

# Trattamento conservativo dell'adenocarcinoma endocervicale microinvasivo

F. Sopracordevole, G. De Piero, G. Giorda, E. Lucia, E. Campagnutta

SOC di Ginecologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN)

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 4 pagg. 08-11

## Introduzione

L'adenocarcinoma microinvasivo dell'endocervice, stadio FIGO IA (1), è una patologia rara, istologicamente eterogenea, riscontrata solitamente in modo occasionale in pezzi istologici di conizzazione o di isterectomia eseguiti per lesioni intrepiteliali squamose o per il sospetto di lesioni ghiandolari riscontrate durante il percorso diagnostico terapeutico per un pap test anormale. La rarità della patologia, la scarsità delle casistiche, la difficoltà di stadiazione delle lesioni iniziali ghiandolari, l'uso di una stadiazione che di fatto è nata per la controparte squamosa, la presunta e diffusa convinzione che la patologia ghiandolare presenti una prognosi peggiore di quella squamosa e, soprattutto, l'assenza di metodiche veramente affidabili di follow-up, hanno portato in genere ad eseguire trattamenti demolitivi. In presenza di desiderio di gravidanza in donne giovani iniziano ad apparire in letteratura dati sulla possibilità di considerare il trattamento conservativo come definitivo, almeno fino alla fine del percorso riproduttivo.

Con la nostra casistica intendiamo apportare un contributo ai pochi casi pubblicati in letteratura.

## Materiali e metodi

Tra le 783 pazienti sottoposte a laser conizzazione nel periodo 1/1/1995 – 31/1/2007 presso l'ambulatorio di colposcopia e patologia cervicovaginale della SOC di Oncologia Ginecologica del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, abbiamo identificato 6 pazienti nelle quali, all'esame istologico del cono, è stato diagnosticato un adenocarcinoma endocervicale microinvasivo

(stadio FIGO IA). Si trattava di pazienti che in 4 casi su sei erano state conizzate per il sospetto di AIS o di adenocarcinoma, in due casi invece per CIN. In tutti i casi l'istotipo era quello endocervicale classico, e in tutti i casi il margine apicale era negativo. In tutti i casi la lesione prendeva origine a ridosso della GSC. Si trattava di 1 caso di adenocarcinoma allo stadio FIGO IA2, con grading G2, mentre negli altri casi si trattava di adenocarcinoma allo stadio FIGO G1, con grading G1. In tre casi era presente una lesione sincrona squamosa, e tra queste in un caso era presente un carcinoma squamoso microinfiltrante. La lesione adenocarcinomatosa era unifocale in 5 casi, e plurifocale in uno. In 5/6 casi era disponibile la clearance tra la lesione invasiva e l'apice del cono, e in 4/5 casi questa era superiore a 15 mm; in uno di questi casi in realtà erano presenti altri 3 mm di AIS cranialmente alla lesione invasiva, riducendo la clearance a 12 mm. La casistica è illustrata nella Tabella 1.

Dopo la diagnosi in due pazienti è stata eseguita l'isterectomia entro 2 mesi dalla conizzazione: ad una paziente allo stadio Ia1 l'intervento era stato consigliato anche per l'età (49 anni); all'esame istologico definitivo era presente un unico focolaio di iperplasia endocervicale atipica nel canale cervicale residuo. Una seconda paziente di 33 anni ha chiesto espressamente la terapia demolitiva: l'esame istologico definitivo è stato completamente negativo.

Le altre quattro pazienti, dell'età di 35, 39, 40, 41 anni rispettivamente, l'ultima affetta da malattia allo stadio IA2, con motivazioni diverse ma che comprendevano sostanzialmente il desiderio di gravidanza, hanno optato, dopo adeguato consenso informato, per la terapia conservativa: la conizzazione eseguita è stata considerata terapia definitiva, con la possibilità di passare alla terapia demolitiva in caso di comparsa di recidiva, di AIS con preconizzazione ad apice positivo, e in caso di impossibilità per stenosi cervicale o per risalita della GSC di ottenere un follow-up affidabile.

Le pazienti in follow up sono state sottoposte a pap test

con brush endocervicale e colposcopia ogni 3 mesi nel primo anno, ogni 4 mesi nel secondo, quindi semestralmente nel terzo anno e poi annualmente. Nel primo anno ogni 6 mesi è stato eseguito anche il curettage del canale cervicale (ECC).

## Risultati

Delle 4 pazienti seguite in follow up tre sono negative (tra cui la paziente allo stadio IA2) a 54, 68 e 82 mesi; in quest'ultima paziente all'ultimo controllo è stata rilevata una L-SIL istologica che è stata trattata con elettrochirurgia.

La quarta paziente, conizzata all'età di 39 anni, ed in cui era presente una lesione unifocale G1 di 1x1 mm, con AIS circostante, si è mantenuta negativa in tutti gli esami eseguiti (tra cui l'ECC) fino al 21° mese, quando è andata incontro a recidiva di AIS. È stata allora eseguita una nuova escissione cilindrica con tecnica laser CO2, e malgrado l'altezza del recilindro fosse di 1.7 mm l'apice è risultato positivo per AIS; alla paziente, ora all'età di 41 anni, è stata proposta l'isterectomia che però ha rifiutato.

## Discussione e conclusioni

Il riscontro di tumori microinvasivi in donne che non hanno ancora completato il loro percorso riproduttivo ha portato alla valutazione di terapie conservative: è

oggi condiviso che i carcinomi della cervice uterina allo stadio FIGO IA1 senza ISLV possano essere trattati con la sola conizzazione, mentre per quelli allo stadio IA2 potrebbe essere indicata la linfadenectomia pelvica anche per via laparoscopica, eseguendo interventi che vadano ad asportare i parametri solo in caso di positività linfonodale. Il concetto di tumore microinvasivo sta nella possibilità che tumori entro piccole definite dimensioni non abbiano ancora iniziato la catena metastatica, e questo sarebbe ancora più probabile nei tumori nei quali non c'è evidenza di infiltrazione degli spazi linfovaskolari. Però già per i tumori squamosi la correlazione tra stadiazione e prognosi è sempre ben definita, in quanto i fattori prognostici utilizzati sono generalmente dimensionali, e solo indirettamente correlati (come l'ISLV o il grading istologico) alla reale aggressività biologica del tumore. Per gli adenocarcinomi la situazione è ancora più incerta, anche perché esistono reali difficoltà ad eseguire una stadiazione dimensionale corretta, con scarsa riproducibilità delle diagnosi. Non va dimenticato che gli adenocarcinomi dell'endocervice costituiscono una popolazione eterogenea di malattie diversamente correlate all'infezione da HPV di tipo oncogeno (2), che possono avere diversa sede di insorgenza nel canale rispetto alla GSC e diversa storia naturale ed aggressività biologica. In letteratura solo recentemente sono comparsi dati sull'interessamento linfonodale o parametricale degli adenocarcinomi microinvasivi (3-7) (Tabella 2). Complessivamente l'in-

Tabella 1. - Casistica clinica

Caso	età	Cono per	Stadio adeno	Squamo sincrona	Adeno: estensione x altezza (mm)	Clearance apicale (mm)	Focalità	G	Follow-up (mesi)	Esito
CL	40	Sp AIS	Ia1	Ia1	4 x 0.4	>15	1 focus	1	54	NEG
TM	41	Ad Ca	Ia2	NO	5 x 3.5	>15	1 focus	2	68	NEG
BT	35	CIN3	Ia1	CIN3	1 x 1	ND	1 focus	1	82	NEG
SM	49	CIN2	Ia1	CIN1	1 x 1	6	1 focus	1	ITA:	1 focus di i.g.a.e.
MM	33	Sp AIS	Ia1	NO	7 x 1.8	>15	plurifocale	1	ITA	NEG
BL	39	Sp AIS	Ia1	NO	1 x 1	>15	1 focus	1	21	AIS, recono apice+

**Sp:** sospetto;

**ND:** dato non disponibile;

**i.g.a.e.:** iperplasia ghiandolare atipica endocervicale

**Tabella 2. – Adenocarcinoma microinvasivo-Stadio FIGO IA.  
Riscontri clinico-anatomopatologici**

Autore	Meta ovariche	Parametri positivi	LN positivi	Recidive	Decessi
Ostor, 2000	0/155	0/126	5/219 (2%)	15/436	6/436 (1.4%)
Balega, 2004	0/48	0/48	0/48	0/48	0/48
Ceballos, 2006		0/2	0/27	0/27	0/27
McHale, 2001		0/14	0/16	0/16	0/16
Kasamatsu, 2002	0/28	0/28	0/25	1/28	1/28
<b>Totale</b>	<b>0/231</b>	<b>0/218</b>	<b>5/335 (1.5%)</b>	<b>16/555 (2.9%)</b>	<b>7/555 (1.3%)</b>

**Tabella 3. - Adenocarcinoma microinvasivo-Stadio FIGO IA.  
Conizzazione come terapia definitiva**

Autore	pz	IA1	IA2	Rec	Morti
Bisseling KC, 2007	28	16	2	0	0
Mc Hale, 2001	4	4		0	0
Ceballos, 2006	1	1		0	0
Yahata, 2008 (gravide)	4	4		0	0
Poynor, 2006	3	2	1	0	0
Scorge, 2000	5	5	0	0	0
<b>Totale</b>	<b>35</b>	<b>31</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Sopracordevole, SICPCV 2008	4	3	1	1 (AIS)	0

“dopo adeguato consenso informato sul rischio non precisabile di recidiva”

**Tabella 4. – Adenocarcinoma microinvasivo-Stadio FIGO IA.  
Attuali indicazioni alla terapia**

- Cono a margini negativi sufficiente in età fertile + linfadenectomia se ISLV, se sicuramente Stadio IA1  
Kaku T, Gynecol Oncol 1997 – Ostor A, Obstet Gynecol 1997  
Schorge O, Gynecol Oncol 2000 – Balega J, Int J Gynecol Cancer 2004 ...
- Dati insufficienti per consigliare terapia conservativa allo Stadio IA2
- Isterectomia e trachelectomia radicali sono sovratrattamento (non serve demolire i parametri)
- Isterectomia semplice quando non è richiesto il mantenimento della fertilità
- Non è indicata l'ovariectomia

teressamento ovarico è riportato in 0/231 casi, quello parametricale in 0/218 casi, sono stati riportati linfonodi positivi in 5/335 casi (1.5%), con un tasso di recidive di 16/555 (2.9%) 3 7/555 decessi imputabili alla malattia (1.3%). Esistono quindi per la paziente dei reali rischi, anche se di bassa entità. I casi di terapia conservativa riportati in letteratura, con lungo follow-up, sono pochi

(5-6,8-11), e i nostri possono portare un contributo alla casistica generale. In caso di terapia conservativa, oltre ad un adeguato consueiling va eseguito un accurato follow-up con le metodiche a nostra disposizione. Va sempre ricordato che le più alte possibilità di successo avvengono quando la stadiazione è stata corretta e adeguata (12) e che questo primo step influenza poi tutti gli

eventi successivi. È evidente che la terapia conservativa allo stadio IA1 può essere consigliata solo in presenza di un effettivo desiderio di gravidanza: è curioso come tutte le donne nella nostra casistica presentassero questa forte motivazione pur in età relativamente avanzata, e che nessuna, nel periodo di follow-up osservato, sia rimasta incinta (solo in 2/4 casi poi le pazienti hanno cercato una gravidanza). I dati in nostro possesso evidenziano come non sia indicato alcun intervento volto a demolire i parametri. Non ci sono invece sufficienti dati per consigliare la terapia conservativa allo stadio

IA2, e in questi casi il trattamento andrà concordato con la paziente: nella nostra casistica la paziente di 41 anni allo stadio IA2, è attualmente libera da malattia a oltre 5 anni dall'intervento.

Da quanto si evince dalla nostra casistica solo quando la stadiazione è affidabile, in presenza di tumori che originano a ridosso della GSC, senza ISLV, potrà essere presa in esame l'opzione di considerare la sola conizzazione a margini liberi come trattamento definitivo (Tabella 4). È auspicabile che il management di questi casi avvenga in centri oncologici di riferimento.

## Bibliografia

1. Creasman WT.: New gynaecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;58(2):157-8.
2. Moreira MAR et al, *Int J Gyn Cancer* 2006;16(2):586-90.
3. Ostor AG et al., *Int J Gynecol Pathol*, 2000;19(1):29-38.
4. Balegaj et al., *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(1):104-109.
5. Ceballos KM et al, *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):370-4.
6. Mc Hale MT et al., *Obstet Gynecol* 2001;95:726-731.
7. Kasamatsu T et al., *Gynecol Oncol* 2002;85(2):327-32.
8. Bisseling KC et al., *Gynecol Oncol* 2007;107(3):424-30.
9. Yahata Y et al.: *Gynecol Oncol* 2008;109(1):49-52.
10. Poynor EA et al.: *Gynecol Oncol* 2006 ;103(3):960-5.
11. Schorge JO, *Gynecol Oncol* 2000;78(2):217-20.
12. Smith HO et al., *Gynecol Oncol* 2002; 85(2):229-41.