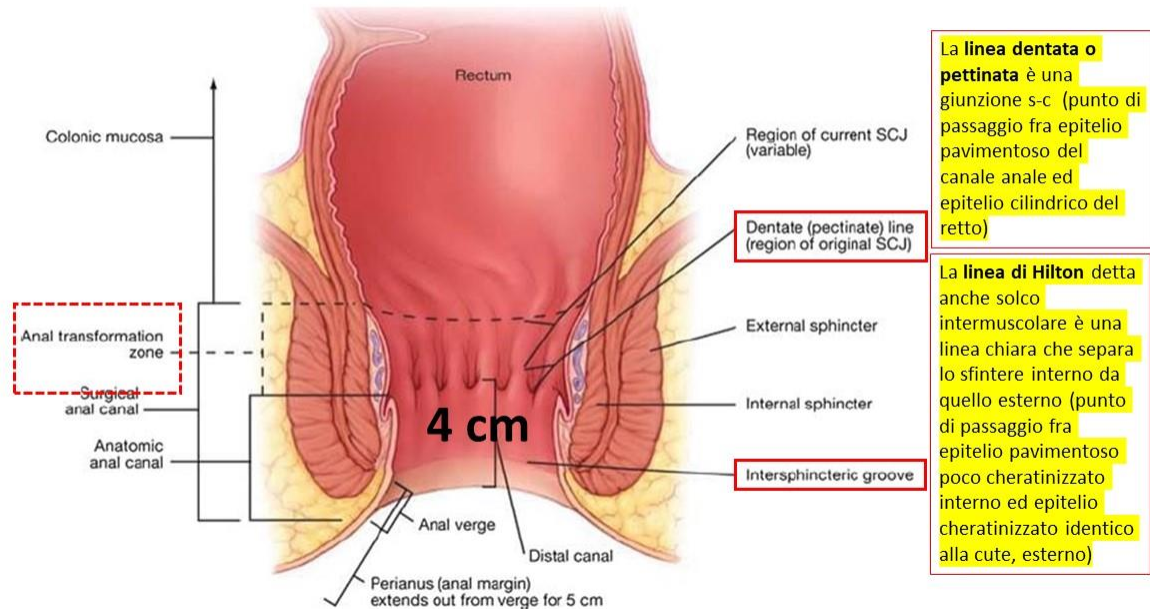
***Ematoma (post-traumatico)***



ulcere di Lipschutz

## Sez. 6 – LESIONI ANALI E PERIANALI

Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20(4):283-91.



### **NEOPLASIA INTRAEPITELIALE PERIANALE (PAIN) E ANALE (AIN)**

Le PAIN e le AIN sono lesioni precancerose che possono progredire a cancro invasivo e sono conseguenza di un'infezione cronica da HPV del canale anale apparentemente sostenuta da alte cariche virali. In circa il 20% delle donne affette da VIN vi è coinvolgimento del canale anale con AIN. Le PAIN-AIN sono state diagnosticate istologicamente anche dopo rimozione di *condilomi perianali*, in un numero sempre crescente di individui maschi omosessuali e bisessuali. Il *carcinoma anale* è fortemente correlato all'infezione con i tipi di HPV ad alto rischio, come è stato dimostrato per il cancro cervicale, vaginale, vulvare e penieno. L'incidenza di cancro anale nei maschi omosessuali e bisessuali che hanno rapporti anali (categoria conosciuta con il termine anglosassone di "*men who have sex with men*" o MSM) è paragonabile a quella osservata per il cervicocarcinoma prima dell'introduzione dello screening di routine. Per quanto si conosce, la storia naturale di questa malattia assomiglia molto a quella della CIN: infatti le lesioni di *basso grado* regrediscono frequentemente, mentre quelle di *alto grado* sono molto più stabili. L'HPV può anche essere trasmesso da contatto digito-genitale e digito-anoale. Le AIN spesso non causano alcun sintomo. Talvolta possono provocare prurito, sanguinamento, irritazione o sensazione di bruciore. Le AIN di alto grado non creano una sintomatologia maggiore rispetto a quelle di basso grado. I fattori di rischio per lo sviluppo di una lesione di alto grado sono l'immunodepressione HIV-correlata, l'infezione con tipi virali multipli di HPV (specialmente con quelli ad alto rischio) e le alte cariche virali.

Il rischio di progressione da AIN 3 a carcinoma anale invasivo è di circa il 10% in 5 anni.

La diagnosi di AIN si fa con citologia (mediante rotazione di *brush* endoanale per 4 cm, ritirato molto lentamente), l'anoscopia ad alta risoluzione e la biopsia mirata. Le AIN si presentano tipicamente come lesioni localizzate a livello della *zona di trasformazione del canale anale*, dove l'epitelio squamoso dell'ano incontra quello cilindrico del retto con una giunzione squamo-colonnare



irregolare (*linea dentata* o *linea pettinata*), che alterna le colonne del Morgagni (costituite da epitelio squamoso) alle valvole anali (costituite da epitelio colonnare). Tuttavia, analogamente a quanto si verifica a livello della cervice uterina per le CIN, anche le AIN possono coinvolgere l'intero canale anale (rivestito da epitelio squamoso stratificato non cheratinizzato) per tutta la sua lunghezza (circa 4 cm). Oltre il solco fra lo sfintere interno e quello esterno (*linea bianca di Hilton*), la mucosa anale sfuma nell'epitelio cheratinizzato della cute anale e perianale.

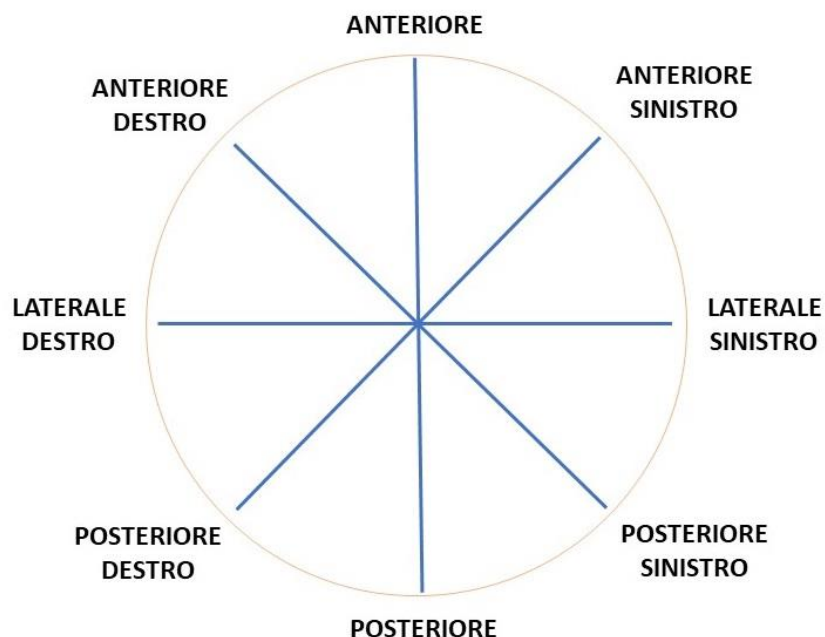
La *citologia anale* è effettuabile in casi selezionati in donne affette da una neoplasia del tratto genitale inferiore, come anche nei soggetti sieropositivi per HIV.

L'*anoscopia* e l'*istologia* sono richieste in aggiunta alla citologia anale per distinguere fra pazienti affetti solo da condilomi anali e pazienti portatori anche di una PAIN-AIN. La genotipizzazione degli HPV non si è invece rivelata utile. La prevalenza dell'infezione da HPV nella cervice uterina di tutte le donne tende a diminuire con l'età, mentre la prevalenza di HPV in sede anale nei MSM (cioè la categoria che più di tutte potrebbe trarre beneficio da uno screening) tende ad aumentare e quindi i test HPV risulterebbero positivi in un grande numero di pazienti, che pertanto dovrebbero poi essere sottoposti comunque a citologia, anoscopia, istologia. Inoltre, benché la storia naturale delle AIN ricalchi quella delle CIN, esistono differenze nella probabilità di progressione a cancro invasivo. Un metodo interessante è invece rappresentato dalla *metilazione del DNA* (il 70% delle AIN 3 e il 100% dei cancro anali testano positivi alla metilazione). Date le complicità legate all'intervento chirurgico, una AIN 3 negativa alla metilazione potrebbe usufruire di un periodo di osservazione.

Nella popolazione HIV-positiva, in linea generale l'incidenza di PAIN-AIN è in aumento e la terapia antiretrovirale (ART) sembra avere solo un piccolo impatto sulla regressione o progressione della malattia. Paradossalmente il miglioramento della sopravvivenza nell'era ART ha portato ad un rischio aumentato di cancro anale per progressione delle AIN a cancro invasivo, periodo stimato in circa 10 o più anni. Data la frequente coesistenza di *tipi virali multipli*, condizioni associate a tipi virali meno virulenti come i condilomi floridi non possono far escludere la presenza anche di un tipo virale oncogenico.

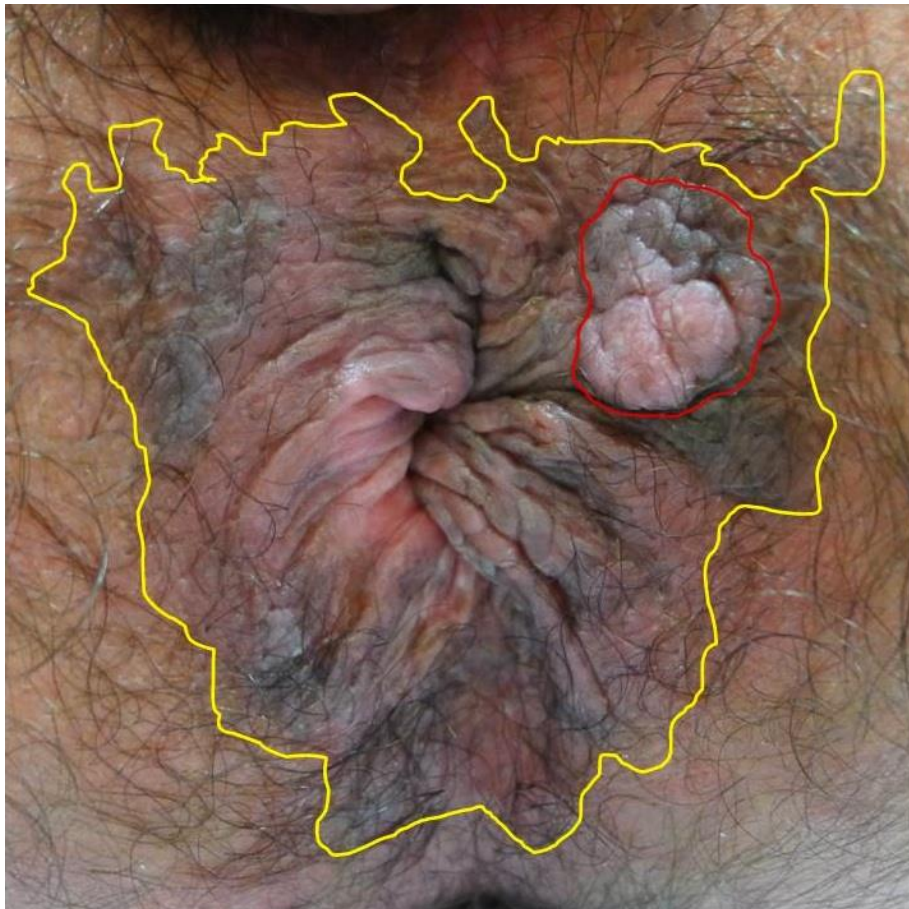
A differenza delle lesioni cervicali, che vengono mappate secondo il quadrante dell'orologio, quelle anali e perianali devono essere descritte come 'anteriori', 'laterali' o 'posteriori' (perché differenti specialisti potrebbero visitare la paziente in decubito laterale o prono, piuttosto che supino):

### MAPPATURA DELLE LESIONI ANALI E PERIANALI



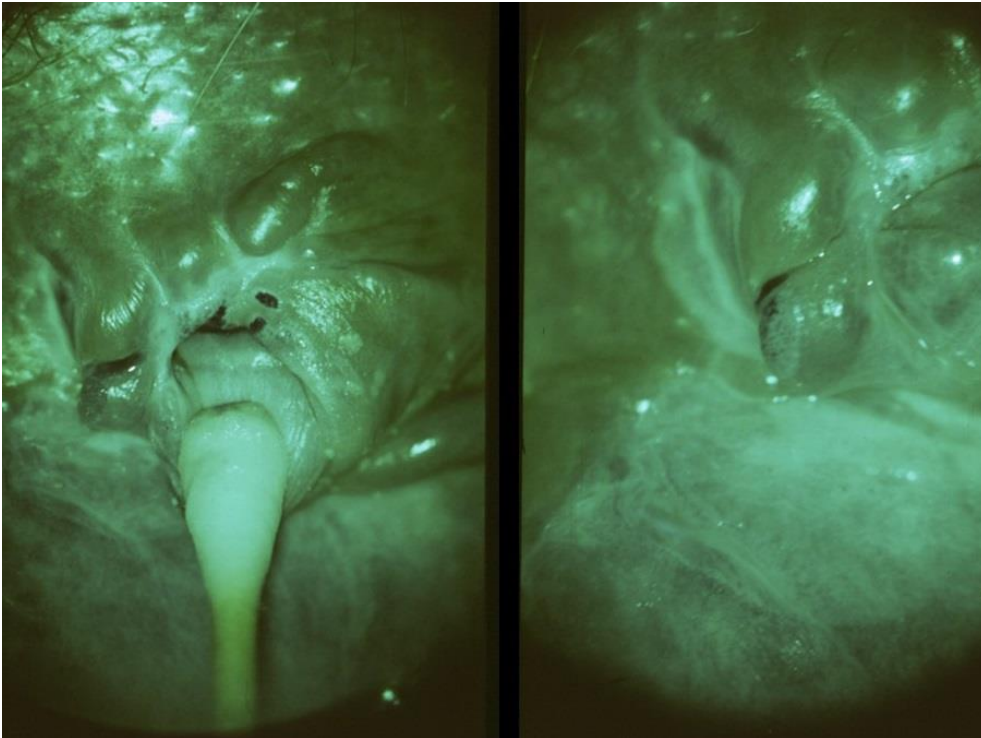


**PAIN 3**

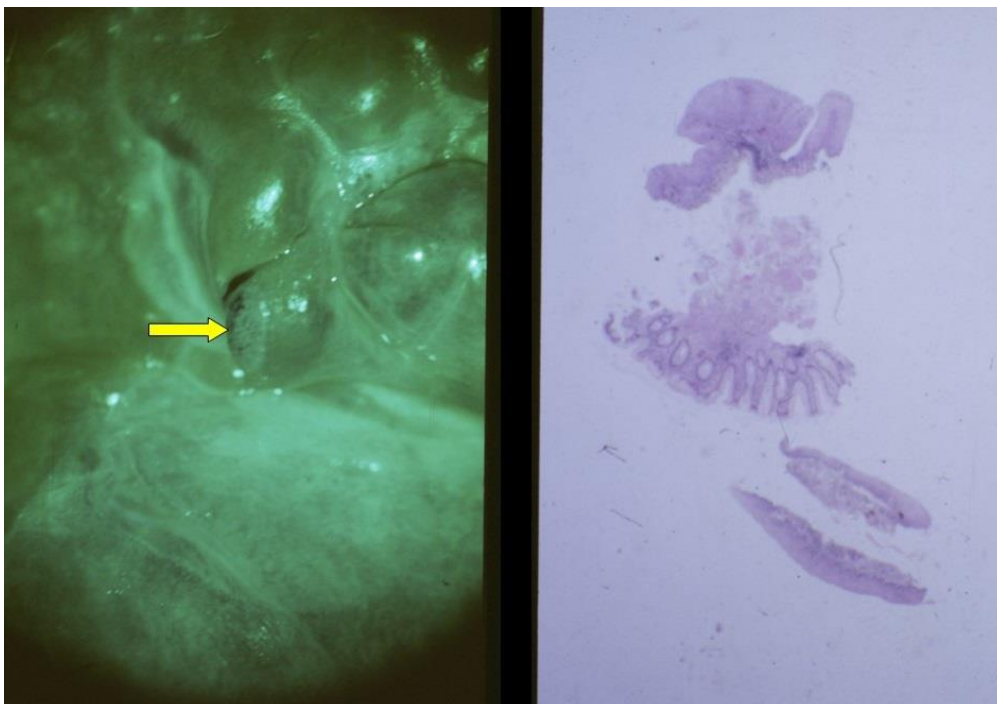


**AIN e PAIN in soggetto immunodepresso (in rosso carcinoma invasivo)**

Attualmente il trattamento della PAIN-AIN è preferibilmente chirurgico e consiste nell'escissione delle aree interessate. In alternativa è possibile impiegare tecniche ablativo (vaporizzazione con LASER o con radiofrequenza) o miste. I trattamenti delle PAIN-AIN sono limitati dalla morbilità e dall'elevato tasso di ricorrenza. Le complicanze del trattamento chirurgico sono costituite da dolore, infezione, incontinenza fecale, stenosi anale, incompleta escissione del tessuto interessato, ricorrenza della malattia. Nei casi di malattia multifocale si possono utilizzare l'*imiquimod* e il *cidofovir*. In caso di lesione molto estesa è di fondamentale importanza la collaborazione con il *chirurgo proctologo e/o plastico*. Dato l'alto tasso di *recidive*, il follow-up successivo dovrà essere particolarmente attento e ravvicinato.



**AIN 3**



**AIN 3**





***Condilomi floridi perianali***



***Condilomi floridi perianali***





*Condiloma florido (segnato dalla freccia gialla)*



*Condilomi floridi vulvo perineali e perianali*





***Condilomi floridi perianali in maschio adulto***



***Condilomi floridi perianali in bambino di 10 anni (dopo trattamento con crioterapia)***





**PAIN 3**

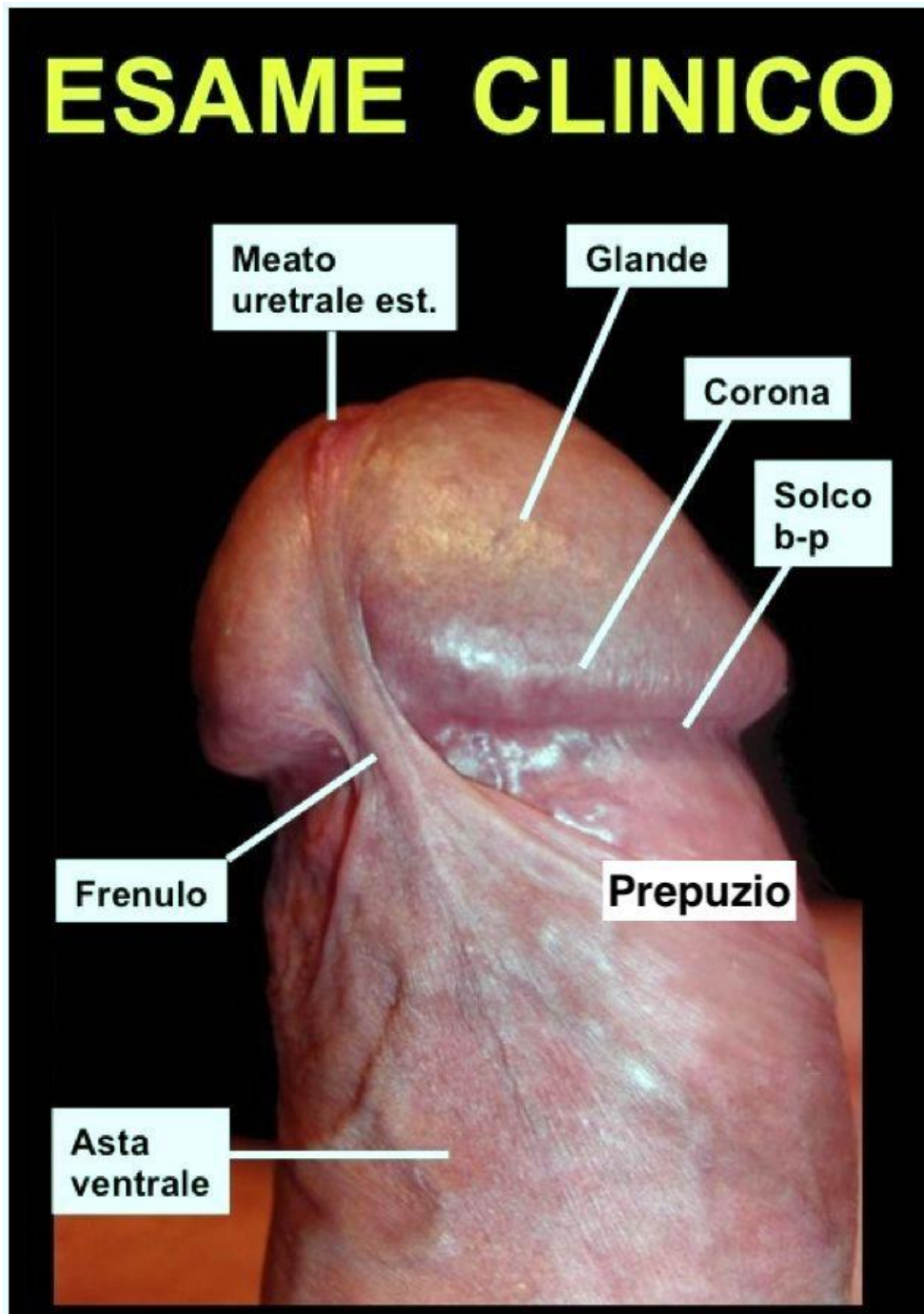


**Condilomi floridi e PAIN 3**

## Sez. 7 – LESIONI INTRAEPITELIALI PENIENE

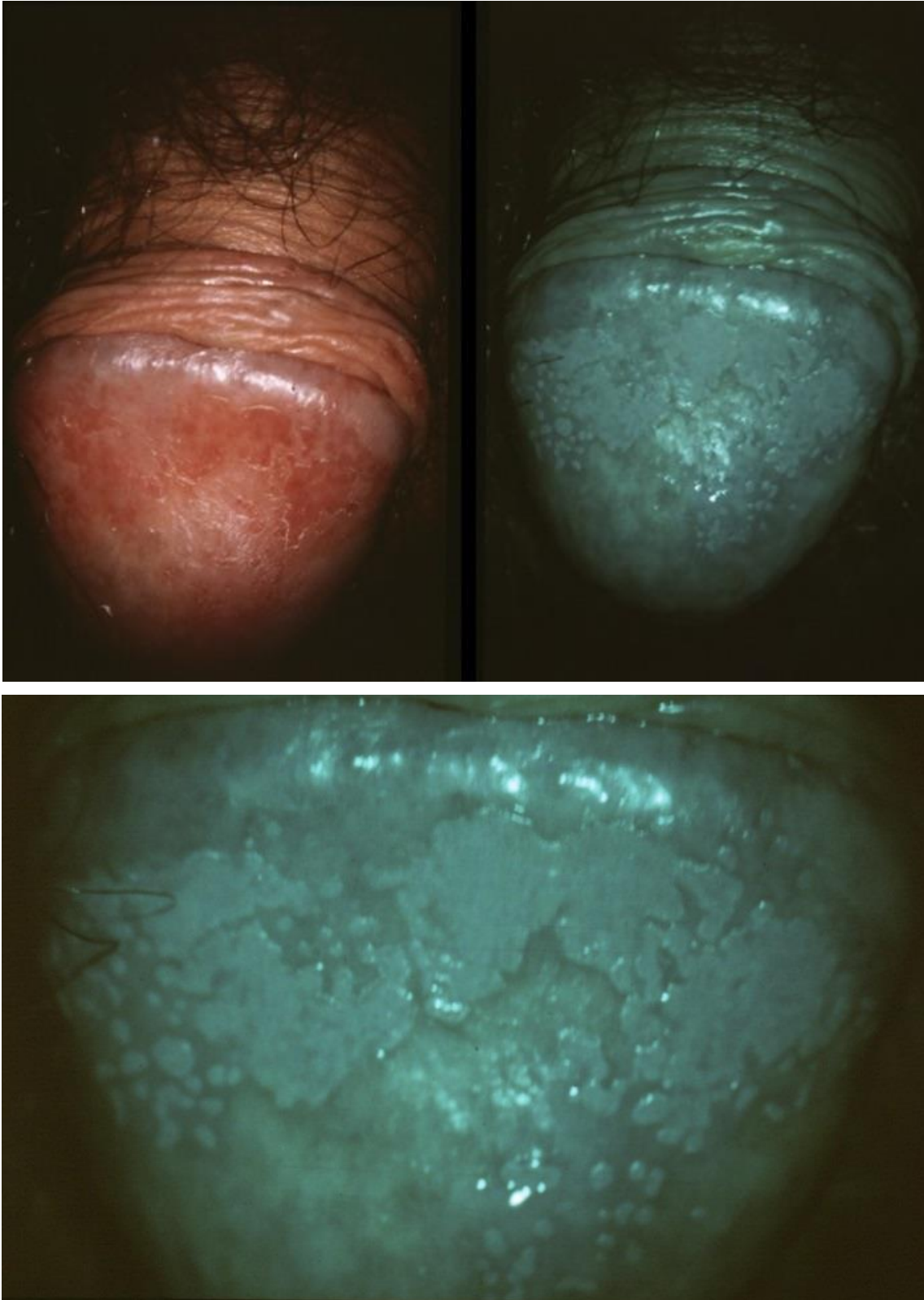
### NEOPLASIA INTRAEPITELIALE PENIENA (PeIN)

Il ginecologo colposcopista è lo specialista più idoneo per una valutazione del *partner maschile* nei casi di infezione genitale clinica, subclinica e di eventuali lesioni preneoplastiche.



L'esame colposcopico applicato agli epitelii che rivestono il pene, lo scroto, il perineo e l'ano, consente di individuare correttamente e con grande precisione lesioni particolari in casi selezionati.

La *peniscopia*, in mani esperte, permette di risolvere dubbi interpretativi che riguardano non soltanto il maschio, ma che si riflettono anche sulla controparte femminile.



Tutte le lesioni PeIN sono da considerarsi di *alto grado*, indipendentemente dal grado delle caratteristiche citoarchitetture all'interno di una lesione. Termini quali "lesione squamosa intraepiteliale di basso grado", "displasia di basso o alto grado", "carcinoma squamoso in situ", o PeIN "simplex type" per le PeIN differenziate, devono essere scoraggiati.



## International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O label)

### Benign and precursor squamous lesions

Condyloma acuminatum

#### *Squamous cell carcinoma precursors, HPV associated*

- High-grade squamous intraepithelial lesion

#### *Squamous cell carcinoma precursors, HPV independent*

- Differentiated penile intraepithelial neoplasia

### Invasive epithelial tumours of the penis and scrotum

#### *Invasive squamous epithelial tumours*

- Squamous cell carcinoma, HPV associated
- Basaloid squamous cell carcinoma
- Warty carcinoma
- Clear cell squamous cell carcinoma
- Lymphoepithelial carcinoma
- Squamous cell carcinoma, HPV independent
- Squamous cell carcinoma, usual type
- Verrucous carcinoma (including carcinoma cuniculatum)
- Papillary squamous cell carcinoma
- Sarcomatoid squamous cell carcinoma
- Squamous cell carcinoma, NOS

#### *Other epithelial tumours*

- Adenosquamous carcinoma
- Mucoepidermoid carcinoma
- Paget disease, extramammary

#### **Other scrotal tumours**

- Basal cell carcinoma

Ne deriva che tutte le lesioni PeIN debbano essere trattate e non candidate ad adottare un comportamento di attesa e osservazione. La chirurgia a radiofrequenza o con LASER CO<sub>2</sub> è applicabile, ove necessario, anche in queste situazioni.

La prevalenza dell'HPV in maschi asintomatici è molto elevata, con percentuali superiori al 50% mediante PCR. La presenza di lesioni visibili dopo applicazione di acido acetico è utile per interpretare correttamente l'esito di un eventuale HPV test positivo nell'uomo. Tali lesioni rappresentano il *serbatoio di riserva degli HPV* ad alto rischio nei maschi, contribuendo alla diffusione del virus. L'esistenza di tali *reservoirs* in maschi normali asintomatici costituisce il prerequisito per la trasmissione sessuale dell'HPV. La genotipizzazione non è consigliata nel maschio, nemmeno nei casi di positività della partner sessuale.

Aree di acetoreattività diffusa – tanto a livello penieno quanto a livello vulvare – non sono da considerarsi necessariamente correlabili ad una patologia preneoplastica o virale. Occorre distinguere questi quadri aspecifici dalle reali lesioni preneoplastiche, così da non incorrere nell'errore di creare patologie iatrogene (sia a livello fisico che psicologico).

La peniscopia **non è indicata** nei partner sessuali di donne portatrici di lesioni preneoplastiche. Allo stesso modo, non è indicato il controllo del *cavo orale* per il solo motivo di risultare portatori di uno o più tipi di HPV, sia a basso che ad alto rischio. Per ora, non è fattibile uno screening a livello del cavo orale, in quanto non sono state identificate lesioni precancerose dell'orofaringe, non è stata individuata una modalità di screening validata, non sono dimostrati benefici nel rilevare carcinomi precoci. Metodiche promettenti sono: marcatori biologici, ecografia transcervicale, stratificazione dei soggetti ad alto rischio.

Soggetti portatori di *condilomi floridi* devono essere trattati e contemporaneamente sottoposti a vaccinazione anti-HPV se non già effettuata in precedenza. Inoltre devono essere istruiti riguardo ai rischi di trasmissione al partner sessuale (in quanto il preservativo non protegge completamente).

Il riscontro di condilomatosi florida o anche di una lesione pretumorale in *sede extragenitale* deve fare sospettare un problema di immunodeficienza.



**a) PeIN condilomatoide**



**b) PeIN sottoposto a LASER**

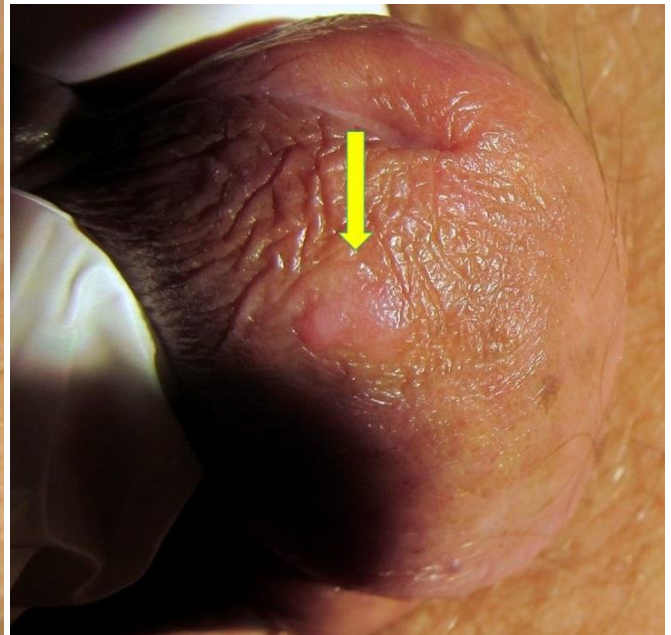
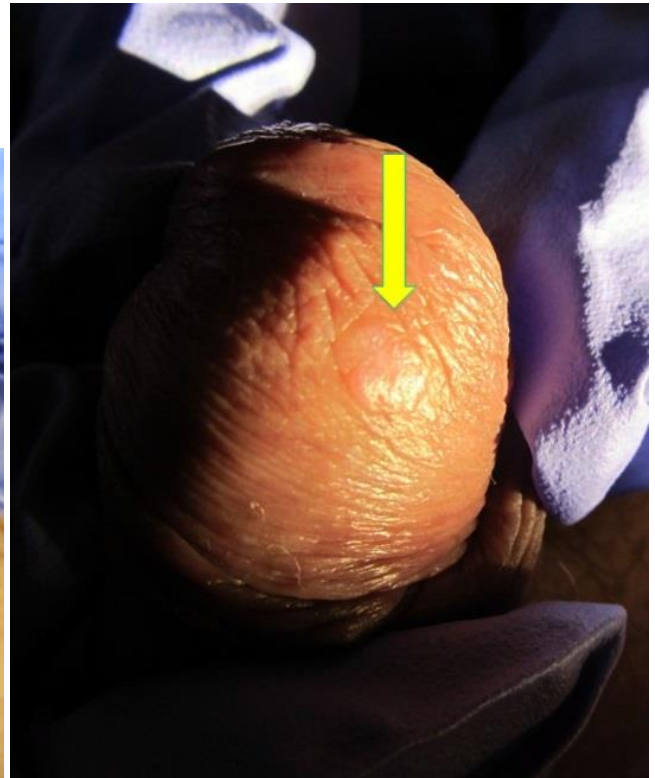
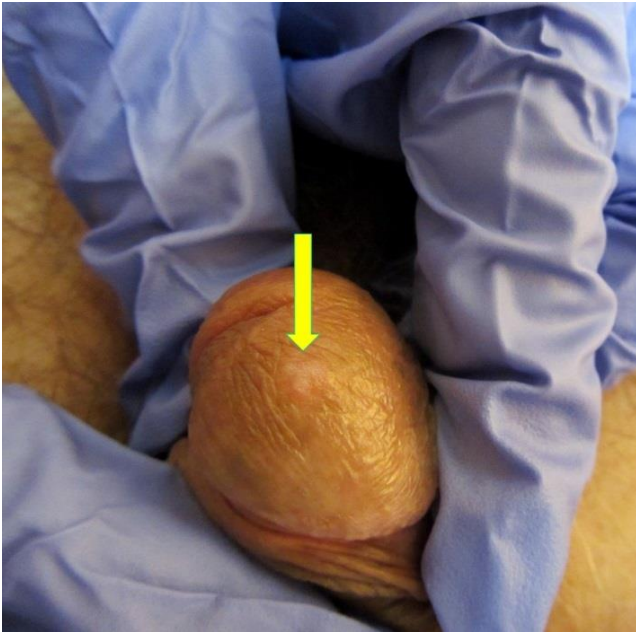


**c) PeIN esito a distanza**

Così come l'esame colposcopico nella donna prevede l'indagine dell'intero tratto genitale inferiore, così anche nel maschio la peniscopia andrà completata con la visualizzazione degli epiteli perianali e in alcuni casi endoanali.

La peniscopia consente una migliore definizione diagnostica, in grado di evidenziare piccole formazioni che potrebbero sfuggire all'osservazione ad occhio nudo e che possono rappresentare le sole manifestazioni di un'infezione virale (lesioni floride esofitiche, papulari, pigmentate, biancastre o rosate, con caratteristiche di punteggiatura vascolare, oppure lesioni maculari isolate o confluenti).





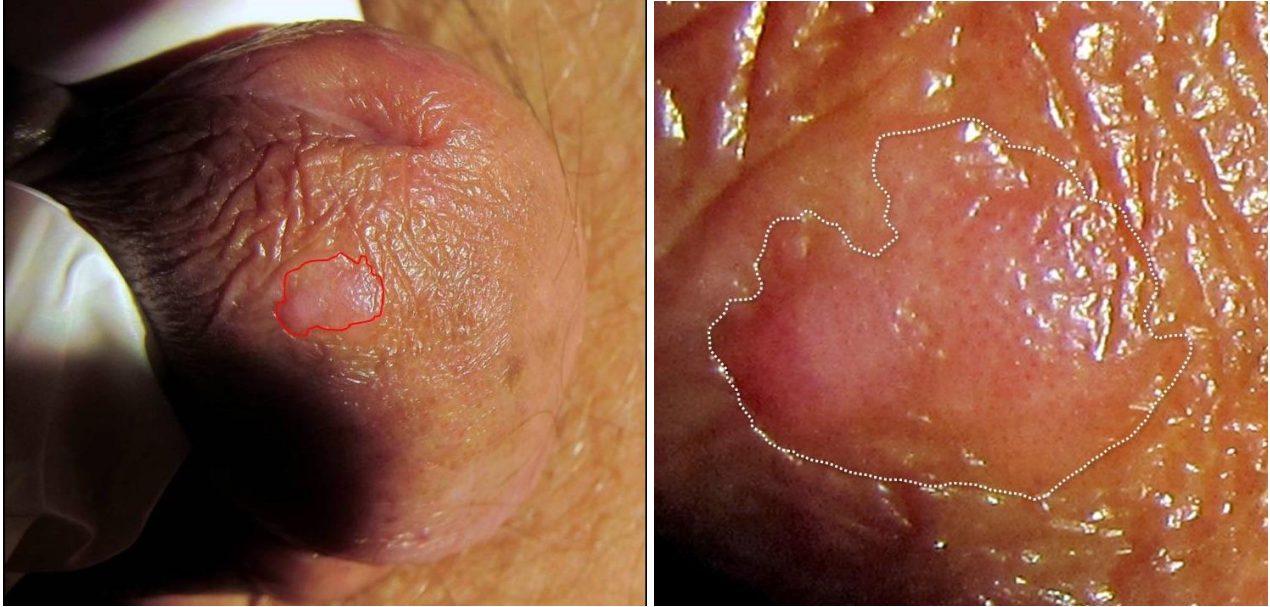
***Lesione preneoplastica del pene di alto grado (PeIN 3)***

La biopsia di un'area sospetta può essere praticata in anestesia locale, mediante prelievo *incisionale* (con piccolo bisturi o pinza da biopsia), oppure *escissionale* (quando sia preferibile rimuovere l'intera area).

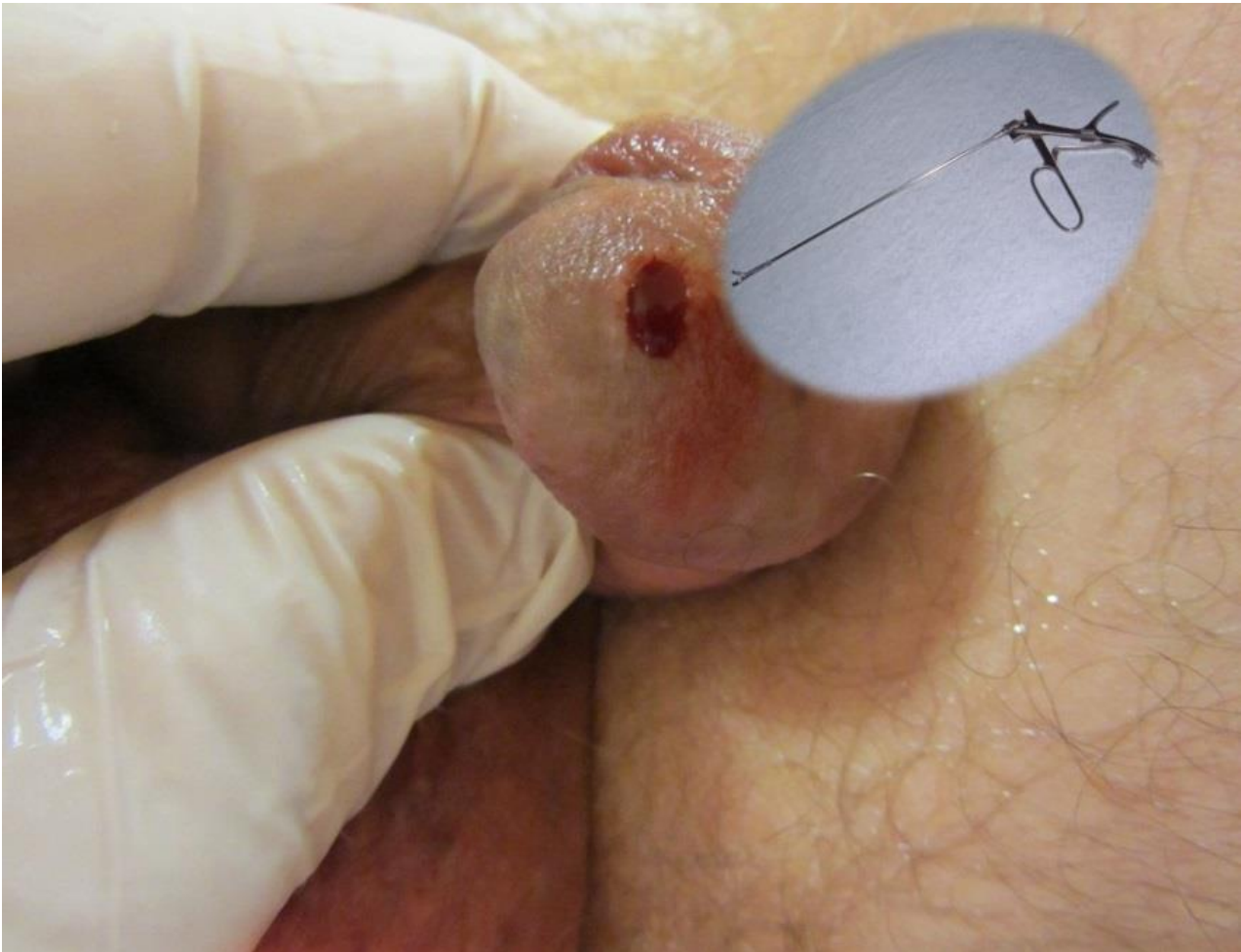
Come per le VIN, anche le PeIN possono essere *HPV correlate* (p16 e Ki-67 positive) oppure *non HPV correlate* (PeIN differenziate, talvolta p53 positive), a maggior rischio di invasione.

La circoncisione può risultare protettiva, ma una corretta igiene personale può ottenere i medesimi risultati. Qualunque alterazione del colore della cute o delle mucose merita comunque attenzione.





***Lesione preneoplastica del pene di alto grado (PeIN 3)***



***Biopsia in anestesia locale***

Le complicanze di una biopsia peniena (sanguinamento, dolore, infezioni, cicatrici) sono rare. Anche il trattamento di una PeIN (con LASER o con radiofrequenza), come anche dei condilomi floridi penieni, può portare a depigmentazioni o esiti cicatriziali. Le *papule perlacee del pene* (PPP), note anche come *'brina prepuziale'* o *'hirsutio penis'* non devono invece essere trattate, in quanto rappresentano una caratteristica costituzionale fisiologica, presente dal 14% al 48% degli uomini.



*Condilomi floridi*



*Condilomi floridi*





*Condilomi floridi*

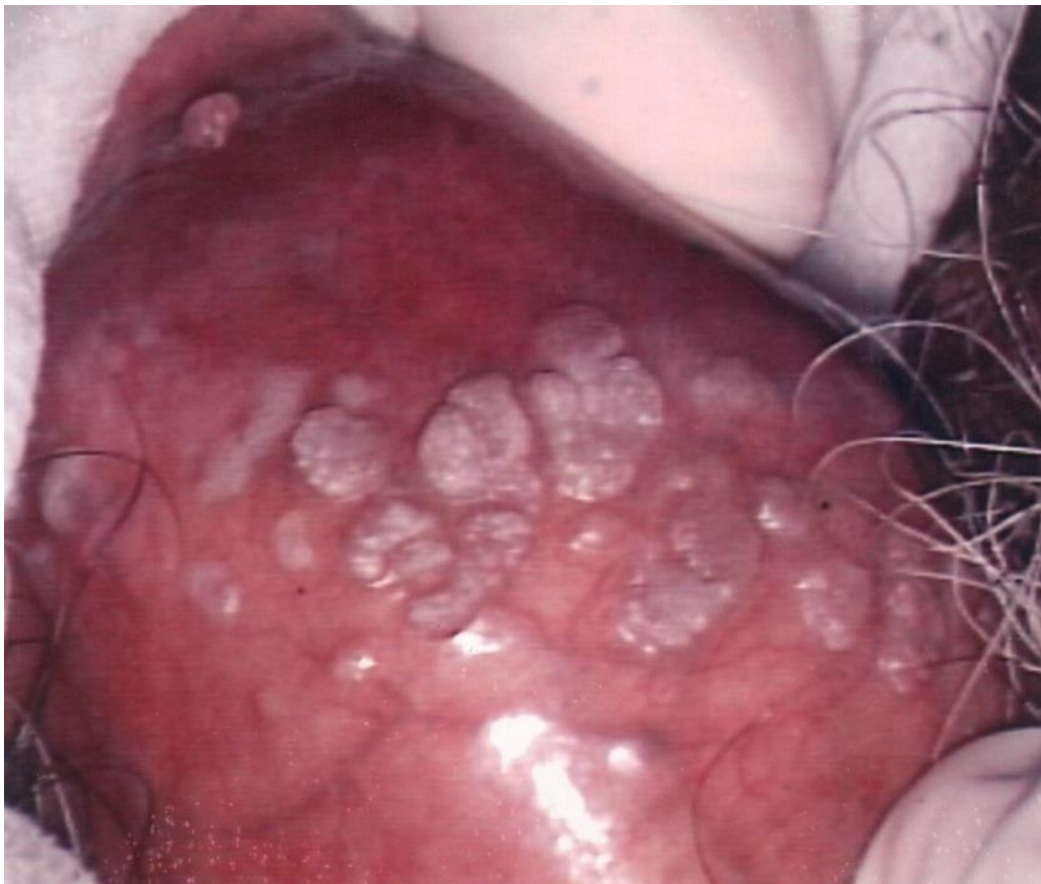


*Condilomi floridi*

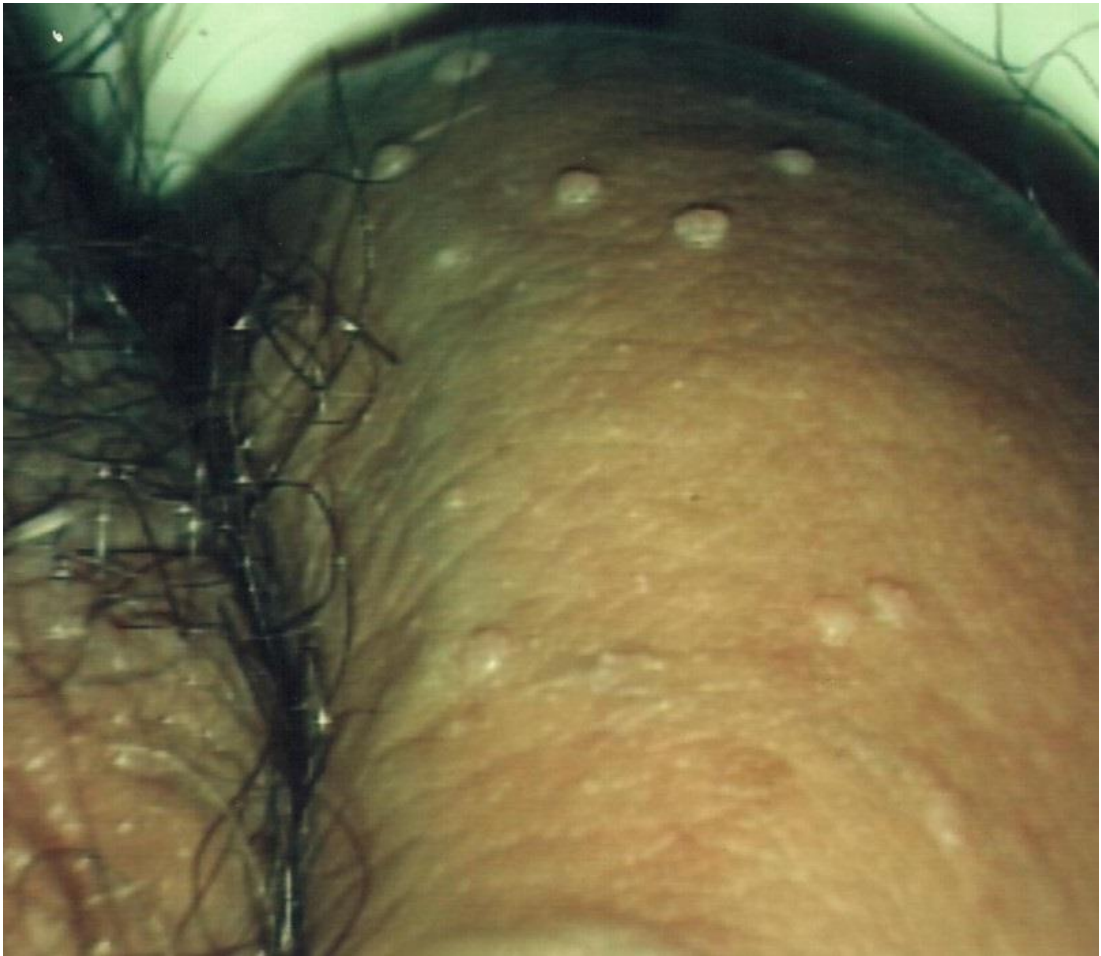




*Condilomi floridi*



*Condilomi floridi*



*Condilomi floridi*



*Condilomi floridi*





*Condiloma meato uretrale esterno*



*Condiloma meato uretrale esterno*





*Piccolo condiloma meato uretrale esterno*



*Papule perlacee del pene (PPP) coronali*



*Papule perlacee del pene (PPP) coronali*



*Papule perlacee del pene (PPP) coronali*



***Papule perlacee del pene (PPP) coronali e condilomi floridi asta dorsale***



***Piccoli condilomi floridi sovrapubici***





***Cheratosi seborroica***

Nella diagnosi differenziale delle PeIN rientra anche il *lichen scleroso* (che può presentarsi come una parafimosi, causare prurito, talvolta erezione dolorosa).



***Lichen scleroso ipertrofico***



***Lichen scleroso***



**PeIN 3**





*PeIN 3 (lesioni papulari)*



*PeIN 3 (epitelio ispessito)*



## Sez. 8 – VACCINAZIONE HPV

### **LA VACCINAZIONE ANTI-HPV**

I vaccini sono la più efficace misura di salute pubblica per ridurre le malattie, dopo il cibo sicuro e l'acqua potabile. Fondamentale per il successo di una vaccinazione è l'educazione:

- dei professionisti della salute
- dei decisori (i governi)
- dei soggetti eleggibili
- dei familiari
- scolastica

La definizione di vaccino per i CDC di Atlanta, fino al 31 agosto del 2021 era: “una sostanza che, introdotta nel corpo umano, produce ‘immunità’ verso una specifica malattia”. A partire dal 1 settembre 2021, la definizione è cambiata in: “una sostanza che, introdotta nel corpo umano, produce ‘protezione’ da una specifica malattia”. Nel caso dei vaccini anti-HPV resta valida la prima.

#### **Vaccinazione (definizione CDC fino al 31 agosto 2021)**

L'atto di introdurre una sostanza nel corpo umano per produrre «immunità» verso una specifica malattia

#### **Vaccinazione (definizione CDC dal 1 settembre 2021)**

L'atto di introdurre una sostanza nel corpo umano per produrre «protezione» verso una specifica malattia

Mentre lo screening cervicale (Pap test, HPV test) rappresenta il principale strumento di *prevenzione secondaria* del cancro del collo dell'utero, i vaccini anti-HPV costituiscono la principale strategia di *prevenzione primaria* delle lesioni HPV-correlate. La vaccinazione costituisce un'arma di vitale importanza, proprio perché non esistono evidenze che indichino che i trattamenti attualmente disponibili per tutte le lesioni genitali da HPV:

- eradicano l'infezione
- influiscano sulla storia naturale dell'infezione
- diminuiscano l'infettività
- influiscano sullo sviluppo del cervicocarcinoma.

Abbiamo visto come l'infezione con i tipi carcinogenici di HPV può portare a *lesioni intraepiteliali di basso o di alto grado*. Se non vengono trattate, le lesioni di alto grado possono progredire a carcinoma. Oltre 60 tipi di HPV infettano gli epiteli genitali e circa 20 tipi carcinogenici causano virtualmente tutti i cancri cervicali in tutto il mondo.

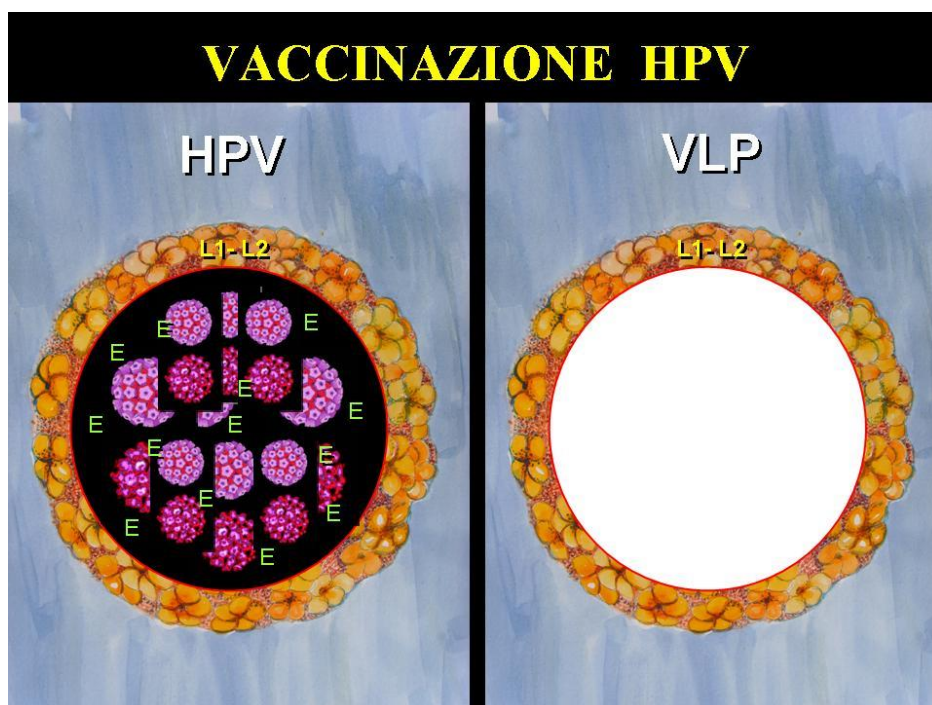
Riassumendo i concetti relativi alla *patologia genitale HPV-correlata*:

- il 66% dei cancro cervicali è causato dai tipi di HPV 16 o 18 (e un altro 15% dagli HPV 31, 33, 45, 52, 58)
- circa il 50% delle lesioni intraepiteliali di alto grado della cervice uterina (CIN 2 e CIN 3) è dovuto all'HPV 16 e 18 (e un altro 25% agli HPV 31, 33, 45, 52, 58)
- dall'80% al 90% dei cancro anali è causato dall'HPV 16 o 18
- almeno il 40% dei cancro vulvari è correlato all'HPV
- percentuali variabili di cancro penieni, vaginali, uretrali, orali (testa e collo) contengono tipi carcinogenici di HPV
- il 90% dei condilomi floridi anogenitali è causato dagli HPV 6 o 11
- la papillomatosi laringea giovanile (*papillomatosi respiratoria ricorrente* o RRP) si verifica in circa 1-2 bambini su 100.000 al di sotto dei 18 anni di età (raramente i papillomi possono trasformarsi in carcinomi a livello di laringe, esofago, bronchi; gli HPV 6 e 11 sono i tipi più frequenti nei papillomi del tratto respiratorio ed il tipo 11 è quello che più spesso si associa alla progressione verso il cancro).



L'efficacia dei *vaccini profilattici* si basa sulla stimolazione di una risposta immunitaria umorale con produzione di *anticorpi* in grado di neutralizzare gli antigeni virali.

La ricerca si è concentrata sui vaccini profilattici costituiti da particelle simil-virali (*Virus Like Particles* o VLP), che non contengono DNA e non sono virus vivi/attenuati.



Mediante tecniche di ingegneria genetica sono stati ad oggi messi a punto tre vaccini anti-HPV: uno *bivalente* (diretto contro gli HPV 16 e 18), uno *quadrivalente* (diretto contro gli HPV 6, 11, 16 e 18) ed uno *nonavalente* (diretto contro gli HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58), che riproducono le caratteristiche delle proteine del capsido virale. Dal punto di vista morfologico e antigenico le VLP "mimano" i virioni naturali, provocando quindi un'efficace risposta immunitaria, da 10 a 10.000 volte superiore rispetto a quella indotta dall'infezione naturale.

Le VLP non sono però né infettive né oncogenetiche e quindi sono sicure.

Non è stato identificato un *correlato immunologico di protezione* e quindi non è noto se e quando occorreranno dosi di richiamo (*booster*).

### **Razionale della vaccinazione**

Lo scopo della vaccinazione profilattica è quello di ridurre l'incidenza della patologia genitale HPV-correlata, compresi i cancri e le lesioni precancerose cervicali, peniene, vulvari, vaginali ed anali. Inoltre, per le pazienti che riceveranno il vaccino quadrivalente o nonavalente, ci si attende una riduzione nell'incidenza dei condilomi floridi anogenitali e una riduzione della papillomatosi laringea nella loro prole. Gli studi finora condotti hanno dimostrato un'efficacia superiore al 95% nella prevenzione delle infezioni da HPV tipo-specifiche persistenti e delle CIN 2-3. Nei soggetti entrati nello studio che avevano un'infezione da HPV attuale o pregressa, non c'è stata una chiara evidenza di protezione nei confronti della successiva patologia HPV correlata: cioè *il vaccino è profilattico* e non terapeutico. Con l'aumentare della probabilità di una precedente esposizione all'HPV esiste un probabile diminuito, ma non nullo, beneficio.

L'HPV test prima di iniziare il programma vaccinale non è però raccomandato, in quanto non esistono buoni indicatori di passata esposizione al virus, oltre al fatto che i test clinicamente disponibili riflettono solo lo *shedding* virale al momento dell'esame.

La vaccinazione HPV è raccomandata a partire dai *9 anni di età*, sia nelle *femmine* che nei *maschi*, senza un limite massimo di età.

Pur non essendo in grado di ridurre i tassi di progressione delle lesioni pretumorali in pazienti con infezione prevalente al tempo della vaccinazione, l'azione «adiuvante» della vaccinazione ha dimostrato efficacia clinica nel ridurre il rischio di ricorrenze di malattia cervicale di circa l'80% e di lesioni condilomatose di circa il 65% (e il tempo libero da malattia).

Pertanto va sempre proposto il programma vaccinale in occasione di ogni visita specialistica.

Le pazienti trattate per condilomatosi florida anogenitale o per lesioni preneoplastiche di alto grado del tratto genitale inferiore, possono trarre comunque vantaggio dalla vaccinazione HPV, sia perché è stata appunto dimostrata una *riduzione del rischio di recidiva* della malattia in seguito alla vaccinazione, sia per il fatto di risultare protette da *altri tipi di HPV* contenuti nel vaccino verso i quali la paziente non è ancora venuta in contatto. Nei maschi già infettati dall'HPV, l'efficacia della vaccinazione contro le infezioni anogenitali persistenti da HPV è moderata.

### **Impatto sullo screening**

Se la vaccinazione profilattica porterà ad una diminuita partecipazione ai programmi di screening, si svilupperanno cancri che avrebbero altrimenti potuto essere prevenuti. Pertanto le donne dovranno continuare a sottoporsi a screening per prevenire i tumori correlati ad *altri tipi di HPV carcinogenici* non compresi negli attuali vaccini.

Il vero impatto dei vaccini sarà la capacità di ridurre di circa la metà il numero dei test citologici anormali, che sono responsabili di circa un terzo del costo totale dei programmi di screening nei paesi industrializzati. Ciò farà diminuire la necessità di Pap test ripetuti, colposcopie, HPV test, biopsie, trattamenti minimamente invasivi e – cosa non meno importante – ridurrà l'*impatto psicologico* negativo che una citologia anormale e la presenza di lesioni preneoplastiche comportano nella vita delle donne. L'aggiunta degli HPV a basso rischio nel vaccino comporta un



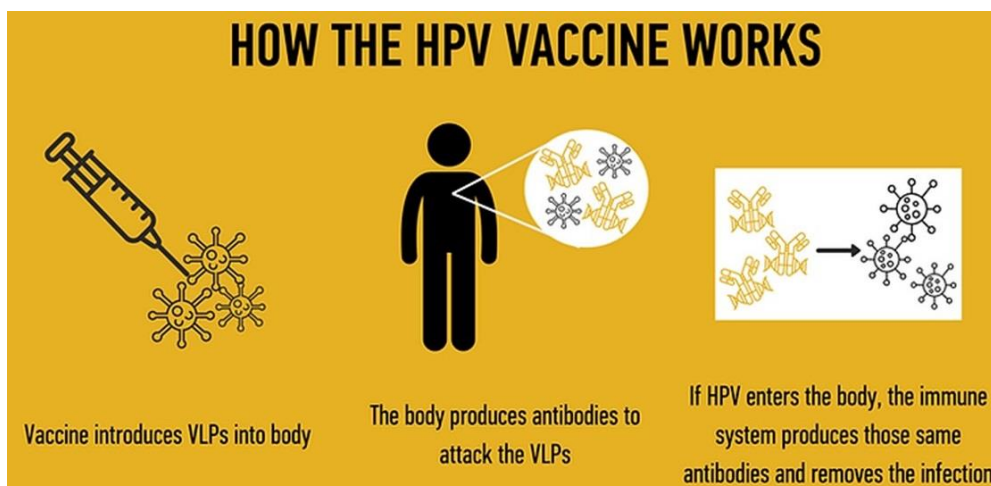
ulteriore guadagno in termini economici grazie alla riduzione dei risultati citologici di basso grado e alla prevenzione delle lesioni condilomatose floride genitali; verrebbe così a diminuire una patologia psicologicamente invalidante, che dà frequenti recidive e richiede trattamenti spesso dolorosi. Procedure quali la LEEP e la conizzazione potranno essere ridotte grazie alla prevenzione delle CIN attraverso i vaccini, riducendo di conseguenza la *morbilità ostetrica* dovuta a compromissione della funzionalità cervicale in gravidanza, compresi l'aborto, il parto prematuro, il basso peso alla nascita e la rottura prematura delle membrane (oltre a possibili benché rare complicanze metachirurgiche, quali la stenosi cervicale, ematometra, infezioni, fistole vescico-vaginali o retto-vaginali, etc.).

### Impatto sui comportamenti sessuali

Vi sono state alcune preoccupazioni riguardo al fatto che la percezione di sicurezza risultante dall'introduzione di un vaccino profilattico contro l'HPV potrebbe portare ad un incremento di comportamenti poco sicuri e inizio prematuro dell'attività sessuale. Preoccupazioni simili erano state sollevate in passato nei confronti della penicillina per la sifilide, dei programmi per la diffusione del condom, della contraccezione d'emergenza. Le preoccupazioni sulla disinibizione comportamentale si basano sul fatto che la percezione dei rischi correlati all'HPV proteggano gli adolescenti dall'esposizione al virus e che la paura dell'HPV rappresenti una motivazione per un sesso più sicuro o per l'astinenza. In verità è stato dimostrato come solamente il 10% degli adolescenti maschi e il 7% delle femmine che non avevano mai avuto rapporti sessuali dichiaravano di non voler correre il rischio di una malattia sessualmente trasmessa come la ragione principale per l'astensione sessuale.

### Cross protezione

Si è ipotizzata una *protezione crociata* del vaccino nei confronti di HPV filogeneticamente simili a quelli costituenti il vaccino stesso. L'efficacia della protezione, in particolare per alcuni tipi, sarebbe dovuta alle similitudini esistenti a livello delle sequenze genomiche della proteina capsidica L1 tra i tipi virali appartenenti alla stessa specie.



### Conclusion

L'HPV evade il sistema immunitario. La produzione di anticorpi è tardiva e comunque scarsa (non essendoci una fase di viremia). Pertanto infezioni pregresse non sempre inducono immunità verso infezioni successive (sono cioè possibili *reinfezioni* così come nuove infezioni). La vaccinazione costituisce un'arma efficace e sicura, proponibile individualmente anche al di fuori dei programmi vaccinali nazionali.

La schedula vaccinale prevede *tre dosi* (a 0, 2 e 6 mesi): deve trascorrere almeno un mese fra prima e seconda dose ed almeno tre mesi fra seconda e terza; il ciclo vaccinale va completato entro un

anno. Uno schema con *due sole dosi (a 0 e 6 mesi di distanza)* è stato approvato nei *soggetti dai 9 ai 14 anni* di età. I vaccini si sono dimostrati altamente immunogenici, generalmente ben tollerati e sicuri in tutte le fasce d'età. Gli eventi avversi più comunemente riportati negli studi clinici sono stati *reazioni in sede di iniezione, cefalea, mialgie, febbre*.

Non ci sono ancora studi sufficienti per raccomandare la vaccinazione in gravidanza, che però può essere tranquillamente praticata durante l'allattamento.

L'opportunità di *vaccinare anche i maschi* non dovrebbe essere messa in discussione, in quanto – per il fenomeno dell'immunità di gruppo – le vaccinazioni dovrebbero necessariamente essere universali (copertura più ampia possibile) e non riservate a determinate categorie a rischio. Inoltre, mentre nella donna la prevalenza del virus è alta nei primi anni dopo l'inizio dell'attività sessuale per poi diminuire, nell'uomo rimane elevata nel corso di tutta la vita. Infine sia i condilomi che i carcinomi dell'ano e dell'orofaringe sono patologie che coinvolgono tanto le donne quanto gli uomini.

### **Conservazione dei vaccini**

- frigorifero (con termometro al centro)
- accumulatori di freddo
- spazi vuoti fra le confezioni (per la circolazione dell'aria)
- segnalare ogni interruzione della catena del freddo

### **Requisiti di un ambulatorio vaccinale**

- “catena del freddo” (anche durante il trasporto)
- presidi medico-sanitari per somministrazione
- presidi medici per reazione grave
- linee guida specifiche

### **Carrello del pronto intervento**

- Adrenalina
- Antistaminico
- Cortisonico
- Broncodilatatore
- Soluzione fisiologica (flac. 100/250 ml)
- Pallone Ambu
- Maschere
- Stetoscopio
- Sfigmomanometro
- Varie (cerotti, disinfettanti, siringhe, aghi butterfly, lacci emostatici, etc.)

### **Procedura della vaccinazione**

- Informazione
- Anamnesi
- Consenso
- Pressione arteriosa

### Scheda vaccinale

- intestazione della struttura sanitaria
- Cognome Nome / data nascita / indirizzo / telefono / email
- nome del vaccino
- numero di lotto
- data di scadenza
- dose effettuata
- appuntamento del richiamo successivo
- nome dell'operatore che effettua l'inoculo

### Inoculo del vaccino

- muscolo deltoide
- posizione seduta o sdraiata
- osservazione per 15-30 minuti

In caso di **evento avverso**, l'*adrenalina* va praticata per via intramuscolare alla superficie antero-laterale della coscia (0,01 mg/Kg). Può essere ripetuta ogni 10-15 minuti per 2-3 volte.

In linea di massima è meglio una somministrazione impropria che un ritardo di somministrazione.

Gli *antistaminici* sono utili per il miglioramento dei sintomi (es.: anti H1 *clorfenamina* 0,2 mg/Kg e.v. ogni 6 ore + anti H2 *ranitidina* 1 mg/Kg e.v. ogni 6 ore).

Per il broncospasmo si utilizzano *beta2 agonisti* (es.: *salbutamolo* per inalazione), mentre i *corticosteroidi* non hanno un effetto immediato (es.: *idrocortisone* 10-20 mg/Kg e.v. ogni 4-6 ore).

### Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

La segnalazione di un SAE (*serious adverse event*) va fatta tramite un'apposita **scheda** che, dopo essere stata compilata e firmata, deve essere inviata subito al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria. Questi deve comunicare entro 7 giorni al segnalatore (copia della scheda inserita con codice numerico rilasciato dal sistema), il quale verifica la reazione codificata (facendo riferimento al codice in caso di eventuali notizie aggiuntive).

Gli eventi avversi alla vaccinazione anti-HPV sono veramente molto rari (e quasi sempre di lieve entità).

Stime per difetto indicano che i **costi diretti annuali** associati al trattamento della patologia HPV-correlata in USA superino abbondantemente i *5 miliardi* di dollari all'anno, per la maggior parte dovuti al follow-up di risultati citologici anormali. Ciò fa dell'HPV una delle più costose malattie a trasmissione sessuale dopo l'HIV/AIDS.

I quattro "step" della prevenzione dei cancri del tratto genitale inferiore si fondano su:

1. *Prevenzione primaria* = vaccinazione HPV
2. *Prevenzione secondaria* = screening di popolazione
3. *Prevenzione terziaria* = trattamento delle lesioni di alto grado
4. *Prevenzione quaternaria* = follow-up delle lesioni di basso grado, evitando gli interventi non necessari.



## Sez. 9 – TUMORI MALIGNI DEL TRATTO GENITALE INFERIORE E HPV RELATI

I tumori maligni del tratto genitale inferiore comprendono il **carcinoma della cervice uterina**, il **carcinoma della vagina**, il **carcinoma della vulva**, il **carcinoma anale** e il **carcinoma del pene**.

### **CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA**

L'eziologia è legata alle infezioni da HPV ad alto rischio (*vedi sez. 1 e 3*).

Il *carcinoma a cellule squamose* è l'istotipo prevalente di neoplasia cervicale, con una frequenza pari al 70-80% di tutti i tumori della cervice uterina. Il precursore è rappresentato dalla neoplasia intraepiteliale cervicale.

Distinguiamo un carcinoma:

- a grandi cellule non cheratinizzante, che incide per i due terzi dei casi
- a grandi cellule cheratinizzante
- a cellule squamose basaloidei.

Varianti del carcinoma squamoso includono il *carcinoma verrucoso*, il *linfoepitelioma* e il *"glassy cell" carcinoma*.

L'*adenocarcinoma* ha una frequenza in aumento nel corso degli anni e rappresenta attualmente il 20-30% di tutti i tumori della cervice uterina. Il precursore è rappresentato dall'*adenocarcinoma in situ* (AIS) che generalmente insorge dalla giunzione squamo-colonnare, per poi estendersi al canale cervicale. Nel 40% circa dei casi di AIS è associato una CIN di alto grado.

Varianti dell'*adenocarcinoma* sono: l'*adenocarcinoma villoghiandolare*, l'*adenocarcinoma di tipo intestinale* e l'*adenocarcinoma a cellule chiare* (*vedi tumore della vagina*).

Il *carcinoma adenosquamoso* rappresenta il 4% di tutti i tumori della cervice uterina. È un tumore a differenziazione sia squamosa che ghiandolare, con entrambe le componenti maligne tra loro frammiste. Il grado istologico del tumore (*grading*) secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) si divide in: *ben differenziato* (G1), *a media differenziazione* (G2), e *scarsamente differenziato* (G3), sulla base della quantità delle anomalie cellulari riscontrate. Il *grading* è un indice affidabile per un giudizio sulla aggressività della malattia.

Tumori maligni rari della cervice uterina sono rappresentati da: *carcinoma neuroendocrino a piccole e grandi cellule*, *sarcoma*, *melanoma*, *linfoma*.

La cervice uterina è raramente sede di *metastasi* da altri organi (ovaio, colon-retto, stomaco, mammella, rene).

### **Sintomatologia e diagnosi**

Il tumore microinvasivo della cervice uterina è spesso asintomatico e la sua diagnosi si ha a seguito di una citologia cervicale con presenza di cellule tumorali maligne seguita da biopsia/LEEP sotto guida colposcopica. Si definisce *carcinoma microinvasivo* una lesione in cui l'epitelio neoplastico invade lo stroma in uno o più punti sino ad una profondità di 5 mm.

Il tumore invasivo si presenta come una lesione esofitica vegetante o endofitica, talvolta con aree ulcerate e necrotiche. Una piccola parte di carcinomi cervicali si espandono interamente nell'endocervice formando i cosiddetti tumori a "botte". Il sintomo più frequente è il sanguinamento vaginale. Dolore e un aumento delle perdite ematiche sono frequenti dopo il rapporto sessuale. Le forme ghiandolari possono esprimersi con idrorrea persistente o ricorrente. La diagnosi viene eseguita mediante visita ginecologica e biopsia con esame istologico.

Le vie di diffusione del tumore sono:

- frequente invasione diretta dello stroma cervicale, della vagina, del parametrio
- frequente disseminazione per via linfatica
- rara disseminazione per via ematogena.

### Stadiazione e prognosi

La seguente tabella riporta il sistema di stadiazione del cancro della cervice uterina:

<b>Carcinoma della Cervice Uterina - Stadiazione FIGO 2019</b>	
<b>Stadio 0</b>	Carcinoma <i>in situ</i> (o CIN 3): non è contemplato nella stadiazione FIGO
<b>Stadio I</b>	Carcinoma rigorosamente confinato alla cervice uterina
<b>Stadio I A</b>	Confinato rigorosamente alla cervice uterina, diagnosticato istologicamente sull'intero campione esciso:
<b>Stadio I A1</b>	▪ invasione stromale $\leq 3$ mm
<b>Stadio I A2</b>	▪ invasione stromale $> 3$ mm e $\leq 5$ mm
<b>Stadio I B</b>	Confinato rigorosamente alla cervice uterina, diagnosticato clinicamente oppure istologicamente con invasione stromale $> 5$ mm:
<b>Stadio I B1</b>	▪ tumore con dimensioni $\leq 2$ cm
<b>Stadio I B2</b>	▪ tumore con dimensioni $> 2$ cm $\leq 4$ cm
<b>Stadio I B3</b>	▪ tumore con dimensioni $> 4$ cm
<b>Stadio II</b>	Carcinoma che si estende oltre la cervice uterina, ma non intacca la parete pelvica: può interessare fino ai due terzi superiori della vagina, ma non arriva al terzo inferiore
<b>Stadio II A</b>	Coinvolgimento limitato ai due terzi superiori della vagina, senza diffusione ai parametri:
<b>Stadio II A1</b>	▪ tumore con dimensioni $\leq 4$ cm
<b>Stadio II A2</b>	▪ tumore con dimensioni $> 4$ cm
<b>Stadio II B</b>	Coinvolgimento parametrico, ma senza intaccare la parete pelvica
<b>Stadio III</b>	Diffusione alla parete pelvica e/o al terzo inferiore della vagina e/o idronefrosi o con un rene non funzionante e/o linfonodi pelvici e/o linfonodi paraaortici
<b>Stadio III A</b>	Estensione al terzo inferiore della vagina, ma non alla parete pelvica
<b>Stadio III B</b>	Diffusione alla parete pelvica e/o idronefrosi o con un rene non funzionante
<b>Stadio III C</b>	Coinvolgimento dei linfonodi pelvici e/o paraaortici, indipendentemente dal volume tumorale e dall'estensione:
<b>Stadio III C1</b>	▪ metastasi solo ai linfonodi pelvici
<b>Stadio III C2</b>	▪ metastasi ai linfonodi paraaortici
<b>Stadio IV</b>	Coinvolgimento della mucosa vescicale e/o rettale (istologicamente provato) e/o estensione al di fuori della pelvi ( <i>un edema bolloso della vescica non è sufficiente a classificare il tumore come stadio IV</i> )
<b>Stadio IV A</b>	Diffusione alla vescica o al retto e/o estensione al di fuori della pelvi
<b>Stadio IV B</b>	Metastasi a distanza (polmoni, fegato, ossa, etc.)

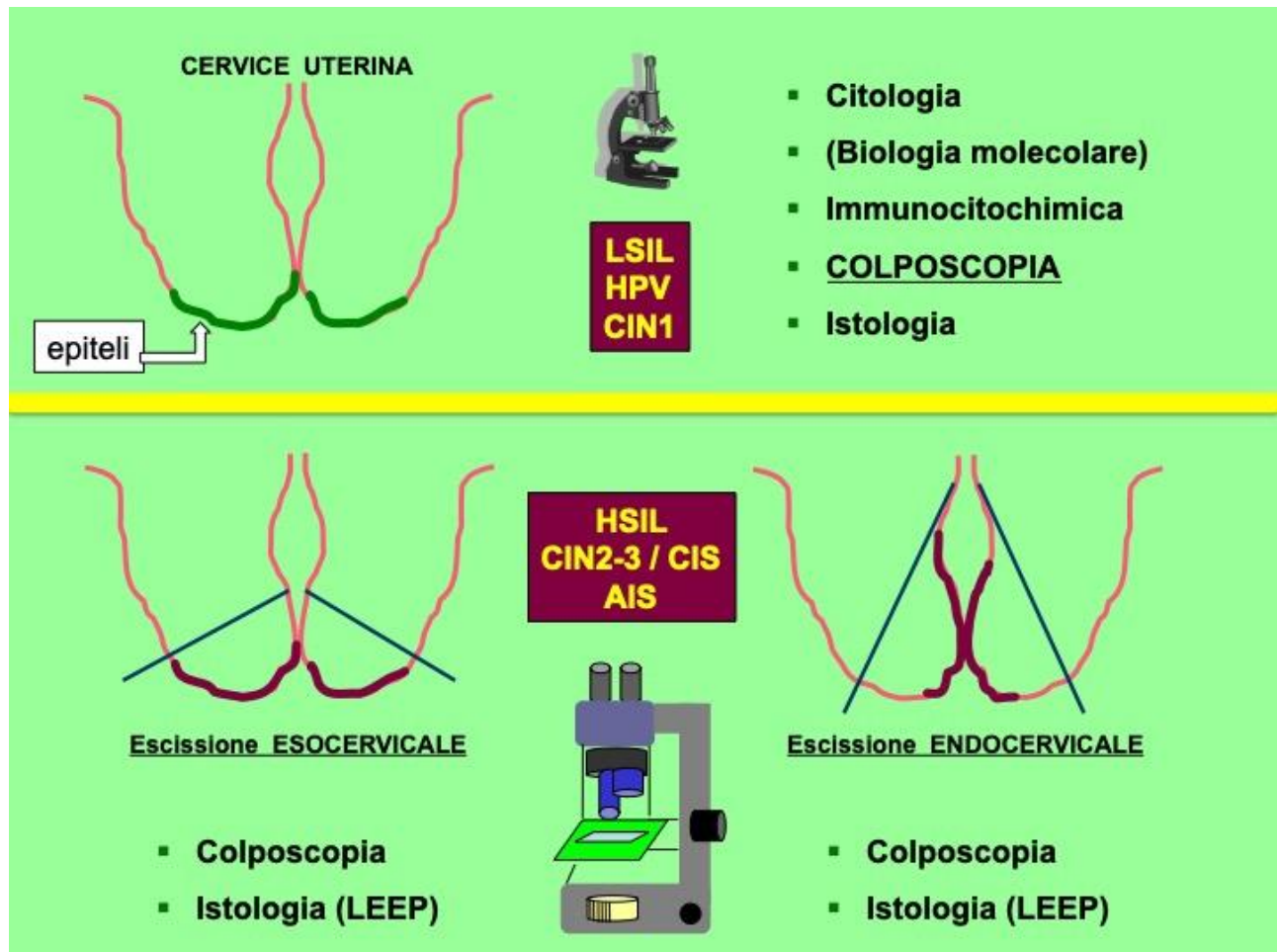
*Per parete pelvica si definiscono le strutture muscolari, fasciali e neurovascolari, o porzioni dell'osso pelvico: all'esame rettale, non vi è spazio libero fra tumore e parete pelvica*

La stadiazione è **clinica**, a costo contenuto e può essere utilizzata anche nei Paesi in via di sviluppo con strutture sanitarie spesso carenti. La FIGO, nel sistema di stadiazione del cancro cervicale, non include ufficialmente tecniche di *imaging* ma comunque ne raccomanda l'impiego dove è possibile. La *Risonanza Magnetica Nucleare* (RMN) fornisce la migliore valutazione del volume del tumore e della sua estensione al parametrio, che sono fattori di particolare rilevanza clinica. La *Tomografia Computerizzata* (TC), meglio se combinata alla *Tomografia ad Emissione di Positroni* (PET), viene raccomandata per valutare l'interessamento linfonodale. Lo stadio è stabilito al momento della diagnosi e *non* viene modificato nei casi sottoposti a chirurgia, anche se si riscontra uno stadio più avanzato rispetto alla stadiazione clinica di partenza.

Il singolo fattore prognostico più importante è costituito dalla presenza e dal numero di *metastasi linfonodali pelviche e para-aortiche*. Altri fattori prognostici includono il *volume* del tumore, la profondità di *invasione*, l'interessamento degli *spazi linfovascolari* e l'estensione ai tessuti paracervicali come il *parametrio*.

La sopravvivenza a 5 anni nel tumore microinvasivo è del 95%.

Nel tumore invasivo varia dall'85% al 20% circa dallo stadio I B al IV stadio.



**Pap test** e **HPV test** sono test di screening e non diagnostici. La *genotipizzazione estesa* è di grande utilità nella stratificazione dei rischi. I genotipi di HPV ad *alto rischio* 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 sono quelli più frequenti e più oncogeni, e per questo motivo sono quelli inseriti nel vaccino nonavalente (unitamente ai genotipi a *basso rischio* 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi floridi). I genotipi di HPV ad *alto rischio* 26, 35, 39, 51, 53, 56, 59, 66, 67, 68, 70, 73, 82 e altri ancora consentono infatti un comportamento di attesa (con ri-controllo a distanza di un anno in caso di colposcopia tranquillizzante). L'immunocitochimica con **p16** e **Ki-67** (marcatori che colorano in marroncino il citoplasma e in rosso il nucleo delle cellule) indica la presenza di zone ad elevato indice di proliferazione ed è utile per predire la progressione delle lesioni preneoplastiche consentendo di seguire il follow-up delle pazienti.

La **diagnosi colposcopica** è fondamentale per individuare le aree interessate e indirizzare così uno o più prelievi biotipici mirati che porteranno alla **diagnosi istologica**, che sarà da considerarsi definitiva dopo l'escissione dell'intera area affetta da lesioni di alto grado (CIN 2-3), con margini ed apice indenni da malattia (*vedi sez. 3*).

Nel caso di superamento della *membrana basale*, il carcinoma è invasivo.



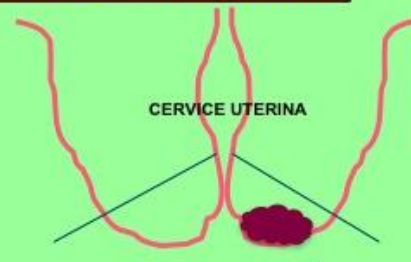
**I STADIO: CARCINOMA RIGOROSAMENTE CONFINATO ALLA CERVICE UTERINA**



**Stadio I A1  
(SISCCA)**

Invasione stromale  $\leq 3$  mm

- **Istologia**  
(gold standard):
- istotipo (SCC / AC)
- grading
- margini liberi
- apice indenne
- spazi linfovascolari



**Stadio I A2**

Invasione stromale  $> 3$  mm  $\leq 5$  mm

- **Clinica**
- **RMN**
- **TC - PET**



**Stadio I B1**



**Stadio I B2**



**Stadio I B3**

**II STADIO: Carcinoma che si estende oltre la cervice uterina, ma non intacca la parete pelvica: può interessare fino ai due terzi superiori della vagina, ma non arriva al terzo inferiore**



Stadio II A1: tumore  $\leq 4$  cm  
Stadio II A2: tumore  $> 4$  cm

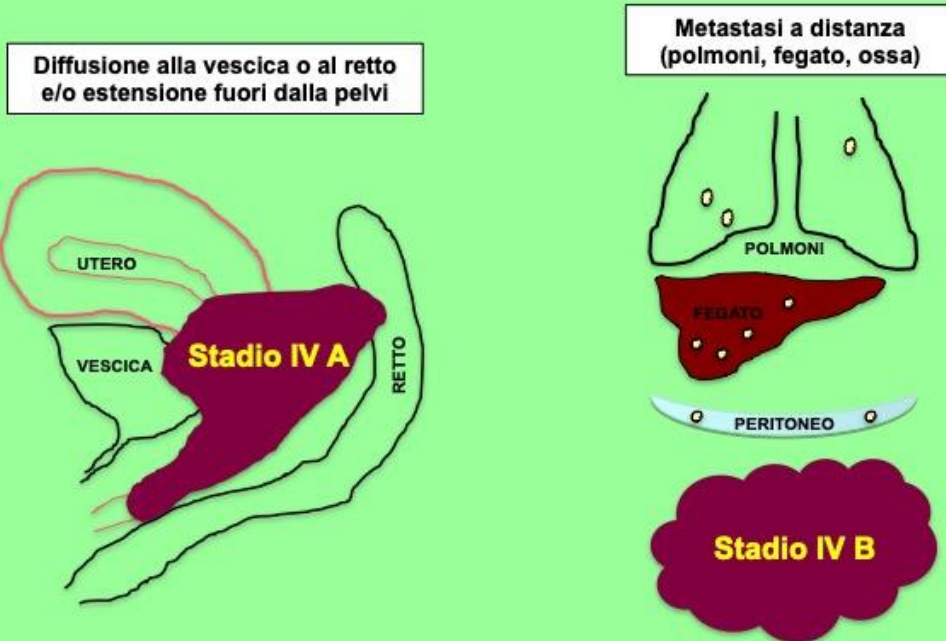


Coinvolgimento parametrico ma senza intaccare la parete pelvica

**III STADIO: Diffusione alla parete pelvica e/o al terzo inferiore della vagina e/o idronefrosi o con un rene non funzionante e/o linfonodi pelvici e/o linfonodi paraaortici**



**IV STADIO: Coinvolgimento della mucosa vescicale e/o rettale (istologicamente provato) e/o estensione al di fuori della pelvi (un edema boloso della vescica non è sufficiente a classificare il tumore come stadio IV)**



## **Principi di terapia**

La *chirurgia*, la *radioterapia* e la *chemioterapia* sono largamente utilizzate nella cura del cancro della cervice uterina. Il carcinoma squamoso e l'adenocarcinoma vengono trattati con le stesse modalità. La strategia terapeutica dipende essenzialmente dallo stadio di malattia. La chirurgia rappresenta il trattamento più utilizzato negli stadi iniziali dal I A al II A. La radiochemioterapia concomitante è il trattamento di scelta negli stadi localmente avanzati dal II B al IV A. La malattia disseminata (stadio IV B) viene trattata con chemioterapia. I protocolli possono variare in dipendenza di vari fattori.

### **Trattamento degli stadi iniziali (Stadi dal I A al II A)**

Nel carcinoma microinvasivo allo Stadio I A1 il rischio di metastasi linfonodali pelviche è < 1% mentre nel I A2 è di circa il 5%. Ne consegue che nello Stadio I A1 si può adottare una chirurgia mininvasiva (*LEEP*). Negli stadi dal I A2 al II A si esegue l'isterectomia radicale con asportazione del parametrio e dei linfonodi pelvici, per via laparotomica o laparoscopica; tuttavia la *radiochemioterapia concomitante definitiva* offre gli stessi risultati di cura della chirurgia radicale e viene frequentemente utilizzata in donne anziane, obese e ad alto rischio operatorio.

Nello Stadio I A2 e I B1, in giovani donne con desiderio di prole, può essere proposta una *linfadenectomia laparoscopica* seguita da *trachelectomia* semplice per via vaginale al fine di preservare la fertilità.

Nello Stadio I B2 e II A con volume del tumore > 4 cm, può essere indicata una *chemioterapia neoadiuvante o primaria* con lo scopo di ridurre il volume del tumore prima della chirurgia.

La radioterapia adiuvante postoperatoria associata a chemioterapia concomitante, con *cisplatino* o *taxolo* settimanale, viene eseguita in tutti quei casi che presentano sul pezzo operatorio fattori prognostici sfavorevoli.

### **Trattamento della malattia localmente avanzata (Stadi dal II B al IV A)**

Negli Stadi da II B a IV A la chemioradioterapia concomitante pelvica rappresenta lo standard di cura. All'occorrenza possono essere utilizzati campi di radioterapia estesi alla regione para-aortica.

### **Trattamento della malattia disseminata (Stadio IV B) o recidivante**

Il trattamento dello Stadio IV B è rappresentato dalla chemioterapia, a volte integrata dalla radioterapia. Il trattamento è comunque da considerarsi palliativo.

Il farmaco più utilizzato è il *cisplatino*. Farmaci alternativi sono il *taxolo* e l'*ifosfamide*.

L'impatto della chemioterapia sulla sopravvivenza non è significativo.

Il 90% delle recidive si manifesta entro i 3 anni dalla diagnosi iniziale e meno del 5% raggiunge i 5 anni di sopravvivenza. Le poche pazienti con recidiva potenzialmente curabile sono quelle con singola metastasi polmonare o con recidiva pelvica centrale.

### **Carcinoma della cervice uterina in gravidanza**

L'incidenza di un carcinoma invasivo della cervice uterina in gravidanza è stimato essere di circa 1 su 10.000 gravidanze. La diagnosi è più frequente nel corso del secondo e terzo trimestre. Una stadiazione può essere eseguita utilizzando una RMN. La maggior parte dei tumori invasivi si presenta alla diagnosi in stadio iniziale. Lo stato di gravidanza non peggiora la prognosi del tumore cervicale: la sopravvivenza, a parità di stadio, è infatti la medesima che al di fuori della gravidanza. Il trattamento del cancro cervicale è determinato dall'età gestazionale, dallo stadio di malattia e dal desiderio della paziente di proseguire la gravidanza.

In linea generale una diagnosi posta prima di 16-20 settimane autorizza a proporre il trattamento standard, previa interruzione della gravidanza, con l'eccezione dello Stadio I A1, in cui la chirurgia può essere posticipata. Nel caso in cui la donna desideri proseguire la gravidanza, nello Stadio I A2 – I B1 è stata eseguita una *linfadenectomia laparoscopica* associata a *trachelectomia* semplice. Per la diagnosi posta dopo 20 settimane di gravidanza, nello stadio I A2 – I B1, è preferibile rimandare ogni trattamento fino ad una età gestazionale di 34 settimane.



Negli stadi più avanzati non è noto se ritardare il trattamento possa influenzare la sopravvivenza. Se viene programmato un ritardo del trattamento può essere attuata una chemioterapia neoadiuvante con *cisplatino*, con lo scopo di evitare la progressione della malattia.

Il taglio cesareo è la modalità del parto prescelta in presenza di cancro invasivo clinicamente rilevabile.

## **CARCINOMA DELLA VAGINA**

Il carcinoma della vagina è una neoplasia rara, con una incidenza del 2% su tutti i tumori dell'apparato genitale femminile. Si manifesta in donne di età media più avanzata rispetto al carcinoma della cervice uterina.

La maggior parte delle lesioni neoplastiche vaginali che vengono diagnosticate non sono tumori primitivi ma *metastasi* a partenza da sedi genitali (cervice uterina, vulva, endometrio, ovaio, coriocarcinoma gestazionale) o da altri organi (colon, rene, mammella).

Il carcinoma della vagina è classificato come primitivo solo se la cervice uterina non è interessata dalla malattia.

Il *carcinoma a cellule squamose* (90% circa) e l'*adenocarcinoma* (10% circa) rappresentano la quasi totalità dei tumori maligni primitivi della vagina.

Varianti epiteliali molto rare sono il *carcinoma verrucoso* e il *carcinoma a piccole cellule*.

I rari tumori non epiteliali sono costituiti dal *melanoma*, dal *leiomiomasarcoma* e dai tumori vaginali dell'infanzia (*rabdomiosarcoma embrionale* e *tumore del seno endodermico*).

### ***Carcinoma a cellule squamose***

Il precursore è rappresentato dalla neoplasia intraepiteliale vaginale (VaIN). Nonostante la frequenza di infezioni da HPV ad alto rischio sia simile nei prelievi cervicali e vaginali, il carcinoma vaginale è raro. Una possibile spiegazione è che la zona di trasformazione cervicale sia più sensibile ad una persistente infezione virale rispetto all'epitelio vaginale (*vedi sez. 4*).

Fattori addizionali quali una precedente storia di precancerosi anogenitale, lo stato immunitario e il fumo di sigaretta possono favorire la progressione da VaIN a tumore invasivo.

Il carcinoma vaginale è di più frequente riscontro in peri e post-menopausa anche se un 10% dei casi può presentarsi in donne di età inferiore ai 40 anni. Mentre le VaIN diminuiscono dopo i 70 anni, le forme invasive al contrario aumentano con l'aumentare dell'età.

### ***Adenocarcinoma a cellule chiare***

È un tumore che colpisce ragazze giovani, con un picco di incidenza dai 17 ai 22 anni, e più raramente donne dai 30 ai 40 anni.

Tradizionalmente è stato associato all'esposizione dell'embrione al *dietilstilbestrolo* (DES) assunto dalla madre nei primi tre mesi di gravidanza. L'uso del DES nella minaccia d'aborto è stato abbandonato nei primi anni '50 per cui oggi i tumori DES-correlati sono praticamente scomparsi.

I tumori non DES-associati possono insorgere da aree di *adenosi vaginale atipica* o da foci di *endometriosi*.

L'adenosi vaginale è una condizione generalmente innocua in cui si ha la presenza di tessuto ghiandolare in vagina, a seguito di aree di persistenza dell'originale epitelio Mülleriano.

### **Sintomatologia e diagnosi**

I tumori vaginali hanno un aspetto variabile da esofitico ad endofitico, accompagnati da perdite ematiche e spesso da dolore. Possono però essere del tutto asintomatici e diagnosticati solo a seguito di una citologia cervico-vaginale con presenza di cellule tumorali maligne.

La diagnosi viene fatta mediante biopsia sotto guida colposcopica. A seconda della sede della lesione, nella parte superiore o inferiore della vagina, vi sono analogie rispettivamente con il carcinoma della cervice uterina o con il carcinoma della vulva.

Infatti le lesioni del *tratto vaginale superiore* drenano ai *linfonodi pelvici*, mentre quelle del *tratto vaginale inferiore* ai *linfonodi inguinali*.

Le vie di diffusione del tumore sono:

- estensione diretta alle strutture adiacenti
- disseminazione linfatica
- rara disseminazione ematogena.

### **Stadiazione e prognosi**

- La stadiazione è clinica, come nel tumore della cervice uterina
- La prognosi è in relazione principalmente all'interessamento linfonodale
- La sopravvivenza a 5 anni varia dall'80% al 5% circa dal I al IV stadio
- La recidiva si manifesta di solito entro tre anni dalla diagnosi.

### **Principi di terapia**

Lo standard di trattamento è costituito dalla *radiochemioterapia concomitante*.

### **Tumori non epiteliali**

#### **Melanoma maligno**

Deriva da nevi o melanosi vaginale. Insorge in donne di età generalmente maggiore di 50 anni. Sono più spesso siti distalmente sulla parete vaginale anteriore, pigmentati ed esofitici, ma possono essere amelanotici. La prognosi è correlata al volume del tumore e allo stadio di malattia.

#### **Leiomioma**

È l'istotipo di sarcoma vaginale più frequente. La sintomatologia dipende dal volume del tumore e dallo stadio di malattia. La prognosi è sfavorevole.

#### **Rabdomiosarcoma embrionale**

Il rabdomiosarcoma embrionale origina dallo stroma mesenchimale della vagina e presenta rabdomioblasti primitivi. La variante che presenta delle formazioni polipoidi a grappolo d'uva viene chiamata *sarcoma botrioide*.

Il tumore si presenta più spesso in bambine di età inferiore ai 5 anni. Si accompagna a perdite ematiche vaginali e talora può protrudere all'esterno della vagina. L'introduzione della polichemioterapia nella cura di questa neoplasia ha consentito di eseguire un approccio chirurgico individualizzato e più conservativo.

#### **Tumore del seno endodermico**

È un tumore germinale equivalente a quello dell'ovaio, che compare in bambine di età inferiore ai 4 anni e si accompagna a perdite ematiche vaginali. L'origine da cellule aberranti germinali non è chiara. Produce alfa-fetoproteina. Il trattamento consiste in chirurgia conservativa e polichemioterapia.

## **CARCINOMA DELLA VULVA**

Il carcinoma della vulva rappresenta il 5% circa dei tumori dell'apparato genitale femminile. Nelle ultime tre decadi si è assistito ad una maggiore frequenza della malattia in una popolazione di età più giovane di quella tradizionale. Una spiegazione di questo fenomeno è da ricercare nella crescente diffusione dell'infezione da HPV ad alto rischio. Il precursore del cancro della vulva è rappresentato da *due distinti tipi* di neoplasia vulvare intraepiteliale (VIN). (*vedi sez. 5*).

Un trattamento chirurgico personalizzato più conservativo ha consentito di ridurre negli anni l'impatto sulla morbilità e sulla sessualità delle pazienti, senza comprometterne la sopravvivenza.

Le donne affette da un carcinoma vulvare HPV correlato hanno un rischio aumentato di sviluppare un tumore della cervice uterina, della vagina e dell'ano in un quadro comune di origine virale.

Il carcinoma della vulva si sviluppa attraverso due percorsi oncogenetici indipendenti.

La prima via patogenetica, più frequente, si verifica nelle donne in età avanzata ed origina da una dermatosi cronica (distrofia vulvare) quale il *lichen scleroso*, attraverso un processo che dall'iperplasia porta alla atipia e poi alla neoplasia intraepiteliale vulvare differenziata (d-VIN) chiamata anche *VIN simplex* o *differenziata*.

La seconda via patogenetica, meno frequente, è invece correlata, in donne più giovani, ad una infezione da parte di ceppi oncogeni di HPV, che produce una VIN indifferenziata, chiamata *VIN classica* o *usuale* (v-HSIL). (vedi sez. 5).

Il *carcinoma a cellule squamose* rappresenta circa il 95% dei tumori della vulva e può essere distinto in due gruppi: *cheratinizzante non HPV correlato* e *condilomatoide-basaloide HPV correlato*. Il *carcinoma verrucoso* è una variante ben differenziata, a sviluppo esofitico, a crescita indolente con prognosi favorevole. Neoplasie epiteliali rare sono costituite dal *tumore extramammario di Paget*, dal *carcinoma a cellule basali* e dal *carcinoma della ghiandola del Bartholin*.

Le neoplasie non epiteliali sono rappresentate dal *melanoma maligno*.

### **Carcinoma a cellule squamose**

Il carcinoma a cellule squamose origina più frequentemente nella metà inferiore dei genitali esterni. Le sedi principali sono le grandi labbra seguite dalle piccole labbra, dal clitoride e dal perineo.

La neoplasia si presenta generalmente come un nodulo o una massa esofitica, spesso preceduta da una lunga storia di *prurito vulvare*. Possono essere presenti dolore, sanguinamento, disuria. È importante da un punto di vista clinico determinare il volume e la sede della lesione, se mediana o laterale, sulla vulva. Il tumore è normalmente ben visibile e la diagnosi istologica viene posta mediante adeguata biopsia in anestesia locale.

Accertamenti diagnostici preoperatori includono: l'esplorazione pelvica combinata vagino-rettale, la RMN, la TAC/PET, la cistoscopia e la rettoscopia se indicate.

La via di diffusione è costituita da:

- frequente disseminazione ai linfonodi inguino-femorali
- estensione diretta alle strutture adiacenti (vagina, uretra, ano)
- rara disseminazione ematogena con la presenza generalmente di localizzazioni polmonari.

### **Stadiazione e prognosi**

La stadiazione è chirurgica-patologica e vengono considerati il volume del tumore, la profondità di invasione, la dimensione e il numero delle metastasi linfonodali, l'estensione alle strutture adiacenti e la disseminazione a distanza.

La procedura della identificazione e dissezione del linfonodo sentinella (SLN) inguinale, mono- o bilaterale a seconda della sede della lesione, è una tecnica di stadiazione, in donne con tumori allo Stadio I-II di volume < 4 cm con profondità di invasione > 1mm e inguini clinicamente non sospetti. Il rationale del suo impiego è quello di evitare una morbidità chirurgica legata alla linfoadenectomia inguino-femorale, quali le complicanze della ferita o il linfedema degli arti inferiori.

Questa metodica, tradizionalmente utilizzata nel melanoma cutaneo e nel carcinoma mammario è in costante aumento. Si attua mediante una linfo-scintigrafia preoperatoria con un nanocolloide radiomarcato (99m Tecnezio) associato o meno all'iniezione intraoperatoria di un colorante vitale (blue dye), entrambi iniettati in sede perilesionale. Il SLN vulvare viene individuato con una sonda manuale gamma-emittente in corrispondenza della marcatura cutanea.

In caso di negatività istopatologica del SLN inguinale, che rappresenta il primo linfonodo di drenaggio del tumore, non si esegue la linfoadenectomia inguinale completa. La sua affidabilità richiede però una equipe multidisciplinare esperta, costituita da un ginecologo oncologo, da un medico nucleare e da un anatomopatologo. Essendo infatti la presenza di metastasi linfonodali in inguini clinicamente non sospetti circa del 30%, il rischio, clinicamente rilevante, di falsi negativi va



ridotto al minimo.

La linfadenectomia inguino-femorale viene eseguita solo quando è presente malattia nel/nei linfonodi sentinella inguinali.

Il fattore prognostico più importante nel carcinoma della vulva è lo stato dei linfonodi inguinofemorali.

Donne di età inferiore ai 50 anni alla diagnosi hanno una sopravvivenza significativamente migliore di quelle di età superiore ai 50 anni. Questo è probabilmente dovuto ad una maggiore frequenza di stadi iniziali e ad un minore linfotropismo in pazienti più giovani, ove è presente in massima parte il carcinoma di origine virale.

Problemi psicologici e culturali sono alla base del fatto che nel 40% circa dei casi il tumore nella donna anziana, per un ritardo diagnostico, si presenta in stadi avanzati.

La sopravvivenza a 5 anni è correlata allo stadio e varia dal 95% circa al I stadio al 30% circa al IV stadio.

### **Principi di terapia**

La chirurgia è il trattamento di scelta dei carcinomi della vulva allo stadio I. La chirurgia plastica ricostruttiva, dopo ampia chirurgia vulvare radicale, viene utilizzata per ottimizzare il tempo di guarigione della ferita, migliorare la qualità della vita e fornire una ottima cosmesi.

### **Chirurgia**

La vulvectomia radicale con linfadenectomia inguino-femorale "in blocco" è stata tradizionalmente considerata per anni la chirurgia standard, ma presenta una elevata morbilità a breve e lungo termine. Per questo motivo la chirurgia del carcinoma della vulva si è andata sempre più orientando verso un approccio individualizzato, con lo scopo di migliorare la qualità di vita della donna, senza compromettere il risultato finale. Attualmente una ampia chirurgia settoriale vulvare con margini di sicurezza di almeno 1 cm, associata a linfadenectomia inguino-femorale mono o bilaterale, attraverso una incisione inguinale separata, rappresenta la chirurgia standard dei pazienti allo Stadio I con invasione > 1 mm. Negli stadi avanzati il trattamento viene personalizzato.

### **Radioterapia o chemioterapia**

Una chemioradioterapia concomitante inguinale ± pelvica viene impiegata, nel carcinoma della vulva, a scopo adiuvante, dopo la chirurgia, in presenza di metastasi linfonodali.

La chemioradioterapia concomitante primaria può essere un'opzione terapeutica nei tumori della vulva in pazienti in stadio avanzato, anche se i dati della letteratura sono scarsi.

L'80% circa delle recidive di malattia compare entro due anni dal trattamento; possono essere sia locoregionali che a distanza. La recidiva sembra essere meno frequente nei tumori della vulva ad eziologia virale. Le recidive locoregionali possono essere trattate con successo, mentre quelle a distanza hanno fini palliativi.

### **Tumori epiteliali rari**

#### **Tumore extramammario di Paget**

La vulva è la sede più comune del tumore extramammario di Paget. La malattia di Paget della vulva è costituita da un *adenocarcinoma intraepiteliale* che compare in postmenopausa (*vedi sez. 5*).

L'origine non è chiara. Si presenta come una lesione ben demarcata, eritematosa, eczematoide con margini irregolari. Di solito la neoplasia microscopica intraepiteliale si estende al di là della lesione clinicamente evidenziabile. Ciò spiega le frequenti persistenze locali dopo escissione chirurgica conservativa.

#### **Carcinoma della ghiandola di Bartholin**

Il carcinoma della ghiandola del Bartholin origina sia dalla ghiandola che dal dotto, per cui si ha sia

un adenocarcinoma che un carcinoma. Talvolta è presente la variante *adenoidocistica*. La diagnosi è istologica e spesso più tardiva di un carcinoma insorto in altre sedi vulvari.

La sopravvivenza per l'adenocarcinoma è migliore di quella del carcinoma squamoso.

### **Carcinoma a cellule basali**

Sono tumori invasivi a lenta crescita tipici della postmenopausa. La prognosi è favorevole perché metastatizzano raramente.

### **Melanoma maligno**

Il melanoma vulvare è al secondo posto come incidenza di neoplasie maligne della vulva.

Tutte le lesioni pigmentate della vulva dovrebbero essere asportate per la diagnosi istologica, a meno che non siano presenti da anni.

Può presentarsi in donne di tutte le età ma è più frequente in postmenopausa. Il tumore insorge da lesioni melanocitiche della vulva. Si presenta generalmente come una lesione pigmentata che origina più spesso a livello delle piccole labbra e del clitoride. La sintomatologia è rappresentata da un rapido ingrossamento di un nevo, con cambiamento di colore. La stadiazione della FIGO per i tumori della vulva non è utilizzata nel melanoma.

Viene usata infatti la *classificazione di Clark* analogamente ai melanomi della cute. La prognosi dipende dal volume della lesione e dalla profondità di invasione. Il trattamento di scelta è la chirurgia con una tendenza ad una maggiore conservatività rispetto al passato.

La sopravvivenza è in relazione alla presenza o meno di metastasi.

### **CARCINOMA ANALE**

Il cancro anale è raro nella popolazione generale (1-2 casi per 100.000 anni-persona), ma la sua incidenza è sostanzialmente più elevata in popolazioni specifiche, inclusi i maschi che fanno sesso con maschi (MSM) con infezione da HIV (80-131 casi per 100.000 anni-persona), maschi HIV infetti (40-60 casi per 100.000 anni-persona), donne HIV infette (20-30 casi per 100.000 anni-persona), MSM sieronegativi per HIV (14 casi per 100.0000 anni-persona). L'incidenza è variabile nelle donne con pregressa infezione genitale da HPV e cancri HPV relati (6-63 casi per 100.000 anni-persona).

L'infezione da HPV persistente è un fattore di rischio (*vedi sez. 1 e 6*).

I dati sono insufficienti per raccomandare lo screening del cancro anale di routine con la citologia anale nei soggetti con infezione da HIV, nei MSM senza infezione da HIV, come anche nella popolazione generale. Tuttavia nulla vieta di impiegare il Pap test in casi particolari, al di fuori dai programmi di screening.

L'esplorazione digitale anorettale (*digital anorectal examination* o DARE) annuale può risultare utile per rilevare masse alla palpazione nei soggetti HIV infetti e nei MSM senza infezione da HIV che abbiano una storia di rapporti sessuali anali recettivi.

#### **Popolazioni ad alto rischio ed Esplorazione Digitale Anorettale**

I medici devono discutere il rischio di cancro anale con i pazienti che appartengono a popolazioni specifiche, per guidarne la gestione.

L'esplorazione digitale anorettale (DARE) deve essere effettuata nei soggetti HIV positivi e nei MSM HIV negativi con una storia di rapporti anali recettivi, per rilevare cancri anali precoci. La manovra è ben accettata dai pazienti e ha un basso rischio di eventi avversi. Mentre le lesioni di alto grado (HSIL) anali vengono osservate fra i giovani adulti, l'incidenza del cancro anale inizia a crescere dopo i 30 anni di età e continua ad aumentare in funzione dell'età.

#### **Popolazioni ad alto rischio e citologia anale**

Benché i dati siano insufficienti, la citologia anale può essere consigliata nelle popolazioni ad alto rischio, seguita dalla anosopia ad alta risoluzione (*high resolution anoscopy* o HRA) nei soggetti con

risultati citologici anormali (ASC-US, LSIL, o HSIL). La sensibilità e la specificità della citologia anale nel rilevare lesioni di alto grado sono limitate (sensibilità 55%-89% e specificità 40%-67%).

L'anoscopia HRA può essere impiegata per la diagnosi delle HSIL, per monitorare la risposta alla terapia o per sorvegliarne la progressione. L'anoscopia è la metodica primaria utilizzata per la diagnosi dei carcinomi squamosi superficialmente invasivi, dove l'esplorazione digitale non rileva lesioni palpabili. Tuttavia i dati sono insufficienti per concludere che l'anoscopia porti a una riduzione dell'incidenza del cancro anale o migliori la morbilità e la mortalità per cancro anale.

### **HPV Test**

I test per gli HPV ad alto rischio non sono clinicamente utili per lo screening del cancro anale, a causa dell'elevata prevalenza dell'infezione da HPV a livello anale nelle popolazioni ad alto rischio, in particolare i MSM. Non esistono algoritmi standardizzati basati sui test HPV per lo screening del cancro anale, proprio per l'alta prevalenza delle infezioni da HPV ad alto rischio nei gruppi a rischio.

### **Trattamento delle lesioni squamose intraepiteliali di alto grado anali**

Metodi ablativi ambulatoriali per le HSIL anali (laser, elettrochirurgia, coagulazione con raggi infrarossi) si alternano a trattamenti topici applicati dal paziente (imiquimod). I tassi di ricorrenza con entrambe le metodiche sono comunque elevati (dal 50% ad un anno al 77% dopo 3 anni). Trattamenti chirurgici escissionali (con *anoplastica*) offrono risultati migliori, ma sono gravati da maggiori complicanze (dolore, incontinenza fecale, stenosi anale, infezione, ricorrenza della malattia). Ci sono evidenze che alcune lesioni di alto grado possano regredire spontaneamente anche senza trattamento.

Esistono diverse forme di tumore:

- Carcinomi a cellule squamose (rappresentano circa l'80% dei tumori anali)
- Adenocarcinomi, che si sviluppano nella parte superiore dell'ano, originano dalle ghiandole del canale anale e sono trattati come il cancro del retto
- Tumori neuroendocrini
- Carcinomi a cellule basali, che sono più rari, si sviluppano dalle cellule epiteliali che circondano l'ano e sono considerati tumori cutanei
- Melanomi, molto rari.

### **Sintomi**

- Sanguinamento durante la defecazione o subito dopo
- Prurito e/o dolore
- Alvo alterno

### **Terapia**

- Chirurgia
- Chemio-radioterapia

La radioterapia può essere sia *esterna* (con un raggio che va a colpire con estrema precisione la regione interessata dal tumore e spesso anche i linfonodi circostanti) sia *interna* (detta brachiterapia, con piccoli "semi" radioattivi posizionati direttamente a livello del tumore).

I diversi farmaci chemioterapici possono essere somministrati inoltre come *terapia adiuvante* anche dopo l'intervento chirurgico. Quando il tumore è in fase più avanzata, la chemioterapia combinata ha un effetto palliativo e aiuta a tenere sotto controllo sia la crescita del tumore sia i sintomi.

Per le forme di tumore dell'ano metastatico o in evoluzione durante la chemioterapia si può optare per la *immunoterapia* (nivolumab, pembrolizumab) da sola o in combinazione con farmaci chemioterapici. Più precisamente, gli inibitori di PD-1 e PD-L1 rimuovono i "freni" molecolari che impediscono alle cellule del sistema immunitario di riconoscere e attaccare quelle tumorali.



## **CARCINOMA DEL PENE**

Il *carcinoma squamocellulare del pene* colpisce all'incirca 1 maschio su 100.000 nei Paesi occidentali. L'età media di insorgenza della malattia è 60 anni nei Paesi sviluppati, 50 nei Paesi meno sviluppati. Il principale fattore di rischio è rappresentato dall'*infezione da HPV* che si contrae generalmente per contatto sessuale fra genitali, cavo orale e canale anale. Circa il 40% dei carcinomi penieni sono HPV correlati. Una vita sessuale con molti partner, l'età precoce del primo rapporto sessuale e una storia di condilomi sono associati a un rischio 3-5 volte maggiore di tumore del pene (*vedi sez. 1 e 7*). La comparsa di cancro cervicale in una donna non si associa a un aumento dell'incidenza del tumore del pene nel partner sessuale.

Altri fattori di rischio noti per il tumore del pene sono la fimosi, congenita o acquisita, l'età avanzata, condizioni infiammatorie croniche (per esempio il lichen sclerosus), il trattamento con raggi ultravioletti (legato a volte alla cura di psoriasi o altre patologie) e il fumo.

### **Prevenzione**

- Buona igiene genitale (impedire l'accumulo di smegma, prevenire l'infiammazione cronica)
- Evitare il fumo
- Attenzione ai comportamenti sessuali a rischio
- Trattamento di fimosi e parafimosi
- Vaccinazione anti-HPV

La scelta di sottoporsi a circoncisione al solo scopo di prevenire il tumore del pene non è suffragata da evidenze scientifiche.

### **Tipi di tumore**

- Carcinoma squamocellulare, ulteriormente classificato in:
  - basaloide (4%)
  - condilomatoso (6%)
  - misto condilomatoso-basaloide (17%)
  - verrucoso (8%)
  - papillare (7%)
  - altri carcinomi squamocellulari misti (7%)
  - carcinoma sarcomatoide (1%)
  - non altrimenti specificato (49%)
- Carcinoma basocellulare
- Melanoma
- Sarcoma

### **Sintomi**

- variazione nell'aspetto cutaneo o mucoso
- disuria
- piccoli noduli o ulcerazioni
- placche biancastre o rossastre

### **Terapia**

- Chirurgia
- Chemioterapia post-operatoria
- Radioterapia

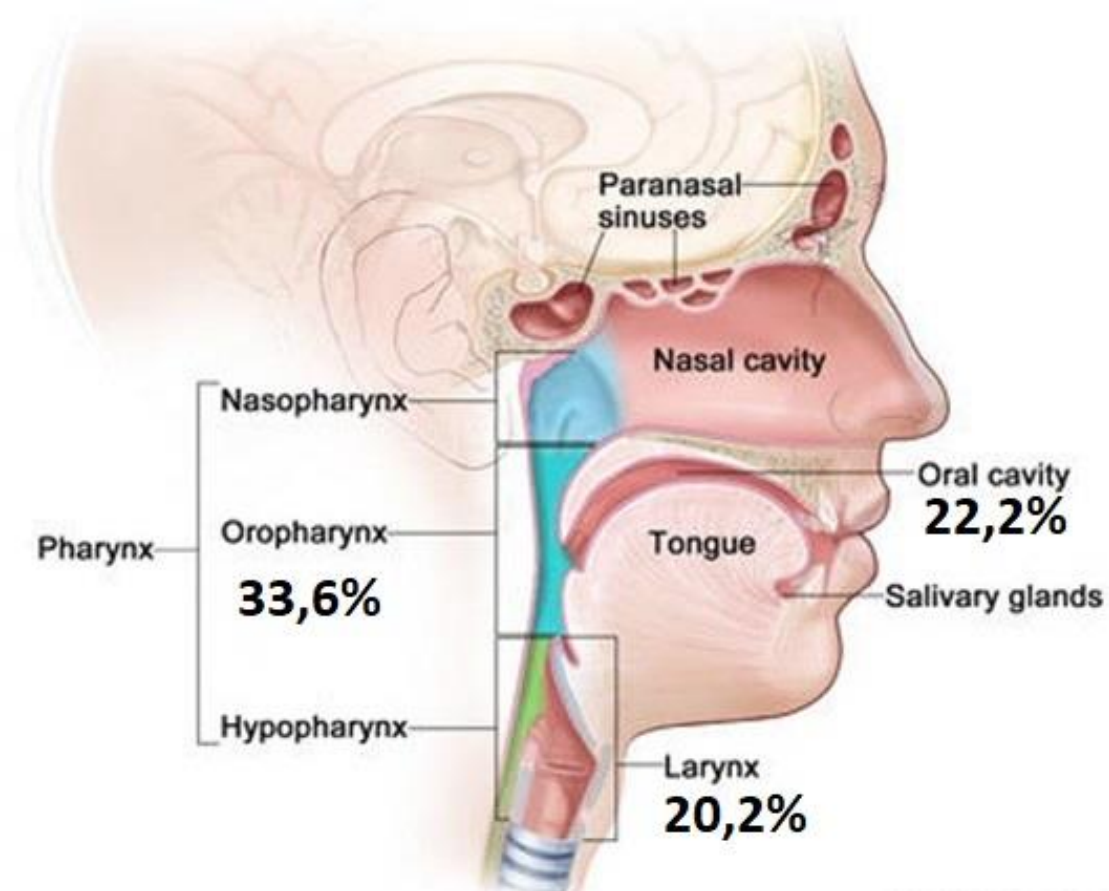
Nella maggior parte dei casi questi tumori sono diagnosticati in fase iniziale e pertanto si può adottare una chirurgia conservativa. La sopravvivenza globale a 5 anni per tutti gli stadi è del 50%.

## **TUMORI TESTA-COLLO**

Rappresentano meno del 5% di tutti i cancro e possono essere distinti in:

- carcinoma squamocellulare **orale** (labbra, lingua, pavimento della bocca, cavo orale)
- carcinoma squamocellulare **orofaringeo** (base della lingua, palato molle, tonsille, parte posteriore della gola)
- carcinoma squamocellulare **laringeo** (sopraglottide, glottide, sottoglottide)
- carcinoma squamocellulare **nasale** (cavità nasali, seni paranasali)

### **Head and Neck Cancer Regions**



L'abuso di alcool è responsabile del 5% di questi cancro, il tabacco del 34% e la combinazione di alcool e tabacco del 36%. Pertanto il 75% dei tumori testa-collo è causato dall'alcool e dal tabacco.

L'infezione da HPV è responsabile di circa il 25% dei tumori testa-collo (principalmente HPV 16).

Ciononostante circa tre quarti di tutti i tumori orofaringei sono causati da infezione cronica da HPV; ma i tumori HPV correlati hanno prognosi migliore rispetto a quelli non HPV correlati.

#### **Trasmissione**

- **Sessuale** (sesso orale, bacio profondo a bocca aperta)
- **Autoinoculazione** (da genitale ad orale, tramite le unghie delle dita, in assenza di sesso orale)
- **Verticale** (da madre a neonato)
- **Orizzontale** (tipi di HPV nel latte materno identici ai tipi di HPV nel cavo orale del partner)

L'incidenza aumenta con l'età e raggiunge il picco nelle persone oltre i 70 anni (*vedi anche sez. 1 e 2*). Per quanto riguarda il cavo orale, le sottosedi più colpite sono, nell'ordine, il labbro inferiore, la lingua (soprattutto il margine) e il pavimento orale anteriore. Il tumore del labbro è più comune negli uomini

e si sviluppa soprattutto in persone dalla pelle chiara che trascorrono molto tempo al sole (per esempio i muratori, gli agricoltori o i pescatori) o nei fumatori di pipa.

I tumori del cavo orale possono essere provocati anche da traumi ripetuti della superficie interna della bocca, come per esempio quelli derivanti dall'errato posizionamento di protesi dentarie. Altre cause favorevoli possono essere la scarsa igiene orale e la masticazione di tabacco. Per quanto riguarda il tumore del labbro, possibili fattori favorevoli sono l'esposizione al sole e l'uso della pipa. Le persone affette da *anemia di Fanconi* presentano un rischio molto elevato di andare incontro a un tumore della testa e collo con maggiore prevalenza per le forme del cavo orale.

L'esposizione a polveri del legno, è un fattore di rischio per il cancro rinofaringeo. L'esposizione all'asbesto e alle fibre sintetiche, come anche per i lavoratori dell'industria del metallo, del tessile, della ceramica, e alimentari sono stati associati ai carcinomi della laringe. L'esposizione industriale alle polveri del legno, del nichel o la formaldeide sono fattori di rischio per i carcinomi dei seni paranasali e delle cavità nasali.

L'infezione con *virus di Epstein-Barr (EBV)* è un fattore di rischio per lo sviluppo di carcinomi rinofaringei e delle ghiandole salivari.

I popoli di origine asiatica, in particolare i cinesi, sono più a rischio di carcinomi rinofaringei.

Infine i *fumi chirurgici* provenienti da interventi escissionali o ablativi, possono esporre gli operatori sanitari all'HPV, aumentando così il rischio di sviluppare una patologia HPV correlata a livello del tratto nasale ed orofaringeo.

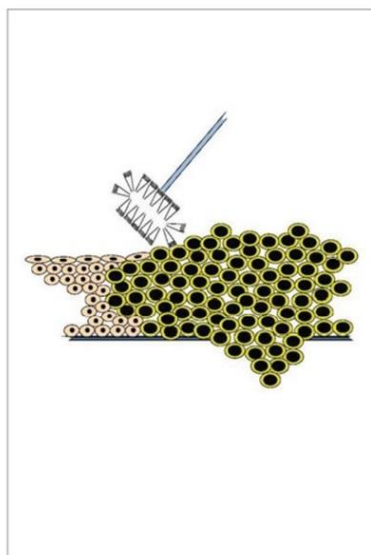
### Sintomi

- Dolore
- Gonfiore persistente, anche se non dolente
- Piccole ulcere, placche bianche o rosse o bianco-rossastre (specie se sanguinanti), escrescenze
- Difetti nella masticazione o difficoltà alla deglutizione
- Sinusiti croniche che non rispondono alle terapie antibiotiche, epistassi, frequenti episodi di cefalea, possono essere la spia di tumori delle cavità nasali e dei seni paranasali
- Rigonfiamenti sottomandibolari, intorpidimento o paralisi dei muscoli facciali, possono essere la spia di tumori delle ghiandole salivari.

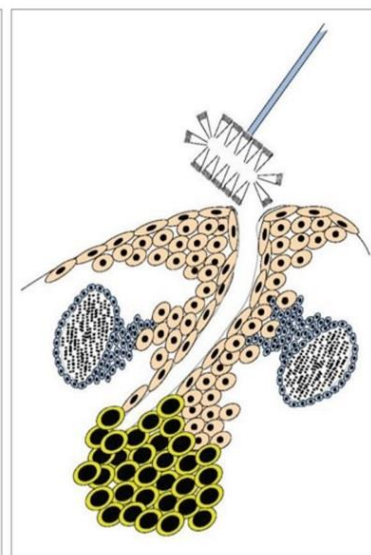
Benché non ci siano test di screening di routine standardizzati, una *visita odontoiatrica annuale* è raccomandata.

La citologia è poco utile (ad esempio nelle tonsille eventuali cellule neoplastiche non potrebbero essere campionate come avviene per la cervice uterina):

**Cervice uterina**



**Tonsilla**





## Terapia

- Chirurgia (seguita quando necessario da ricostruzioni con autotrapianti di pelle, muscolo e/o osso).
- Radioterapia e chemioterapia sono in genere usate come terapie adiuvanti postoperatorie dei tumori localmente avanzati e, con minor frequenza, in alternativa alla chirurgia
- Immunoterapia.

I **carcinomi orofaringei** sono stati associati all'HPV fino al 70% dei casi e oggi negli USA rappresentano i più frequenti cancri HPV correlati, avendo superato il cancro cervicale.

Si stima che entro il 2030 la maggioranza dei tumori testa-collo saranno quelli HPV correlati.

I partner maschili delle donne con cervicocarcinoma hanno un rischio sostanzialmente aumentato di sviluppare cancri HPV correlati della lingua o delle tonsille. Nella cavità orale e nell'orofaringe, non sono però state identificate lesioni che possano considerarsi precursori specifici del carcinoma. Di fatto, contrariamente alle lesioni cervicali, i carcinomi orofaringei vengono in genere diagnosticati a stadi avanzati con impegno linfonodale.

Il periodo di latenza molto lungo fra trasmissione orogenitale dell'HPV e sviluppo del cancro impedisce di precisare "chi" e "quando" abbia trasmesso il virus.

Negli uomini il tempo mediano per la *clearance* del virus è di circa 6 mesi, mentre la persistenza di ceppi di HPV ad alto rischio è di circa il 20%. Globalmente il 10-30% di queste infezioni persiste al follow-up dopo due anni.

Il beneficio di rivelare un **test HPV positivo** al partner sessuale attuale o futuro non è chiaro.

Possono essere comunicati i seguenti messaggi ai partner sessuali:

- l'infezione anogenitale da HPV è molto comune; solitamente riguarda l'area anogenitale, ma può interessare anche altre aree, comprese la bocca e la gola
- la maggioranza delle persone sessualmente attive acquisisce prima o poi un ceppo di HPV nel corso della propria vita, anche se la maggioranza non lo saprà mai
- i soggetti che acquisiscono l'HPV generalmente si liberano dall'infezione spontaneamente, nel senso che l'HPV diviene non rilevabile e non causa problemi di salute
- se l'infezione da HPV persiste, potrebbero svilupparsi condilomi genitali, lesioni pretumorali e tumorali a carico della cervice uterina, dell'ano, del pene, della vulva, della vagina e di testa-collo
- deve essere incoraggiata la discussione sull'uso del tabacco e raccomandarne la cessazione, perché il fumo può contribuire significativamente alla progressione delle lesioni precancerose e cancerose
- i tipi di HPV che causano i condilomi genitali sono differenti da quelli che causano il cancro
- i partner sessuali non devono essere testati per l'HPV
- i partner sessuali tendono a condividere l'HPV (i partner dei soggetti con infezione da HPV sono verosimilmente "portatori" di un'infezione da HPV)
- le partner sessuali di uomini che dichiarano di avere avuto in precedenza una partner affetta da HPV devono essere sottoposte a screening cervicale con la stessa frequenza delle donne a medio rischio (non ci sono dati che suggeriscano che uno screening più frequente sia di beneficio)
- se usati correttamente e costantemente, i preservativi potrebbero diminuire il rischio di un'infezione da HPV e ridurre il tempo necessario alla *clearance* dell'infezione da HPV (ma poiché i virus possono infettare anche aree non ricoperte dal preservativo, la protezione completa non è comunque garantita)
- sono disponibili trattamenti per le condizioni causate dagli HPV, ma non per i virus stessi.

Poiché il sesso oro-genitale è il fattore di rischio più associato ai cancri orofaringei HPV correlati, la sola misura preventiva primaria alternativa che potrebbe influenzare l'incidenza delle infezioni orali da HPV è l'adozione di "barriere" atte a limitare lo scambio di liquidi corporei o il contatto fra le

muose. Sono stati proposti foglietti protettivi in lattice o in poliuretano, da applicare fra la bocca e la vagina o l'ano durante il sesso orale (in vendita anche *online*, oppure confezionabili da un normale preservativo). L'impiego di queste barriere per coprire le aree anogenitali è suggerito dai CDC:

### How To Use a Dental Dam



Carefully open dental dam and remove from package.



Place dental dam flat to cover vaginal opening or anus.



Throw away used dental dam in trash.

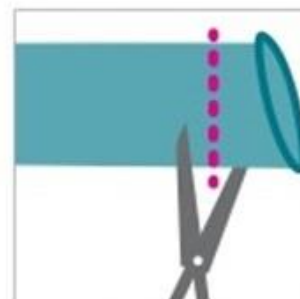
### How To Make a Dental Dam From a Condom\*



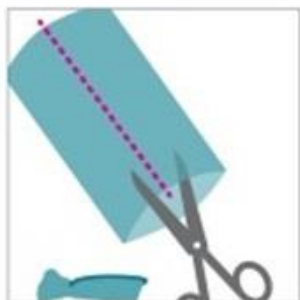
Carefully open package, remove condom, and unroll.



Cut off tip of condom.



Cut off bottom of condom.



Cut down one side of condom.



Lay flat to cover vaginal opening or anus.

A female condom can also be used in a similar way.

For more information please visit [www.cdc.gov/condomeffectiveness](http://www.cdc.gov/condomeffectiveness)



Le pellicole alimentari in polietilene sono molto meno resistenti dei *dental dams* in latex, ma occorre ricordare che il sesso oroperineale recettivo causa in genere un microtraumatismo minore rispetto al sesso penetrativo vaginale e anale.

La strategia più efficace per quanto riguarda la prevenzione dei tumori testa-collo HPV correlati è rappresentata dalla **vaccinazione anti-HPV in entrambi i sessi**, a partire dai 9 anni di età e comunque consigliabile sempre in entrambi i sessi senza un limite massimo di età (*vedi sez. 8*).

**N.B.** I cancri del cervello, dell'occhio, dell'esofago, della tiroide, e della cute della testa e del collo non sono classificati come tumori testa-collo.