

**Fig. 2-9.** Oncogenesi. Il virus integra nel DNA cellulare solo gli oncosoppressori E6-E7, con proliferazione incontrollata delle cellule basali.

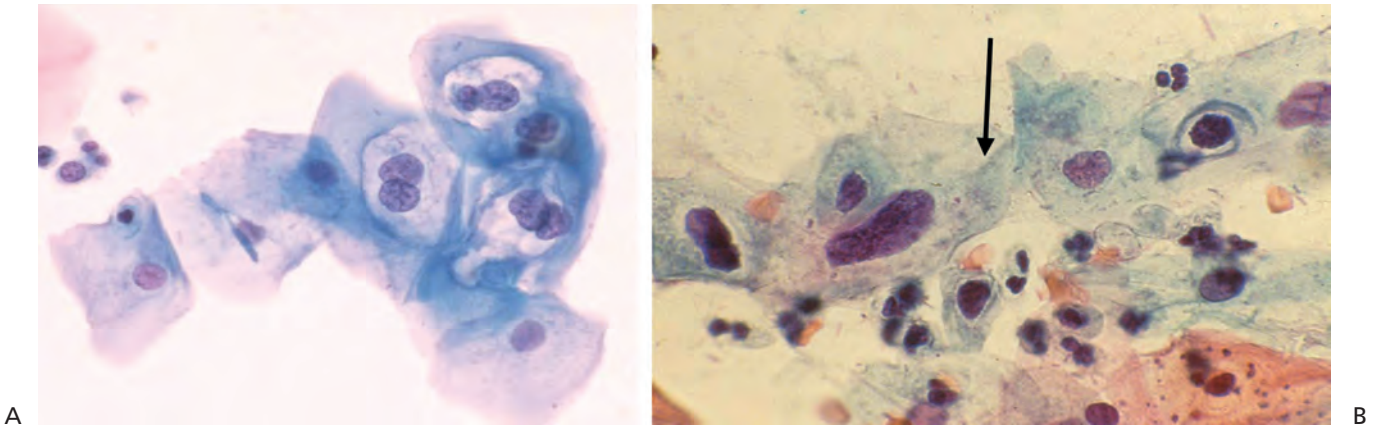
### STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HPV

L'infezione da HR-HPV può persistere, in un piccolo numero di casi, per una combinazione di meccanismi virali che inibiscono la sorveglianza immunitaria o per alcune carenze nella risposta immunitaria dell'ospite. La costante inattivazione da parte del virus degli onco-soppressori, pRb e p53, porta all'accumulo di danni al genoma dalla cellula ospite favorendo la trasformazione maligna. Pertanto, dopo un periodo di latenza, l'infezione persistente da HR-HPV può favorire lo sviluppo di una lesione di basso grado (LSIL) o di alto grado (HSIL), istologicamente classificabile in neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di differente grado (CIN 1-2-3), che può regredire o progredire verso un carcinoma invasivo del collo dell'utero. Fattori genetici, sia virali che dell'ospite, possono determinare l'eliminazione o la persistenza dell'infezione. In aggiunta, il fumo, le abitudini sessuali e l'uso prolungato di contraccettivi orali sono associati ad un aumentato rischio di persistenza e progressione neoplastica. Lo stato di immunodepressione (ad es., soggetti HIV positivi) facilita fortemente la persistenza virale e la carcinogenesi indotta dal virus. Individui con particolari polimorfismi negli alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) (come ad esempio *HLA-DQB1\*0602* and *HLA-DRB1\*1501*) sono più suscettibili ad una infezione persistente e sviluppo di cancro della

cervice. Conformemente allo scopo del presente capitolo, si descriveranno con parole semplici e in maniera dinamica e multidisciplinare la storia naturale della malattia, i vari aspetti delle lesioni cervicali, i fattori di rischio e condizionanti la progressione dell'infezione verso il carcinoma cervicale.

I modelli proposti sono presentati in forma semplificata per agevolarne la comprensione al lettore non esperto di meccanismi genetici e di biologia molecolare. La visione della cancerogenesi della cervice uterina è mutata in modo radicale negli ultimi 20 anni. La comprensione degli effetti dell'infezione da HPV sui tessuti ha rivoluzionato i tradizionali e datati concetti fondati sulla correlazione tra istologia e comportamento clinico. Di conseguenza, i vecchi termini di displasia/carcinoma *in situ*, secondo un sistema basato su quattro gradi, o di neoplasia cervicale intraepiteliale, basato su tre gradi, si sono dovuti adeguare alle nuove evidenze biologiche che segnalano l'intero spettro della neoplasia cervicale riconducibile all'HPV fondamentalmente con solo due condizioni che intercorrono tra normale, o reattiva, e cancro.

La prima condizione, di gran lunga la più comune, è rappresentata dalle lesioni squamose di basso grado (dette anche CIN 1), manifestazione morfologica dell'infezione da HPV cosiddetta produttiva. L'infezione e le lesioni da essa prodotte sono quasi sempre transienti e si risolvono media-



**Fig. 2-10.** LSIL. *A*, Cellule superficiali con coilocitosi e binucleazioni. *B*, Atipia tetraploide (freccia).

mente in un paio d'anni. Tutti i tipi di HPV necessitano, per riprodursi, di questa fase. La seconda, detta trasformante, molto meno comune ed espressione di un'azione oncogena del virus, produce un'espansione clonale di cellule rapidamente proliferanti che si manifestano morfologicamente come lesioni squamose di alto grado (dette anche CIN 3).

### MODIFICAZIONI MORFOLOGICHE NELL'INFEZIONE PRODUTTIVA

La fase proliferativa è caratterizzata, da un lato, da cambiamenti morfologici della cellula legati ad aumentata ed accelerata replicazione cellulare, come binucleazione e poliploidia; dall'altro, dall'azione destrutturante della proteina E4 sul citoscheletro, come la coilocitosi (Fig. 2-10).

Le alterazioni tissutali si manifesteranno, oltre che con le alterazioni citologiche legate all'effetto citopatico, anche con una maturazione anomala, dovuta all'azione rivitalizzante del virus sulle cellule degli strati epiteliali intermedi, e con iper-paracheratosi in superficie (Fig. 2-11).

Gli aspetti morfologici descritti sono espressione di una medesima lesione che, se riferita alle singole cellule, viene chiamata LSIL; se riferita all'intero tessuto, CIN 1.

Non è stato ancora identificato il segnale che permette di passare da una fase latente ad una fase produttiva.

L'intervallo di tempo tra l'inizio dell'infezione produttiva e il rilascio delle particelle virali è variabile ma non inferiore a 4-8 settimane (per l'HPV16 è di 3-4 mesi).

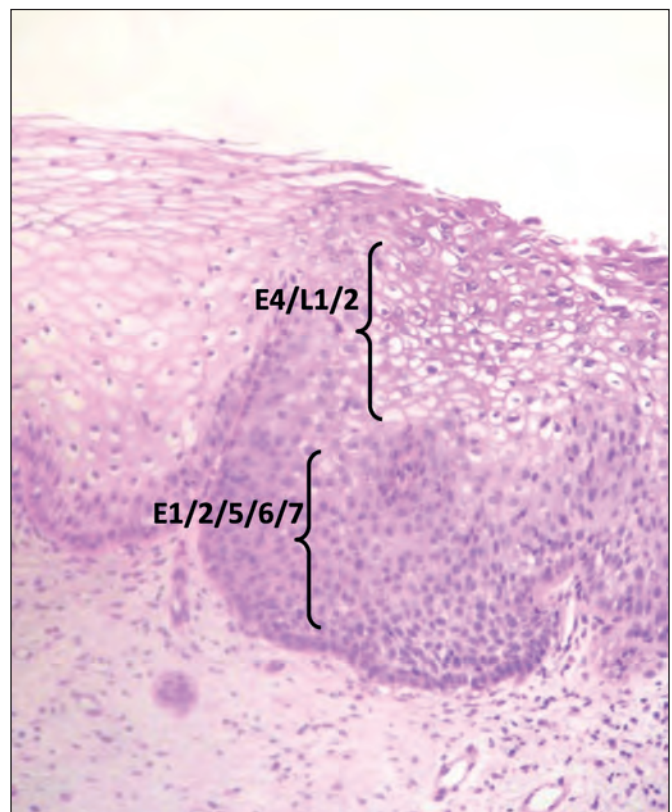
In molte donne, l'immunità contro l'HPV si sviluppa dopo un periodo di mesi o anni (mediamente 2), dopodiché l'infezione produttiva cessa e i test dell'HPV si negativizzano.

L'eliminazione dell'infezione avviene in un tempo così lungo perché il virus rende difficile il proprio riconoscimento da parte dei meccanismi di difesa immunitaria. Le proteine virali, infatti, rimangono segregate nelle cellule in via di differenziazione fino alla loro esfoliazione. Inoltre, i meccanismi di difesa dell'ospite, che avvengono prevalentemente per immunità cellulo-mediata, oltre ad essere lenti nel riconoscere la presenza virale, sono deboli e poco duraturi così che un'infezione progressiva

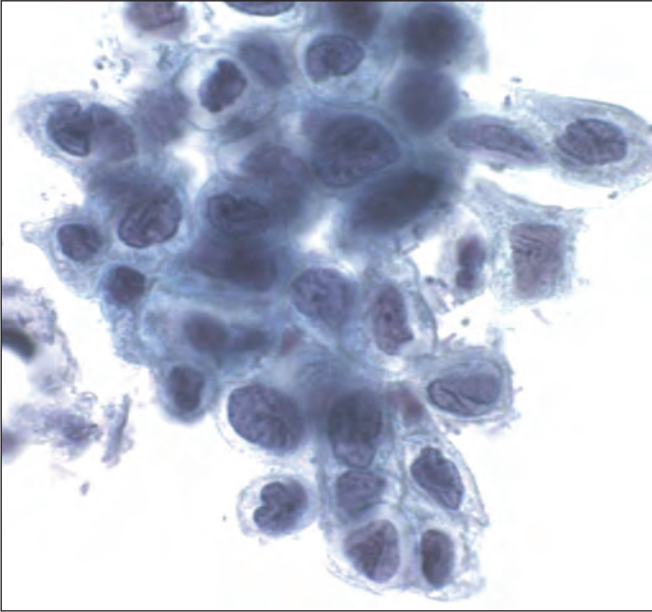
potrebbe non garantire l'immunità nei confronti di una successiva infezione.

### MODIFICAZIONI MORFOLOGICHE NELLA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA

L'integrazione del virus nel DNA cellulare è, tra gli eventi che portano alla trasformazione maligna, senz'altro il più importante. Come è già stato ricordato, nella maggior par-



**Fig. 2-11.** CIN 1. A sinistra, epitelio normale. A destra, epitelio con CIN 1: affollamento cellulare limitato agli strati intermedi, espressione del rientro cellulare nel ciclo produttivo, coilocitosi e paracheratosi in superficie.



**Fig. 2-12.** CIN 3. Atipie aneuploidi, consistenti in alterazioni nucleari discromiche e dismetriche ed alterato rapporto N/C, espressione dell'avvenuta integrazione.

te delle lesioni di basso grado l'HPV si presenta in forma episomale, in cui l'ORF E2 è fisicamente intatta e inibisce la trascrizione di E6 e E7 regolando la loro espressione e, quindi, la proliferazione cellulare.

Con l'integrazione del DNA virale nel genoma della cellula ospite, solo i geni E6 and E7 sono preservati e rimangono sotto il controllo del promotore naturale presente nella LCR. Così, "la perdita" del gene E2 risulta in aumentato livello di espressione dei geni E6 ed E7, facilitando la progressione della lesione. Inoltre, l'inattivazione degli oncosoppressori pRb e p53 da parte delle oncoproteine virali diminuisce la fedeltà di replicazione del genoma della cellula ospite, portando all'accumulo di mutazioni e/o ad alterazioni genetiche che ulteriormente contribuiscono alla trasformazione maligna della cellula infettata.

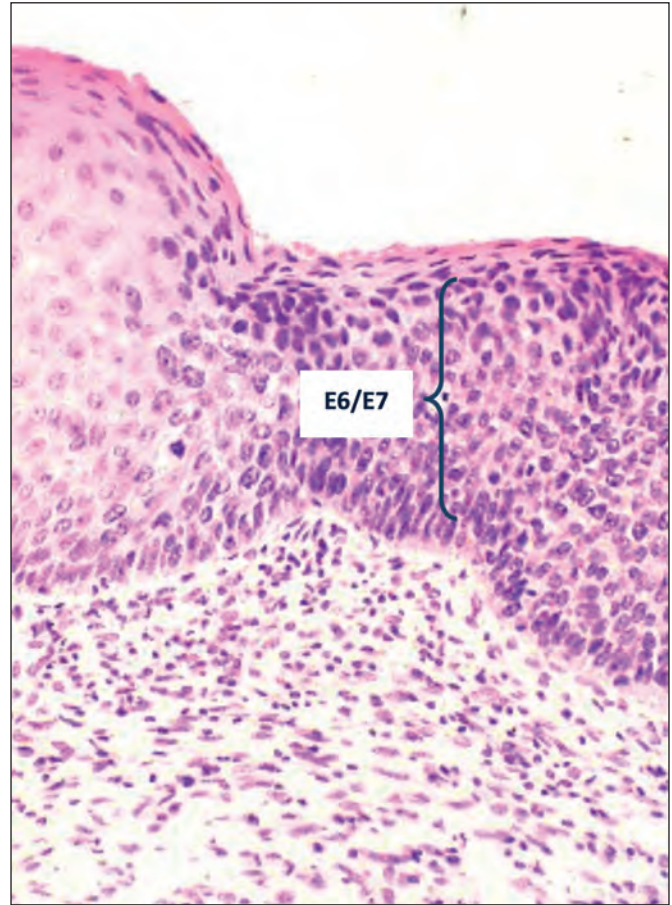
Le alterazioni citologiche sono legate alla mancata differenziazione e maturazione cellulare (monomorfismo ed alterato rapporto N/C) e alle atipie di tipo aneuploide, consistenti in irregolarità del contorno nucleare e della distribuzione della cromatina (discromia e dismetria) (Fig. 2-12).

Istologicamente, l'epitelio, oltre a presentare le atipie citologiche proprie dell'instabilità genomica, si mostrerà non maturante, monomorfo, di tipo basaloide, con elevato rapporto nucleo- citoplasmatico, con mitosi atipiche in tutti gli strati (Fig. 2-13).

I quadri descritti corrispondono rispettivamente in citologia a HSIL e in istologia a CIN 3.

Nel caso in cui l'infezione trasformante sia accompagnata da infezioni produttive o persistenti, si avrà l'espressione morfologica di entrambe le componenti che, in istologia, potremo identificare con CIN 2.

Lo sviluppo di cancro della cervice normalmente richiede un tempo di latenza di 15-25 anni dopo lo stabilirsi



**Fig. 2-13.** CIN 3. A sinistra, epitelio normale. A destra, epitelio con CIN 3. Le cellule trasformate occupano tutto l'epitelio senza segni di maturazione.

di un'infezione persistente. Durante questo lungo periodo, fattori/eventi aggiuntivi che favoriscono l'induzione dell'instabilità genomica con sviluppo dell'aneuploidia facilitano lo sviluppo di lesioni maligne.

### CLASSIFICAZIONI MORFOLOGICHE SU DUE GRADI DI LESIONE

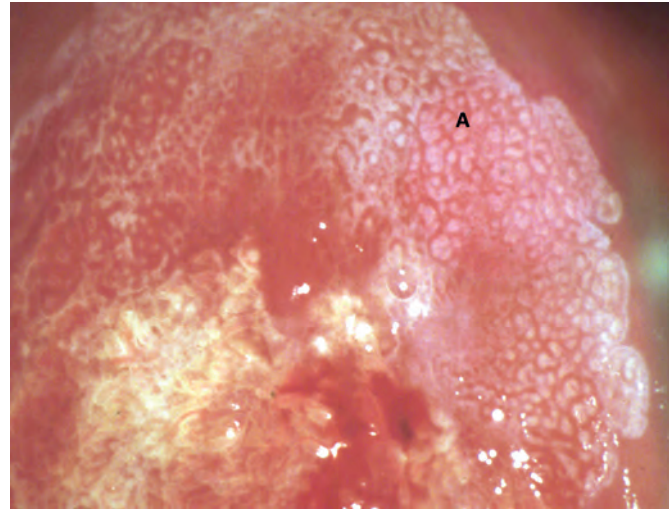
Le conoscenze maturate negli ultimi decenni riguardo la storia naturale dell'infezione da HPV rendono superata la classificazione CIN basata sul concetto di progressione della malattia, rendendosi necessaria una terminologia che meglio rifletta la biologia delle lesioni.

Pertanto, invece di classificare le lesioni cervicali pre-neoplastiche su un *continuum* di lesioni (CIN 1, CIN 2, CIN 3) che riflettono un singolo evento biologico a differenti stadi di sviluppo, si dovrebbero rappresentare le lesioni HPV associate come due distinte entità biologiche.

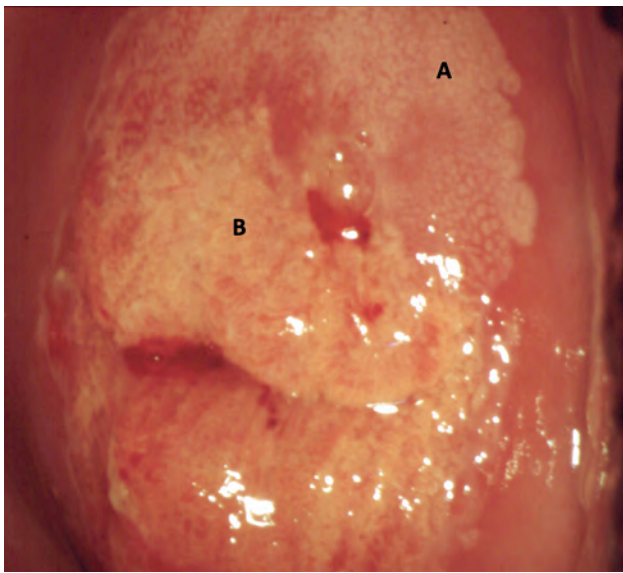
La prima entità biologica rappresenta un'infezione produttiva, che può essere causata sia dai tipi LR-HPV che dagli HR-HPV, autolimitante e che si risolve spontaneamente; le lesioni prodotte corrispondono istologicamente a CIN 1 e si possono definire come *Low-grade* CIN.



**Fig. 13-1.** NTZ incompleta con aspetto mosaiciforme (A). Diagnosi differenziale con ZTA G1 (mosaico regolare).



**Fig. 13-3** (particolare della Figura 13-2). Mosaico regolare (A): area bianca formata da vari campi poligonali di grandezza uniforme poco rilevati, vicini separati da sottili solchi rossastri per presenza di capillari con calibro regolare.



**Fig. 13-2.** ZTA G1 – Mosaico regolare II settore (A)/ectopia I settore (B).

**TAB. 13-3.** Minor changes.

<b>Epitelio bianco sottile</b>	Area biancastra piana a superficie regolare
<b>Mosaico regolare</b>	Area biancastra formata da vari campi poligonali di grandezza uniforme non rilevati, vicini separati da sottili solchi rossastri per presenza di capillari con calibro regolare
<b>Puntato regolare</b>	Zona piana in genere focale con fine punteggiatura rossa dovuta a vasi di calibro uniforme

La valutazione morfologica e dinamica dei quadri anormali cervicali attraverso il “grading colposcopico” si correla, in modo statisticamente significativo, con il reperto istologico della biopsia (Tab. 13-5).

Secondo molti studi, le biopsie su guida colposcopica differiscono dall’istologia definitiva su “cono”.

Ciò può dipendere da molti fattori legati alla capacità del colposcopista, alle caratteristiche della lesione e all’esperienza e valutazione dell’anatomo-patologo.

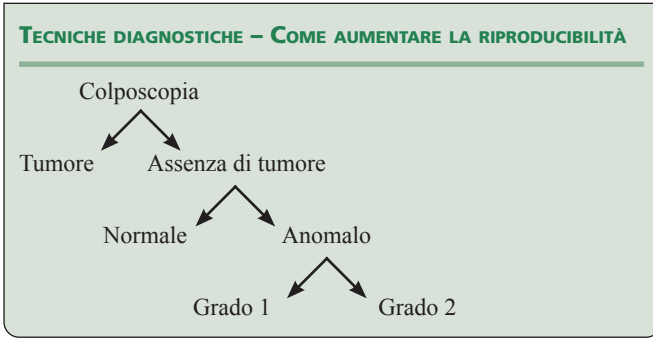
La correlazione tra “l’impressione colposcopica” e il risultato bioptico per CIN 2-3 è stata confrontata nel tempo ed è bassa per le lesioni di basso grado (intorno al 39%), mentre per le lesioni di alto grado vi è un’ampia variabilità: ad esempio, intorno al 56% per Massad (2009) o al 66,2% nel caso di almeno 3 biopsie mirate (Zuchna 2010).

Il *grading* è un dato complesso, risultato di una valutazione integrata di tutti i criteri di definizione della zona di trasformazione anormale. Il primo ad usarlo fu Coppleson (che classificò la zona di trasformazione anormale in base a quattro parametri (acetopositività, aspetto della superficie, calibro dei vasi, presenza di puntato o mosaico) e alla loro intensità di alterazione. Distinse in tal modo tre gradi (Tab. 13-6).

**TAB. 13-4.** Major changes.

<b>Epitelio bianco ispessito</b>	Area bianca opaca spessa con irregolarità di superficie
<b>Mosaico irregolare</b>	Colore bianco opaco con campi di differente grandezza separati da solchi rossastri di diversa grandezza con capillari dilatati e irregolari
<b>Puntato irregolare</b>	Zona rilevata a superficie irregolare per presenza di prominenze papillari all’interno delle quali sono presenti anse capillari a decorso atipico

**Tab. 13-5.** Algoritmo dei processi diagnostici.



Mario Sideri. IFCPC task force 2011.

Reid et al (1984), a partire dalla classificazione di Coppleson, prese in considerazione 5 parametri (spessore, colore, contorni, atipia vascolare e colorazione allo iodio), ad ognuno dei quali, in base alle caratteristiche morfocolposcopiche, veniva attribuito un punteggio da 0 a 2. La somma dei punteggi costituiva uno *score* che veniva assegnato ad una categoria che indicava una condizione istopatologica di minore o maggiore gravità (Tab. 13-7).

A parere degli autori, l'accuratezza e la predittività dello *score* nell'identificare i quadri istologici raggiungevano percentuali molto elevate (all'incirca il 96%).

Successivamente, Reid e Scalzi (1985) osservarono che due dei segni precedentemente considerati (spessore e contorni) risultavano meno predittivi rispetto agli altri (colore, quadro vascolare e colorazione allo iodio) e furono sostituiti con un nuovo parametro: la nettezza dei margini periferici (Tab. 13-8). Fu quindi proposto un nuovo indice colposcopico che sembrava prestarsi meglio ad una rapida valutazione della lesione e ad una maggiore concordanza intersoggettiva.

**Tab. 13-6.** Coppleson 1976. Classificazione della zona di trasformazione atipica (ATZ).

Classificazione della lesione base	
1. Acetopositività	
2. Aspetto della superficie	
3. Calibro dei vasi	
4. Presenza di puntato e mosaico	
<b>ATZ I Grado 1</b>	1. Epitelio bianco 2. Superficie liscia 3. Vasi irregolari, calibro fine 4. Non mosaico o puntato
<b>ATZ II Grado 2</b>	1. Epitelio bianco 2. Superficie liscia 3. Vasi irregolari, di calibro maggiore 4. Mosaico o puntato fini
<b>ATZ III Grado 3</b>	1. Epitelio bianco ispessito 2. Superficie irregolare liscia 3. Vasi dilatati, disegno irregolare 4. Mosaico o puntato rilevati

**Tab. 13-7.** Categorie diagnostiche e score corrispondenti (Coppleson modificato da Reid).

<b>Categoria 1</b> — Score 0: infezione subclinica da papilloma
<b>Categoria 2</b> — Score 1: displasia di basso grado
<b>Categoria 3</b> — Score 2: neoplasia intraepiteliale di alto grado

Con il preciso scopo di rendere il sistema *scoring* più semplice e di immediata applicazione, lo schema dell'*index* colposcopico (il punteggio totale) fu parzialmente modificato: gli *scoring* ottenuti da ogni singolo quadro colposcopico venivano sommati assieme e il punteggio totale veniva associato ad un determinato quadro istologico.

Lo *score* di Reid (Reid Colposcopic Index – RCI) ha avuto un discreto seguito, ma i risultati hanno mostrato una scarsa correlazione con l'istopatologia e un punteggio non uniforme tra i colposcopisti, come è risultato, ad esempio, in una valutazione predittiva nell'*ASCUS/LSIL Triage Study* (D.G. Ferris, Am J Obstet Gynecol 2006).

Nel 2005, Strander, per migliorare il valore predittivo dello *score* di Reid modificato, ha aggiunto un altro elemento per il calcolo del punteggio e per correlare il quadro colposcopico con l'istopatologia: la grandezza della lesione ("*lesion size*"). Anche con il nuovo *score*, il "*swede score*", la correlazione con l'istopatologia è risultata scarsa (Tab. 13-9).

Per quanto l'indice colposcopico fosse un sistema promettente e semplice, di facile apprendimento e applicazione, non ha mai trovato molto seguito nella comunità scientifica.

Il *grading*, invece, ha continuato ad essere praticato con l'obiettivo di avvicinare l'esame colposcopico all'istologia. Nel 1988, Coppleson ripropose il *grading* come sistema predittivo della diagnosi istologica, suddividendolo, in maniera più dettagliata, in 3 gradi (Tab. 13-10).

Il primo ad aver usato il *grading* in una classificazione colposcopica fu Coupez (1983), con alcune varianti rispetto alla successiva classificazione di Coppleson con lo scopo di definire in senso prognostico la zona di trasformazione atipica (Tab. 13-11).

Anche la scuola milanese di Mossetti (1987) inserì nella propria classificazione il *grading* per descrivere le trasformazioni anormali cercando di fondere la terminologia in uso nella comunità internazionale con la derivazione biologica delle singole lesioni (Tab. 13-12).

La classificazione colposcopica internazionale, approvata a Roma nel 1990 al 7° Congresso Mondiale di Colposcopia della IFCPC, riprendendo la classificazione italiana, giunse alla definizione della 'Trasformazione Anormale' (TA) e, sulla base delle caratteristiche delle diverse immagini, le suddivise in grado 1 e grado 2, evocanti substrati istologici a diversa gravità. La suddivisione delle Trasformazioni Anormali in 2 gradi (TA1 e TA2) consentiva di stabilire *iter* e provvedimenti differenti per la corretta gestione delle pazienti.

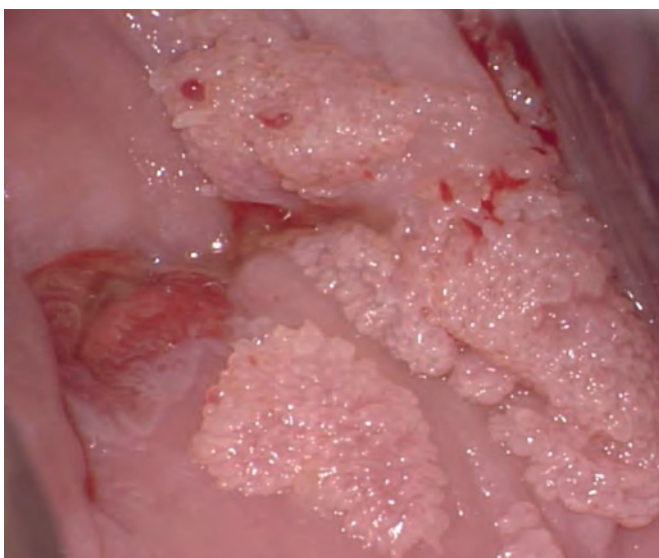


**Fig. 19-6.** Piccola proliferazione bottoniforme, micro-acuminata, florida, aceto-reattiva del labbro posteriore della cervice uterina in un quadro colposcopico, peraltro, totalmente negativo. Si noti l'orificio uterino beante, da cui fuoriesce abbondante e trasparente muco filante, tipico del periodo ovulatorio.

Per semplificare, possiamo affermare che tanto più i margini sono irregolari e la superficie è piana, quanto più ci troviamo di fronte a una lesione di basso-grad.

### ACETOREAZIONE

La modalità di reazione all'applicazione di acido acetico è, probabilmente, il più significativo carattere morfologico delle lesioni di basso-grad, ed è anche il momento

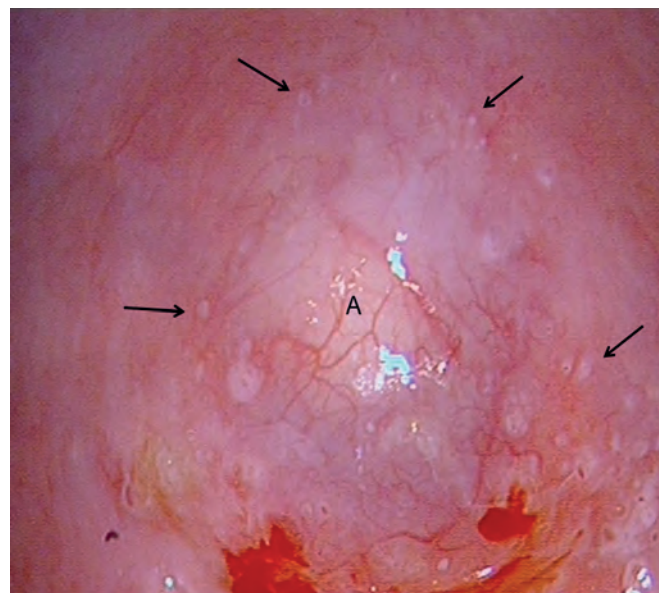


**Fig. 19-7.** Condilomatosi florida che occupa gran parte dei quadranti della cervice uterina. Appaiono ben visibili le singole micro-proliferazioni digitiformi aceto-reattive, che conferiscono alla lesione il tipico aspetto micro-acuminato (*micro-spikes*). In questo caso la lesione è estesa, con le medesime caratteristiche morfologiche, anche alle pareti vaginali.

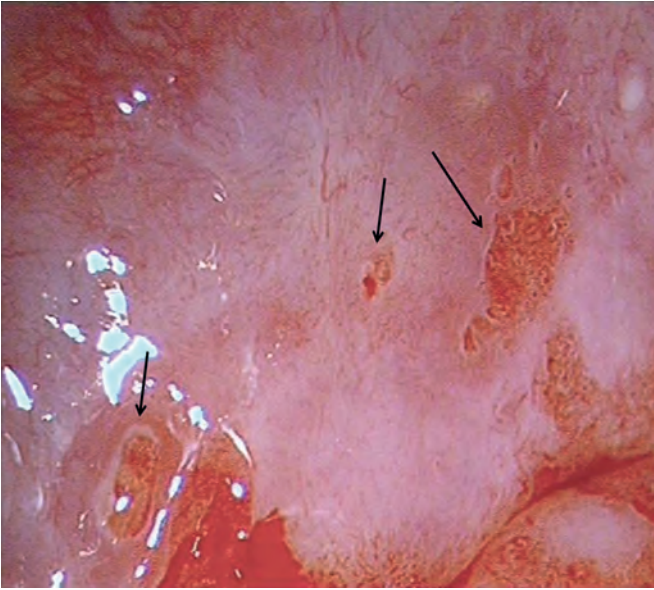
colposcopico di più difficile valutazione. L'acidofilia o aceto-reazione delle lesioni HPV-correlate (capitolo 16) ha tipicamente un carattere soggettivo ed è fortemente influenzata da fattori esterni, come la sorgente e l'intensità della fonte luminosa e le caratteristiche tecniche dell'ingrandimento. Inoltre, è bene sottolineare che, se la sensibilità dell'aceto-reazione nell'identificare una lesione di alto-grad è piuttosto elevata, la sua specificità è invece molto bassa. Ciò è testimonianza del fatto che, per lo più, tutte le lesioni HPV-correlate sono variamente acidofile, così come lo sono però altri processi non infiammatori, come la metaplasia squamosa. Da qui, il frequente (*e talvolta a posteriori inutile*) ricorso al campionamento biotico, che spesso non si riduce nemmeno di fronte all'esperienza del colposcopista.

In sintesi, in virtù della scarsa quantità di proteine nucleari, le lesioni HPV-correlate di basso-grad manifestano una lenta e poco intensa acidofilia. In questi casi, dopo l'applicazione di acido acetico, la lesione assume una tenue e poco persistente aceto-positività. Talvolta, in relazione alla quantità di citocheratina, sono presenti aree intralesionali più aceto-intense.

Paradossalmente, se la diagnosi differenziale nei confronti delle lesioni di alto-grad è l'obiettivo principale del colposcopista, quello più complicato è nei confronti della metaplasia squamosa immatura. Ciò riporta a quanto sottolineato all'inizio del presente capitolo: evitare cioè sovradimensionamenti e trattamenti incongrui in donne sostanzialmente sane. I caratteri colposcopici della me-



**Fig. 19-8.** Fenomeno della metaplasia squamosa. Sul labbro anteriore il neo-epitelio squamoso ha ricoperto completamente quello ghiandolare, lasciando in periferia (ma anche più internamente) degli sbocchi ghiandolari aperti, segno della originaria giunzione squamo-colonnare. L'applicazione di acido acetico provoca un tenue pallore che occupa tutto il labbro anteriore, e che lascia trasparire la formazione di una cisti di Naboth (*A*) su cui sono visibili dilatazioni vascolari.



**Fig. 19-9.** Fenomeno della metaplasia squamosa. Il processo procede frequentemente in senso centripeto, cioè dalla periferia verso l'orificio uterino esterno. L'applicazione di acido acetico causa una pallida aceto-reazione per la presenza del traslucente epitelio neoformato che copre il sottostante epitelio cilindrico. Persistono, all'interno dell'area metaplasica, isole di tessuto ghiandolare (→) a testimonianza del processo di sostituzione ancora in atto.

taplasia squamosa, che esprimono i fenomeni biologici di adesione e fusione del sottostante epitelio cilindrico, si manifestano con tenue-pallida-traslucente acidofilia (Fig. 19-8). Quest'ultima, che va di pari passo con la trasformazione tissutale in atto, assume per lo più una direzione centripeta, compatibile con la comparsa di tralci e lingue metaplasiche (Fig. 19-9).

Peraltro, per complicare un po' le cose, frequentemente i due processi tendono a coesistere (cioè lesione HPV di basso-grado e metaplasia squamosa), dando un aspetto eterogeneo al quadro colposcopico. Il colposcopista deve tenere in debito conto queste similitudini morfologiche, in modo da non avviare a trattamento distruttivo donne perfettamente sane.

In sintesi, quindi, la comparsa di una lenta e fugace acidofilia, di un bianco pulito e omogeneo, è compatibile con una lesione di basso-grado.

## VASCOLARIZZAZIONE

Con questo fattore entriamo nel campo dei fenomeni proliferativo-intraepiteliali dell'infezione da HPV. Semplificando (e rimandando il dettaglio al Capitolo 20) la proliferazione e l'espansione dell'epitelio displastico si esercita spesso a danno della struttura dei capillari, determinando di volta in volta le basi anatomiche per la comparsa di precise immagini colposcopiche: il mosaico e il puntato (Figg. 19-10 e 19-11). L'occhio del colposcopista più esperto dovrà essere in grado di discernere, all'interno di queste



**Fig. 19-10.** Lesione HPV-correlata di basso-grado con tipica immagine acidofila di mosaico regolare e margini a carta geografica (specie contorno superiore). Nella parte inferiore la lesione assume un aspetto modicamente più rilevato. Sul labbro posteriore sono presenti alcuni sbocchi ghiandolari aperti, esito di precedente fenomeno di sostituzione epiteliale.

immagini evidenziate dopo acido acetico, quelle caratteristiche (grado di regolarità, finezza di disegno, conservazione dell'interspazio capillare, dimensioni contenute) tipiche delle lesioni di basso-grado. Viceversa, la presenza di aspetti morfologici opposti (irregolarità e grossolanità del disegno vascolare) richiede una valutazione istologica per il sospetto di lesione intraepiteliale di alto-grado.



**Fig. 19-11.** Vasta lesione aceto-reattiva, HPV-correlata, con aspetti eterogenei: immagine colposcopicca di mosaico regolare nel labbro anteriore, con margini parzialmente irregolari e microrilevati nel quadrante esterno del labbro posteriore. Sul labbro anteriore alle ore 12, dove la lesione tende all'interiorizzazione, si apprezza un ispessimento epiteliale.

oggi, la diffusione del LASER a CO<sub>2</sub> per altri tipi di trattamento (ad es., atrofia vulvo vaginale) potrebbe aumentarne l'utilizzo anche nel trattamento delle lesioni dell'apparato genitale femminile. In questo caso però bisogna ricordare che la modalità di utilizzo e la curva di apprendimento sono ben diverse rispetto a quelle utilizzate per il ringiovanimento vaginale.

### LASER VAPORIZZAZIONE E LASER ESCISSIONE

Il LASER CO<sub>2</sub> può essere utilizzato sia per la terapia distruttiva (LASER vaporizzazione) che escissionale (LASER conizzazione). In entrambi i casi è fondamentale la guida colposcopica che consente di indirizzare il raggio nella direzione voluta e l'aspirazione dei fumi durante la procedura. Il fumo infatti se non aspirato impedisce la corretta visualizzazione del tessuto da trattare. Gli aspiratori sono dotati di tubi che possono essere adattati sia per l'aspirazione esterna (vulva-periano-uretra-pene) che per l'aspirazione a livello cervicale tramite *speculum*.

Gli specula "dedicati" sono costituiti da materiale plastico non conduttivo e molto resistente per proteggere i tessuti circostanti dal raggio LASER, inoltre sono dotati di una cannula nella parte superiore che funziona da alloggiamento per il tubo dell'aspiratore. L'aspirazione è fondamentale sia per la procedura chirurgica sia per la sicurezza dell'operatore che in tal modo non viene esposto persistentemente ai fumi operatori (Fig. 32-7).

### LASER VAPORIZZAZIONE CERVICALE

La tecnica di LASER vaporizzazione deve:

- Rispettare una distanza focale di circa 300 mm (individuando bene la zona da trattare, poiché il LASER distrugge il tessuto senza la possibilità di poter ottenere un istologico);



Fig. 32-7. *Speculum* bivalente con cannula di aspirazione.

- Utilizzare ingrandimenti a partire da 10-15X ed uno spot di 1,5 a 2 mm con potenza dai 650 ai 1500 Watt/cm<sup>2</sup> (a seconda della zona e della patologia da affrontare);
- Possedere un'estensione perimetrale che può allargarsi di 2-3 mm oltre la lesione ed una profondità che a livello cervicale non può essere inferiore ai 3 mm dovendosi estendere alle cripte ghiandolari.

I LASER più recenti posseggono dei micromanipoli con scanner che convergono il raggio LASER in una forma geometrica prestabilita. Il rapido movimento dello *scanner*, più veloce della mano, minimizza i danni tissutali ma mantiene una massima efficacia sul tessuto. Nelle vaporizzazioni, in particolare, l'utilizzo dello scanner aumenta le prestazioni, riducendo i danni e i tempi di procedura (Fig. 32-8).

### Procedura

- Esecuzione di colposcopia per identificazione della zona/lesione da trattare. Nei casi di lesione intraepiteliale squamosa (CIN), prima di procedere alla vaporizzazione è indispensabile che ci sia una conferma istologica e che la lesione si estenda solo a livello esocervicale.
- L'anestesia locale cervicale non è sempre necessaria dipende dall'estensione della lesione e dalla compliance della paziente. Se necessaria può essere eseguita un'infiltrazione cervicale ai 4 quadranti di anestetico locale con vasocostrittore che riduce anche il sanguinamento intraoperatorio.



Fig. 32-8. Esempio di scanner connesso al braccio del laser (Luminis).



**Fig. 32-9.** Laser vaporizzazione cervicale concomitante a successiva laser conizzazione.



- La vaporizzazione va eseguita iniziando dalla zona periferica esocervicale e dal basso (quadranti posteriori) per controllare meglio il sanguinamento. La profondità della vaporizzazione deve essere di almeno 3 mm per la zona cervicale e nei casi di lesioni intraepiteliali squamose per raggiungere gli sfondati ghiandolari estendersi fino ai 5-6 mm di profondità. Quando si vaporizza in prossimità del canale cervicale è sempre bene focalizzare il più possibile il raggio per ridurre al minimo il danno termico e il rischio di stenosi cervicale. Anche nei casi di LASER vaporizzazione l'ideale è quello di rispettare l'architettura conoide della *portio* incrementando la profondità della vaporizzazione centrale.
- Durante la procedura può essere necessario eliminare con un tamponcino le aree di carbonizzazione e/o muco che fuoriesce dalle cisti di Naboth.
- Nei casi di lesioni intraepiteliali estesi verso i fornici è possibile eseguire in modalità concomitante LASER vaporizzazione delle lesioni periferiche e successivo LASER conizzazione (Fig. 32-9).
- L'emostasi cervicale nei casi di piccoli vasi può essere fatta facendo passare circolarmente il raggio LASER defocalizzato attorno al vaso, coartando i tessuti circostanti e chiudendo il vaso stesso (l'emoglobina assorbe il raggio LASER e ne vanifica effetto), non bisogna mai vaporizzare direttamente il vaso sanguigno poiché l'effetto è di peggiorare il sanguinamento e danneggiare ulteriormente il vaso. Per i sanguinamenti più importanti è bene utilizzare l'elettrobisturi.

Il processo di guarigione successivo ad una LASER vaporizzazione è rapido e comporta una *restitutio ad integrum* della cervice ottimale ed estetica.

### LASER ESCISSIONE CERVICALE

La tecnica di LASER conizzazione cervicale è un intervento che richiede una maggior esperienza da parte dell'operatore e come tale una più lunga curva di apprendimen-

to. Viene utilizzata (1) nelle lesioni intraepiteliali cervicali di alto grado (HSIL) in particolare quelle estese e coinvolgenti anche il canale cervicale o in quelle ove non sia visualizzabile la giunzione squamo colonnare; (2) nelle lesioni ghiandolari (AIS) o nei sospetti di microinvasione; (3) nelle lesioni tumore negli stadi iniziali in trattamenti conservativi. In questo ambito viene usato in alternativa alla tecnica a lama fredda ma va ovviamente riservata a operatori esperti ed in centri di riferimento

La LASER conizzazione deve essere eseguita con un raggio il più focalizzato possibile (0,5-0,1 mm nei moderni micromanipoli) e con la più alta potenza di emissione, in particolare per la modalità in continua. Questo permette di ottenere un raggio potente con la minima dispersione di calore e quindi un taglio efficace senza carbonizzare i tessuti attigui. Nella modalità superpulsata, la potenza di emissione viene ridotta (max 14-18 W) producendo meno dispersione di energia si ottiene un taglio più netto ma con minor capacità di coagulazione.

### Procedura

- Esecuzione di colposcopia per identificazione della lesione.
- Esecuzione di anestesia locale con anestetico e vasocostrittore intracervicale ai 4 quadranti (3-6-9-12).
- Se la lesione è molto estesa e necessita di un LASER vaporizzazione concomitante in periferia si procede prima con il tempo di vaporizzazione.
- Si inizia delimitando la superficie da trattare con una linea continua o con *spot* ravvicinati (questo può essere utile anche per saggiare l'effetto della anestesia sui differenti quadranti) e si procede creando un solco di circa 4-5 mm. Il solco iniziale permette di utilizzare uno strumento apposito di trazione denominato uncino. Si procede piano per piano con l'aiuto dell'uncino fino alla profondità desiderata. La trazione che viene prodotta ha lo scopo di orientare la cervice ortogonalmente al raggio

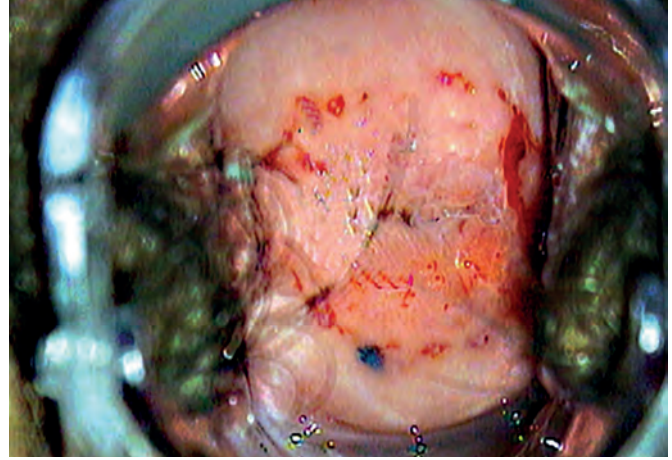


**Fig. 44-3.** Orificio esterno doppio, creatosi dopo resezione con ansa diatermica (*frecce*).

dopo applicazione di acido acetico, disposte generalmente in una configurazione anulare esternamente all'orifizio uterino che, durante la mestruazione, si fanno tumefatte e sanguinanti (Fig. 44-4). L'endometriosi cervicale post traumatica è solitamente asintomatica; in alcuni casi, tuttavia, può associarsi a *spotting* post mestruale e a dismenorrea.

### Effetti su fertilità/gravidanza

Negli ultimi decenni molti studi e metanalisi hanno valutato l'impatto dei trattamenti per CIN sulla fertilità e sulla gravidanza. Allo stato attuale, sembra emergere che le tecniche escissionali con ansa o LASER, rispetto alla conizzazione a lama fredda, non hanno conseguenze sulla

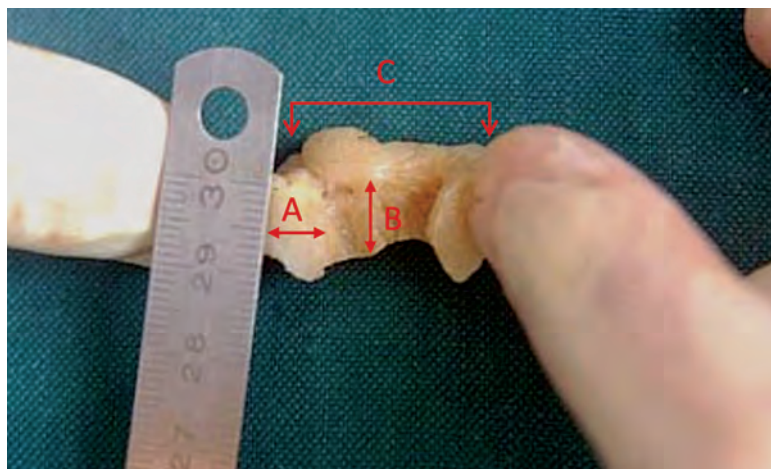


**Fig. 44-4.** Endometriosi cervicale dopo trattamento con ansa diatermica. Si nota la disposizione anulare delle placche; alle ore 6, una tipica formazione rotondeggiante di colorito bluastro.

fertilità e sulla mortalità neonatale mentre aumenterebbero il rischio di parto pretermine.

L'incremento di rischio è correlato alla quantità di tessuto escisso. In particolare, escissioni di tessuto con spessore superiore a 1,2 cm e dimensione superiore a 6 cm<sup>3</sup> (dove con spessore si intende la distanza tra margine stromale e superficie epiteliale, e con volume il prodotto di lunghezza x spessore x circonferenza) triplicano il rischio di gravidanza pretermine (Fig. 44-5).

Piccole conizzazioni, inferiori cioè ai 10 mm di lunghezza, non sembrano comportare ulteriore rischio. Nella donna in età riproduttiva va privilegiato un trattamento che non comprometta il risultato oncologico e tenga conto, contestualmente, della possibilità di future gravidanze con minor rischi possibili. Il colposcopista deve ottimizzare il trattamento in un unico intervento, cercando di valutare, dopo un accurato esame colposcopico, la quantità di tessuto da asportare in modo da escindere completamente l'area interessata dalla neoplasia: il rischio di recidiva, infatti, aumenta in maniera significativa se i margini di resezione



**Fig. 44-5.** Misure per calcolare il volume del pezzo operatorio escisso. *A*, Spessore: distanza tra margine stromale e margine epiteliale. *B*, Lunghezza: distanza tra margini ectocervicale e endocervicale. *C*, Circonferenza: distanza A-B della cervice aperta.

TAB. 47-1. Anamnesi generale.

RISCONTRO ANAMNESTICO	RISVOLTI CLINICI	IMPLICAZIONI VULVOLOGICHE
Tipo di professione	Contatto con allergeni	Dermatiti allergiche
Patologia sistemica	Morbo di Chron LES Diabete	Edema, ulcerazioni, ascessi, dolore Ulcerazioni aftoidi Erosioni da grattamento, intertrigine, micosi
Patologia d'organo	Epatite Cirrosi Insufficienza renale	Erosioni da grattamento Melanosi, erosioni da grattamento Erosioni da grattamento
Patologia endocrina	Ipotiroidismo Iperandrogenismo Addison, ipertiroidismo, acromegalia	Alopecia <i>Acanthosis nigricans</i> Melanosi
Patologia immunitaria	Leucemia, chemioterapia, HIV	Sviluppo e cronicizzazione infezioni HSV2-HPV
Diatesi allergica	Allergie cutanee	Dermatite atopica Dermatosi bollose
Neoplasie	Radio/chemioterapia Tumore cellule A2 pancreatiche Linfoma di Hodgkin	Eritema Eritema necrosante, placche eczematose Erosioni da grattamento
Malattie dermatologiche	Dermatite atopica, Psoriasi, Lichen planus, Lichen sclerosus	Localizzazione vulvare
Malattie neurologiche	Lesioni centrali o periferiche	Sintomatologia priva di quadro obiettivo
Malattie psichiatriche	Stati ansioso-depressivi, schizofrenia	Prurito psicogeno

## ANAMNESI GINECOLOGICA

Per quanto riguarda l'anamnesi ginecologica oltre alla parità, alle caratteristiche del ciclo mestruale e allo stato di menopausa fisiologica, chirurgica o farmaco indotta, importanza maggiore rivestono eventuali pregresse patologie tumorali del basso tratto genitale intraepiteliali (tenendo conto della multifocalità e multicentricità delle lesioni da HPV) e invasive (con possibili trattamenti chemio-radianti), la presenza di malattie sessualmente trasmesse e flogosi genitali recidivanti (in particolare micotiche).

Dal punto di vista uro-ginecologico, andrà indagata la presenza di prolasso o incontinenza urinaria e di eventuali interventi correttivi con o senza posizionamento di mesh.

Dal punto di vista proctologico, risulta utile annotare la presenza di malattie ano-rettali con possibili risvolti sintomatologici vulvari.

## ANAMNESI VULVOLOGICA

A questo punto si esegue il raccordo con l'anamnesi vulvologica ricercando se nelle abitudini della paziente sono presenti sostanze con possibile azione irritativa cronica sulla cute vulvare (Tab. 47-2).

La sintomatologia vulvare, in particolare il prurito, porta spesso le pazienti, nel tentativo di tamponare il disturbo, ad "eccesso" di igiene intima con utilizzo di saponi molto schiumogeni e spesso disinfettanti, che spesso possono essere fattori scatenanti di dermatiti al-

lergiche. Inoltre, indagando pregresse terapie mediche topiche si noterà come oltre alla prescrizione medica esistano molte terapie auto-prescritte, e talvolta i farmaci ed i loro veicoli possono causare allergie cutanee o sovra infezioni batteriche o micotiche.

Devono essere tenute presenti le abitudini vestiarie: una mancanza di "traspirazione" vulvare può essere il *primum movens* di dermatiti irritative.

Nella patologia vulvare, la maggior parte dei sintomi non è specifica di una condizione e si possono presentare spesso associati. La sintomatologia vulvo-perineale (prurito, bruciore/dolore) va riportata annotandone inizio, durata ed intensità (Fig. 47-1).

TAB. 47-2. Possibili abitudini irritative croniche sulla cute vulvare.

ABITUDINI	POSSIBILE FATTORE IRRITATIVO CRONICO
<b>Igieniche</b>	Saponi, schiume, olii, sali da bagno Assorbenti, salvaslip Spray, gel, lozioni, polveri Salviette deodoranti Profumi e assorbenti profumati Carta igienica colorata o profumata Lavande vaginali
<b>Contraccettive</b>	Schiume, gel, profilattici
<b>Vestiarie</b>	Indumenti aderenti Indumenti di fibra sintetica "antitranspiranti" Indumenti lavati con eccesso di detersivi, ammorbidenti, candeggina o lavati a secco.

**Fig. 47-1.** Anamnesi specifica sul sintomo vulvare.



## ESAME OBIETTIVO VULVARE

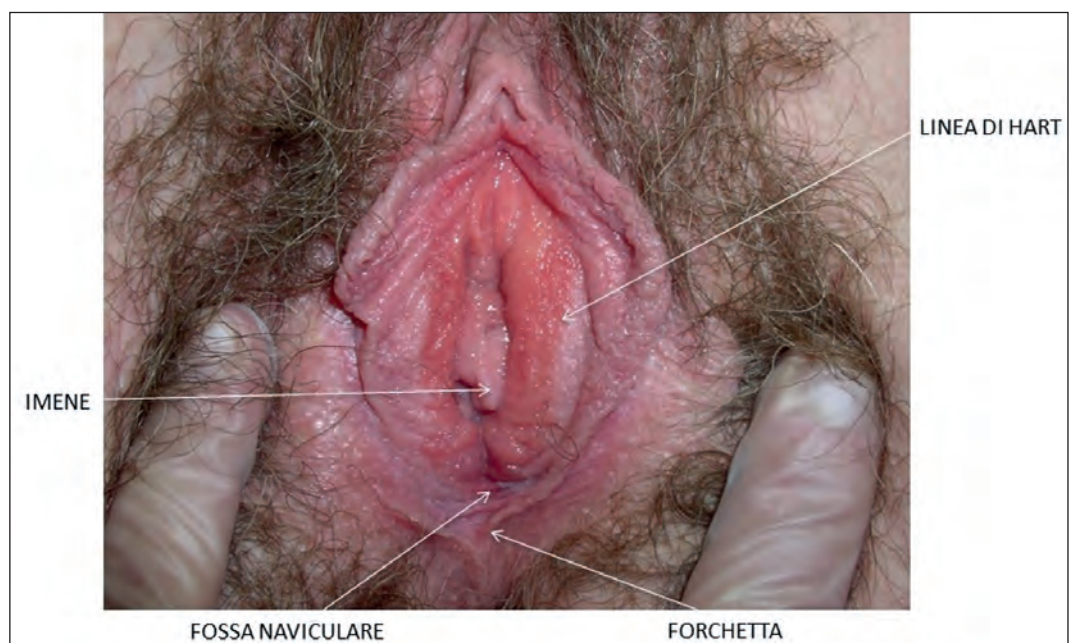
### Key Points

- La regione vulvare deve essere esaminata secondo una metodologia standardizzata;
- L'approccio clinico raccomandato dalla ISSVD aiuta a formulare diagnosi differenziali cliniche riducendo l'utilizzo improprio delle biopsie vulvari;
- L'utilizzo di strumenti di ingrandimento (colposcopio, lente) può essere utile solo dopo un accurato esame ad occhio nudo e l'evidenziazione di lesioni delle quali si ritiene utile l'ispezione con ingrandimento;
- I test colorimetrici (blu di toluidina, Lugol, acido acetico) hanno valore molto limitato in ambito vulvologico;

- Le biopsie vulvari devono essere eseguite in caso di dubbio diagnostico e di lesioni che non rispondono alla terapia;
- La fotografia del quadro vulvoscopico è utile come documentazione, come comunicazione del quadro clinico ad altri specialisti e come confronto nel follow-up.

Se la raccolta anamnestica fornisce una parte molto importante delle informazioni per l'approccio clinico alla paziente con sintomatologia vulvare, l'ispezione vulvare permette di vedere i "segni" della malattia. Contemporaneamente all'ispezione è importante eseguire la palpazione della superficie dei tessuti per apprezzare i caratteri fisici delle lesioni: consistenza, superficie, dolorabilità, aderenza ai piani sottostanti.

Riconoscere la normale anatomia vulvare (Fig. 47-2) è il primo passo per riuscire a riconoscere le alterazioni



**Fig. 47-2.** Anatomia vulvare normale ed alcuni "landmark".