

# Il trattamento conservativo dell'adenocarcinoma in situ della cervice

P. Cattani<sup>o</sup>, N. Papadopoulos\*

<sup>o</sup> Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva ULSS 20 Verona

\* UOC Ostetrico Ginecologica, O.C.M. Verona

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 2 pagg. 19-21

## Introduzione

**N**onostante l'adenocarcinoma della cervice non rappresenti una neoplasia frequente, i dati epidemiologici dei Paesi occidentali evidenziano un aumento di questa patologia sia assoluto sia relativo nei confronti del carcinoma cervicale squamoso (1-4).

Le cause che hanno portato all'incremento di questo tumore e, di riflesso, alla maggiore attenzione clinica verso di esso, sono molteplici ma in primo luogo sono da attribuirsi alla limitata efficacia dello screening nel riconoscere i precursori di questa patologia (1,5). La localizzazione endocervicale e le caratteristiche del tessuto ghiandolare rendono infatti difficile la raccolta di materiale adeguato anche presupponendo un prelievo eseguito in modo corretto e accurato (4-6). La rarità della malattia, che rende il patologo poco pronto al suo riconoscimento, e la sua frequente associazione a lesioni squamose importanti, completano infine il quadro delle difficoltà diagnostiche.

L'adenocarcinoma della cervice viene attualmente ritenuto una neoplasia HPV correlata (7-9): l'aumento dell'infezione da HPV potrebbe essere alla base dell'aumento assoluto di questa neoplasia (10,11).

Le lesioni ghiandolari dell'endocervice pongono al clinico, oltre a questi problemi diagnostici, anche problemi terapeutici legati al fatto che le lesioni intraepiteliali precorritrici dell'adenocarcinoma si rivelano spesso multifocali rendendo difficile un giudizio di radicalità anche in una conizzazione con margini liberi. Per questo motivo l'intervento consigliato per il trattamento dell' AIS è stato fino ad oggi l'isterectomia. Attualmente tuttavia il clinico, in considerazione della giovane età che spesso hanno le donne portatrici di AIS e dell'innalzamento dell'età di gravidanza, si trova sempre più di frequente nella necessità di dover utilizzare solo una chirurgia conservativa al fine di mantenere alla donna la fertilità per future gravidanze. Se a queste conside-

razioni si aggiunge il fatto che spesso la diagnosi di AIS è un reperto occasionale su un cono già eseguito per una patologia squamosa è evidente come sia importante avere a disposizione dei parametri che indirizzino nel giudizio di radicalità per gli interventi conservativi. Gli studi condotti sulla topografia dell' AIS, sulle caratteristiche di queste lesioni e sulle modalità chirurgiche hanno consentito alle Società Scientifiche la stesura di Linee Guida o di Raccomandazioni di Comportamento da assumere nei casi in cui una paziente non si sottoponga ad un intervento demolitivo.

È stato osservato che:

- la malattia è multifocale nel 13-17% dei casi (7,12);
- l'85% degli AIS non si estende oltre i 15 mm dalla giunzione squamo-colonnare (7,13);
- se la GSC non è visibile l' AIS può risalire per 25 mm nel canale cervicale (7,12,14);
- una distanza "lesione - margine chirurgico endocervicale" > 1 cm pare non dia evidenza di lesione residua (7,15,16);
- nella donna fertile (GSC visibile) il cono deve includere l'intera zona di trasformazione ed almeno 1 cm di endocervice (12);
- nella donna con GSC risalta, il cono deve includere la zona di trasformazione e 25 mm (NHSCSP)(12) o 30 mm di endocervice (ASCCP)(7, 13);
- anche se alcuni autori suggeriscono l'uso della lama fredda non esistono in letteratura prove definitive sulla superiorità di una metodica rispetto all'altra nel trattamento conservativo dell' AIS (16,17).

L'utilizzo della sola chirurgia conservativa impone nelle pazienti trattate per AIS un follow-up accurato ed attento. La SICPCV suggeriva già nel 2002 l'esecuzione di controlli semestrali per 2 anni dove il controllo comprendeva la colposcopia e la citologia (a conferma della buona sensibilità del cyto-brush rispetto ad altre metodiche). La sempre più stretta correlazione evidenziata tra HPV e AIS e la sicurezza raggiunta sull'alto valore predittivo negativo dell' HPV test HC2 hanno

consentito di introdurre questo test anche nel follow up dell'AIS (16). Recenti studi (1) hanno dimostrato la validità di questo approccio: l'associazione Pap-test ed HPV test già dopo 6 mesi dall'intervento dimostra avere alta sensibilità ed alto valore predittivo negativo (rispettivamente il 90% e l'88.9%), destinati ad aumentare se i due controlli vengono ripetuti nel tempo.

## Materiali e metodi

Dal 2004 al 2006 nel Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva della Clinica Ostetrico Ginecologica dell'Università di Verona sono stati diagnosticati e trattati 7 casi di AIS (2 puri e 5 associati a CIN).

La Tabella 1 riassume i percorsi diagnostici e terapeutici con i risultati citologici, istologici e, quando eseguiti, virologici.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a conizzazione diagnostica a cui ha fatto seguito in 2 casi l'isterectomia. Le altre 5 pazienti sono state trattate solo con intervento conservativo e successivamente seguite nel tempo secondo gli schemi della SICPCV con citologie e colposcopie semestrali per almeno due anni e poi con controlli annuali. Per il trattamento chirurgico conservativo sono sempre state utilizzate tecniche a radiofrequenza: cilindrazioni con ago (eseguite in regime di ricovero) in 3 casi, conizzazioni ambulatoriali con ansa (semplici o con approfondimento) in 4 casi. Una cilindrazione (L.A.) in prima giornata si è complicata con un'importante emorragia per cui è stato necessario eseguire una sutura emostatica della cervice.

Nella nostra esperienza l'AIS si è presentato come unifocale solo in 2 casi: V.M. e C.G. che ha presentato un solo focolaio di AIS asportato con la biopsia mentre la conizzazione ha evidenziato come residua solo una lesione squamosa.

La lunghezza dei coni, o la loro somma se doppi, è sempre stata superiore a 10 mm con margine endocervicale libero da malattia eccetto che in un caso (P.M.) in cui l'isterectomia eseguita successivamente non ha però evidenziato (come per l'altra isterectomia - T.L.) malattia residua. I 2 coni di approfondimento eseguiti (D.E., G.M.) sono risultati negativi: negli altri casi la distanza della lesione ghiandolare dall'apice del cono è risultata sempre superiore ai 10 mm.

La paziente V.M. 18 mesi dopo la conizzazione ha partorito a termine (con taglio cesareo per distacco di placenta) un neonato vivo e vitale.

I controlli di follow up, a seconda del momento dell'intervento, sono stati come minimo 4 fino ad un massimo di 7 per ogni paziente e sono risultati finora tutti negativi. In 3 casi (D.E., G.M. e C.G.) nell'ultimo controllo è stata eseguita anche la ricerca del DNA virale con metodica HC2 con esito anche in questo caso negativo.

## Discussione

La nostra esperienza, pur estremamente limitata per numero di pazienti, ci consente alcune riflessioni.

La diagnosi citologica delle lesioni ghiandolari endocervicali si è dimostrata anche nella nostra casistica più sensibile rispetto al curettage del canale cervicale: nei 2 casi infatti in cui è stata utilizzata (per un sospetto citologico) questa tecnica è risultata falsamente negativa.

Altrettanto inutile per una diagnosi clinica di AIS si è rivelata la colposcopia che tuttavia è stata preziosa nel guidare la scelta del tipo di intervento da fare e le modalità della sua esecuzione: essendo spesso la diagnosi di AIS un reperto casuale rinvenuto sul cono già eseguito per una patologia squamosa è estremamente importante che l'intervento escissionale primitivo garantisca una buona radicalità chirurgica (ottenibile solo con la colposcopia) e offra al patologo un pezzo operatorio che consenta una precisa valutazione istologica.

Resta infine indispensabile sottolineare che l'AIS è una malattia in cui i trattamenti chirurgici conservativi non garantiscono una certezza di radicalità anche se i margini dell'escissione sono indenni: per questo motivo anche oggi la terapia di prima scelta deve essere ritenuta la chirurgia demolitiva. Se nei casi da noi trattati è stata data una netta preferenza ai trattamenti conservativi, questo è giustificato dall'affidabilità, dalle motivazioni e dal coinvolgimento delle pazienti, peraltro ancora giovani, e dal fatto che il nostro centro, di dimensioni ancora contenute e completamente informatizzato, ci garantisce una buona sorveglianza delle pazienti in follow up. Anche i risultati da noi ottenuti non sono certamente quelli attesi: i casi riportati in letteratura di persistenza-recidiva di malattia in coni a margini liberi sono infatti frequenti e se di solito non raggiungono il 10% (18, 19, 20) in alcune casistiche queste percentuali vengono superate arrivando fino al 26% (1, 21, 22). Se nella nostra esperienza non si sono verificate finora persistenze o recidive crediamo sia conseguenza dell'esiguo numero di pazienti trattate, che non consente pertanto valutazioni statistiche, o forse del periodo troppo breve di follow up a cui le pazienti sono state finora sottoposte. A conclusione di queste nostre riflessioni possiamo affermare che la valutazione sul cono dei parametri prognostici di persistenza dell'AIS riportati dalla letteratura può essere di aiuto al clinico per escludere a priori la possibilità di ritenere radicale un trattamento conservativo già eseguito se questo non soddisfa i requisiti richiesti. Nei casi invece in cui si decida di seguire con controlli nel tempo le pazienti conizzate è certamente di conforto per il ginecologo il sapere che la ripetuta negatività dell'associazione Pap ed HPV test offre una buona sicurezza di guarigione dalla malattia, superiore comunque a quella della sola citologia.

**Tabella 1. - Casi di AIS : percorsi diagnostico terapeutici e risultati citologici, istologici e virologici**

PZ	ETÀ	PAP	COLPO	B	ECC	ETV	BE	TECNICA CONO	LUNG CONO (mm)	H CIN CONO	AIS CONO	MARG CONO	DIST AP-LES (mm)	IST ISTER	F.U.	HPV Test
LA	48	AGC x2	NEG	-	NEG	NEG	NEG	AGO	40	NO	multifocale	L	23		NEG	-
TL	61	AIS HSIL	Non concl	-	-	NEG	NEG	AGO	30	SI	multifocale	L	13	NEG		-
VM	33	HSIL	POS	CIN 3	-	NEG	-	ANSA	13	SI	monofocale	L	>10		NEG	-
PM	55	AIS	Non concl	-	NEG	NEG	NEG	AGO	27	NO	multifocale	Dubbio	-	NEG		-
DE	31	HSIL	POS	CIN 2 AIS	-	NEG	-	ANSA + APPROF	5+7	SI	multifocale	L	Approf neg		NEG	NEG
GM	35	HSIL	POS	CIN 3	-	NEG	-	ANSA + APPROF	6+8	SI	multifocale	L	Approf neg		NEG	NEG
CG	33	HSIL	POS	CIN 3 AIS	-	NEG	-	ANSA	13	SI	NO	L	-		NEG	NEG

## Bibliografia

- S. Costa et al. "Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix". *Gynecol Oncol* 2007; 106:170-176.
- TJ. Eide "Cancer of the uterine cervix in Norway by histologic type, 1970-84". *J Nat Cancer Inst* 1987;79:199-205.
- AP. Vizcaino et al. "International trend in the incidence of cervical cancer: adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas". *Int J Cancer* 1998;75:536-45.
- HP van de Nieuwenhof et al. "Significant decrease of adenocarcinoma in situ not reflected in cervical adenocarcinoma incidence in the Netherlands 1989-2003". *Br J Cancer* 2008; 98(1): 165-167.
- H. Mitchell et al. "Cervical cytology reported as negative risk of adenocarcinomas of uterine cervix: no strong evidence of benefit". *Br J Cancer* 1995;71:894-7.
- S. Ruba et al. "Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. Screening and diagnostic errors in Papaincolau smears". *Cancer Cytopath* 2004; 102:280-7.
- "Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities", ASCCP 2005
- JM Walboomers et al. "Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide". *J Pathol* 1999;189:12-9.
- EC Pirog et al. "Proliferative activity of benign and neoplastic endocervical epithelium and correlation with HPV DNA detection". *Int J of Gynecol Pathol* 2002; 21(1):22-26.
- GD Zielinski et al. "The presence of high-risk HPV combined with specific p53 and p16 INK 4a expression patterns points to high-risk HPV as the main causative agent for adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix". *J Pathol* 2003; 201:535-43
- S. Andersson et al. "The role of Human Papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis". *Eur J Cancer* 2001; 37: 246-50
- "Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme". Publication No. 20, NHSCSP (National Health Service Cervical Screening Programme), 2004.
- JL Nicklin et al. "A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative surgery". *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991; 31(2):179-183.
- Bertrand M et al. "The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implications for treatment". *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987; 157(1): 21-25.
- "Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida edizione 2002" a cura della Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV)
- "Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee guida edizione 2006" a cura della Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV)
- C. Dalrymple et al. "Cold knife versus laser cone biopsy for adenocarcinoma in situ of the cervix: a comparison of management and outcome". *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(1):116-20
- Soutter WP et al. "Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe?" *BIOG* 2001; 108:1184
- ES Andersen et al. "AIS of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment". *Gynec Oncol* 2002; 86:365
- AW Kennedy et al. "Further study of the management of cervical adenocarcinoma in situ". *Gynecol Oncol* 2002; 86:361
- J Young et al. "Cervical adenocarcinoma in situ: the predictive value of conization margin status". *AJOG* 2007; 197:195
- SD Shipman et al. "Adenocarcinoma in situ and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix". *Curr Opin Onc* 2001; 13:394