

Percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti con lesioni ghiandolari

F. Sopracordevole

Unità di Oncologia Chirurgica Ginecologica
Centro di Riferimento Oncologico, Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XIX – N. 3 pagg. 5-11

Riassunto

La gestione delle pazienti con lesioni ghiandolari cervicali mantiene ad oggi un notevole grado di incertezza, malgrado i più recenti tentativi classificativi (Bethesda 2001). All'alto valore predittivo positivo -VPP- per patologia ghiandolare o squamosa delle anomalie in cellule ghiandolari al pap test -AGC-, per contro vanno considerate le difficoltà classificative della citologia, la scarsa affidabilità della diagnosi citologica di adenocarcinoma in situ, la scarsa riproducibilità delle diagnosi istologiche delle lesioni ghiandolari preinvasive, e diversità di nomenclatura tra i vari Autori. La sensibilità e la specificità dei metodi di studio dell'epitelio ghiandolare sull'esocervice (colposcopia) e del canale cervicale (citologia mediante brush, raschiamento del canale cervicale, microcolposcopia, endocervicoscopia) sono insoddisfacenti tranne che per l'escissione cilindrica. Il diverso VPP delle AGC con l'età e la necessità di considerare la possibile patologia endometriale hanno portato alle linee guida della ASCCP del 2001 e a quelle della SICPCV del 2002. È necessario però integrare i nuovi dati -anche critici- della letteratura internazionale, differenziare i percorsi diagnostico-terapeutici in funzione della lesione citologica iniziale, dell'età della paziente, e di valutare anche l'accettazione consapevole del rapporto rischio/beneficio delle varie opzioni conservative o demolitive in una società in rapido mutamento. Viene quindi qui proposto un protocollo diagnostico-terapeutico che vuole essere il primo passo del dibattito che porterà in futuro all'aggiornamento delle linee guida della SICPCV.

Introduzione

Le lesioni ghiandolari, sia di origine dall'epitelio cilindrico cervicale come pure da quello endometriale, possono essere un reperto rilevato dal pap test in

donne asintomatiche, un reperto inaspettato in biopsie e soprattutto in pezzi istologici di conizzazioni eseguite per lesioni cervicali squamose intraepiteliali o microinvasive o più raramente in pezzi istologici di isterectomia eseguita per patologia benigna, oppure riscontrate dalla citologia o dall'istologia nel percorso diagnostico in donne con sanguinamenti anomali.

Significato delle anomalie in cellule ghiandolari al pap test e patologia endocervicale preneoplastica e neoplastica

La frequenza del riscontro di Cellule Ghiandolari Atipiche (AGC) nei pap test di screening, in donne senza precedenti anamnestici per patologia cervicale ghiandolare o squamosa (trattata o meno) si aggira, nelle varie casistiche, tra lo 0,1 e poco più dell'1%^{1,2,3}. Le cellule ghiandolari atipiche potranno originare sia dall'epitelio cilindrico dell'esocervice (in caso di ectopia) o dell'endocervice, come pure dall'epitelio endometriale. Le AGC sarebbero di origine endocervicale in circa il 63% dei casi, nel 5% sarebbero di origine endometriale e nel 32% si accompagnerebbero anche a cellule squamose di significato non determinato².

Le AGC potranno essere espressione di alterazioni reattive, di displasie ghiandolari (o neoplasie intraepiteliali ghiandolari, gradabili in lesioni di basso e alto grado), di adenocarcinomi in situ o invasivi di origine endocervicale o endometriale, a loro volta di vario istotipo. Per l'adenocarcinoma cervicale in situ l'istotipo più frequente è quello endocervicale, più raro quello endometriale e quello intestinale; è stato descritto un istotipo tubarico. Tra gli adenocarcinomi mucinosi invasivi il 70% è di istotipo endocervicale, in piccola percentuale sono di istotipo intestinale, raramente di istotipo villoghiandolare (ricordano gli adenomi del colon, forse sono correlati all'uso di estroprogestinici). Poco meno del 30% degli adenocarcinomi sono di istotipo endometriale, di cui è spesso difficile stabilire la primitività. Vanno ricordati, anche se più rari, i tumori a cellule chiare, gli adenocarcinomi sierosi, quelli di derivazione mesonefrica, il carcinoma adenosquamo-

so, il carcinoma adenoido-cistico, alcuni tumori neuroendocrini.

Tra le AGC quelle – in verità rare – contenenti “mucina dorata” (golden-yellow) alla colorazione di Papanicolaou, sono espressione sia dell’adenoma maligno – o minimal deviation adenocarcinoma – come pure di metaplasia pilorica dell’epitelio ghiandolare endocervicale – lesioni caratterizzate da un arrangiamento ghiandolare di tipo lobulare di dimensioni fino a 20 mm in estensione longitudinale e fino a 10 mm in profondità, con aspetti anche di pseudoinfiltrazione – due entità ovviamente di diverso significato prognostico^{4,5}.

Nel caso delle lesioni ghiandolari non è sicuramente affermabile un continuum tra le lesioni ghiandolari displastiche o neoplasie intraepiteliali ghiandolari di basso grado, quelle di alto grado, l’AIS, l’adenocarcinoma microinvasivo e quello invasivo. Peraltro, esistono differenze terminologiche tra i vari Autori nell’ambito delle lesioni preneoplastiche, dove i termini displasia ghiandolare e neoplasia intraepiteliale ghiandolare cervicale si riferiscono a diagnosi scarsamente riproducibili⁶. Il ricorso alla biologia molecolare può essere in grado di identificare le lesioni con significato di neoplasia intraepiteliale, dove è stata riscontrata una sovraespressione delle cicline A e B⁷. Sono stati anche proposti ultimamente nuovi score diagnostici basati sull’atipia nucleare, sulla stratificazione cellulare, sulla entità delle mitosi e dell’apoptosi, per aumentare l’uniformità diagnostica⁸, anche se gli stessi Autori ne raccomandano l’uso non in clinica ma solo a scopo di ricerca⁹, anche allo scopo di identificare i precursori e la storia naturale dell’AIS.

Anomalie in cellule ghiandolari nella classificazione di Bethesda 2001

La nuova classificazione delle alterazioni cellulari al pap test di Bethesda del 2001 modifica tra l’altro la classificazione delle anomalie nelle cellule ghiandolari e ne considera la derivazione endocervicale, endometriale (o non specificata); in relazione all’alto valore predittivo positivo (VPP) delle AGC viene eliminata sia la precedente categoria “probabilmente reattivo” sia il termine “di incerto significato”, anche per eliminare la possibile induzione di comportamenti simili a quelli per l’ASCUS. Si differenziano all’interno delle AGC le forme non altrimenti specificate (AGC-NOS) e quelle suggestive di neoplasia (AGC vs neoplastiche) e si introduce la categoria “probabile adenocarcinoma in situ - AIS”. Tra le anomalie in cellule epiteliali resta la categoria “adenocarcinoma invasivo”, di tipo endocervicale, endometriale, extrauterino o non altrimenti spe-

cificato¹⁰. La differenziazione tra AGC-NOS e le AGC vs neoplastiche ha la sua ragione d’essere in relazione al rispettivo diverso significato prognostico. Infatti nelle AGC – NOS le successive indagini sono negative solo nel 65% dei casi, mentre nel 26% viene rilevata una SIL (in quasi la metà dei casi di alto grado) e un AIS nel 2% dei casi, mentre in un altro 2% si riscontra un adenocarcinoma endocervicale invasivo e nel 5% dei casi un adenocarcinoma endometriale. In presenza invece di AGC verosimilmente neoplastiche mentre la frequenza SIL permane attorno al 20% (ma con una frequenza tra queste di lesioni di alto grado fino al 70% dei casi) quella di AIS può giungere al 48% e possono essere presenti adenocarcinomi endocervicali invasivi fino al 12% dei casi. Questo diverso VPP tra le due categorie ne giustifica la diversa classificazione^{11,12}. Il VPP delle AGC o delle AGUS complessivamente considerate in letteratura è riportato con variazioni molto ampie (dal 9 al 54% per la SIL, dallo 0 all’8% per l’AIS, dall’1 al 9% per l’adenocarcinoma invasivo^{3,11,12,13,14,15}, ma uno studio recente riporta un VPP complessivo per lesioni ghiandolari (almeno L-GIN – low grade glandular intraepithelial neoplasia-) e squamose (almeno H-SIL) del 72% (55,7% per sole lesioni squamose)¹⁶. Nelle donne in menopausa la frequenza di AGC sarebbe simile a quella delle donne in premenopausa, ma sarebbe molto più alta (fino al 54%) la possibilità di riscontrare un adenocarcinoma – più frequentemente endometriale che endocervicale - nel successivo percorso diagnostico o al follow-up, mentre nel 26% verrebbe poi riscontrata una H-SIL¹³. Secondo altri Autori in presenza di AGC vs neoplastiche la possibilità di riscontrare una neoplasia maligna andrebbe dal 18,2% per età inferiore a 35 anni al 68% in donne di età superiore a 55 anni¹⁷, suggerendo in tutti i casi protocolli diagnostici intensivi. Una recente critica all’introduzione dall’AIS tra le categorie citologiche nella classificazione di Bethesda 2001 riporta in un lavoro di review tra esperti fino al 12% di falsi negativi e una corretta interpretazione solo nel 46% dei casi¹⁸, con un’accuratezza diagnostica molto più bassa che per le altre lesioni di alto grado.

Per contro, la correlazione tra AGC vs neoplastiche e la diagnosi finale è risultata statisticamente significativa, come pure quella tra AGC vs endocervicali e la localizzazione di patologia nella cervice¹⁹.

Sulle problematiche relative alla scarsa sensibilità del pap test nella diagnostica dell’AIS va considerato come la gran parte delle conoscenze su questa patologia sia andata sviluppandosi soprattutto negli ultimi 15 anni e già i risultati sarebbero migliori oggi rispetto al passato facendo ben sperare per il futuro²⁰.

Le ACG quindi possono essere sia l’indice di una lesio-

ne ghiandolare ma possono anche essere un fenomeno di accompagnamento di una lesione squamosa: in questo caso si tratta di cellule che desquamano al confine con la lesione squamosa, con atipie reattive alla stessa. È stato infatti dimostrato che le cellule ghiandolari benigne adiacenti alle lesioni squamose presentano una percentuale di positività al MIB1 simile a quella dell'epitelio ghiandolare endocervicale neoplastico²¹. Inoltre, in caso di H-SIL la presenza di AGC sarebbe indicativa di un interessamento degli sfondati ghiandolari da parte della CIN (5 volte più frequente rispetto ai casi senza AGC)²².

Non va però dimenticato che i due tipi di lesioni, squamose e ghiandolari, possono coesistere^{23,24,25}, e che entrambe possono derivare dalle stesse cellule di riserva totipotenti.

Management delle AGC al pap test: invio a colposcopia

La prima tappa diagnostica in una paziente con AGC sarà, alla luce di quanto sopra descritto e in accordo con le linee guida della SICPCV²⁶ e della ASCCP^{27,28} l'invio a colposcopia. Per altri Autori in tutte le donne con AGC dovrebbe essere studiata in prima battuta sempre anche l'endocervice^{3,29} mediante curettage endocervicale e, nelle donne in postmenopausa o con sanguinamenti anomali, deve essere sempre studiato anche l'endometrio. Secondo le linee guida dell'ASCCP le pazienti le cui AGC vengono identificate come cellule endometriali atipiche vengono direttamente indirizzate allo studio della cavità endometriale. L'invio a colposcopia ha inoltre la sua base razionale non solo sulla possibilità di identificare le lesioni squamose che possono aver indotto anomalie in cellule ghiandolari, ma anche sulla frequente localizzazione a ridosso della GSC delle alterazioni ghiandolari e soprattutto dell' AIS. L'istotipo endocervicale sarebbe localizzato in circa il 90% dei casi entro i 5 mm adiacenti alla GSC³⁰ e l'invasione iniziale di solito avverrebbe a livello della GSC, tranne che per le varianti endometrioidi ed intestinale che possono originare più in alto nel canale cervicale³¹; in ogni caso la possibilità di lesioni satelliti all'interno del canale e di lesioni multifocali si aggira per l' AIS attorno al 15%^{32,33}. Il limite della colposcopia resta la sua scarsa sensibilità per la diagnostica delle lesioni ghiandolari anche quando queste sono localizzate in aree visibili con il colposcopio. Infatti, la presenza di una displasia ghiandolare o di un AIS può essere solo suggerita da reperti comunque aspecifici quali il disordine strutturale delle papille endocervicali, che possono essere ipertrofiche, rami-

ficcate, fragili e facilmente sanguinanti. Solo in caso di adenocarcinoma invasivo la colposcopia può essere suggestiva, anche se non specifica, di quadri diversi che vanno da aree cerebriformi che protrudono dal canale, aree ulcerate, erosioni, proliferazioni acetobianche sanguinanti, spesso associate in periferia ai quadri colposcopici (ANTZ G1 e G2) delle lesioni intraepiteliali squamose eventualmente concomitanti³⁴.

Metodi di studio dell'endocollo

L'endocervice potrà essere studiata con metodiche cieche (citologia endocervicale con cytobrush, curettage del canale cervicale (ECC)) o con metodiche che cercano di individuare topograficamente l'eventuale lesione, (endocervicoscopia, microcolpoisteroscopia), o con l'escissione cilindrica diagnostica (chirurgica, laser, con ago a radiofrequenza) del tessuto circostante il canale cervicale. Tutte le metodiche, tranne ovviamente l'ultima, presentano comunque dei limiti diagnostici già nella ricerca delle lesioni endocervicali squamose. Tali limiti saranno ancora più importanti nella ricerca delle lesioni ghiandolari.

a) citologia endocervicale con cytobrush e curettage del canale cervicale (ECC)

Non è superfluo ricordare che il prelievo endocervicale va fatto con il cytobrush: è più rappresentativo (94% di presenza di cellule endocervicali contro il 48%) del cotton fioc³⁵. In ogni caso l'affidabilità diagnostica per le lesioni ghiandolari è bassa, caratterizzata da una scarsa specificità¹⁶. Tra le metodiche cieche la citologia endocervicale mediante cytobrush sembrerebbe più affidabile dell'ECC: quest'ultimo spesso non è rappresentativo dell'intera mucosa endocervicale asportandone solo una parte e nel 12% dei casi non sarebbe adeguato per scarsità di materiale, mentre il brush sfiorerebbe il 100% di adeguatezza³⁶, anche se recenti studi sostengono che l'ECC resta la metodica di scelta per lo studio del canale cervicale³⁷. Sembra che l'ECC non sia affidabile neppure per diagnosticare malattia satellite residua a monte dopo conizzazione per AIS (positività per AIS nella successiva isterectomia in 18/27 pazienti con ECC negativo e in 10/13 con ECC positivo³⁸).

b) microcolpoisteroscopia

Nata con l'intento di eseguire una diagnosi con criteri citopatologici dopo applicazione di colorante vitale e indagine a contatto a forte ingrandimento (150x), presenta limiti di sensibilità (è in grado di identificare solo indirettamente lesioni degli strati non superficiali della mucosa o di quanto presente a livello degli sfondati pseudoghiandolari); necessita

inoltre di operatori esperti con conoscenze citopatologiche. Non è mai entrata nella normale routine ginecologica, e resta appannaggio di pochi centri.

c) endocervicoscopia

È la colposcopia dell'endocollo³⁹, eseguita con un isteroscopio dopo applicazione di acido acetico al 5%; utilizza gli stessi parametri morfologici della colposcopia e quindi ne avrà anche i limiti intrinseci di sensibilità diagnostica per l'AIS e l'adenocarcinoma invasivo; è stato riportato che fino al 18% dei casi allo stadio FIGO I B1 o superiore presentavano aspetti colposcopici normali⁴⁰.

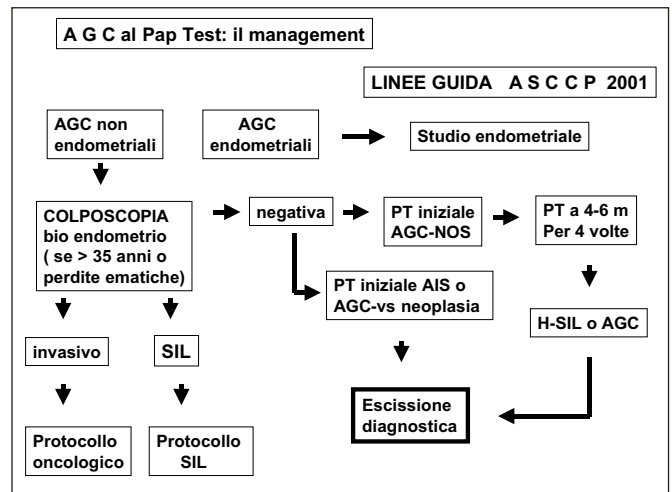
d) escissione cilindrica

L'intervento, con qualsiasi metodica venga eseguito, deve comprendere lateralmente gli sfondati pseudoghiandolari; allo scopo può essere utile l'impiego di un colorante vitale che impregni le pseudoghiandole. Deve essere eseguito sotto guida colposcopica, allo scopo di essere radicali ma il più possibile conservativi sul resto della cervice. Il pezzo, i cui margini debbono essere leggibili, sarà accuratamente valutato dal patologo, e in molti casi l'intervento oltre a permettere una diagnosi definitiva potrà essere anche terapeutico.

Proposta di un protocollo di diagnosi e trattamento delle alterazioni ghiandolari

Attualmente la gestione delle donne con AGC al pap test è codificata nel protocollo presente nelle linee guida 2002 della SICPCV (Tabella 1). Le linee guida 2001 della ASCCP (Tabella 2) prevedono l'invio di tutte le donne con AGC alla colposcopia (tranne quelle con AGC di origine endometriale, che vengono inviate allo studio dell'endometrio); lo studio endometriale è comunque proposto a tutte le donne con AGC ed età >35 anni. Con col-

Tabella 2



poscopia negativa il percorso viene differenziato in relazione alla diagnosi citologica iniziale: per AGC vs neoplastiche viene eseguita l'escissione cilindrica diagnostica, mentre con AGC-nos al pap test la paziente viene sottoposta a follow-up citologico ogni 4-6 mesi per 4 volte, con invio ad escissione se compare H-SIL o AGC. Questa impostazione raccoglie almeno in parte le evidenze della letteratura che pongono un diverso VPP per le AGC-nos rispetto a quello delle AGC vs neoplastiche. Emerge inoltre in letteratura come il VPP per neoplasia ghiandolare vari con l'età, con un aumento di neoplasie sia endocervicali ma soprattutto endometriali nelle donne meno giovani.

Viene qui illustrata una proposta di protocollo che cerca di tener conto di tutte queste variabili e delle più recenti indicazioni della letteratura

In presenza di AGC di qualsiasi tipo al pap test la paziente verrà inviata a colposcopia

a) donna giovane asintomatica con AGC-NOS (Tabella 3)

1 - con GSC visibile:

- se NTZ: potremo sia studiare il canale cervicale (ad esempio ripetendo un brush endocervicale) sia eseguire un controllo ravvicinato a 6 mesi; se tutto resta negativo, sono consigliabili, secondo l'ASCCP, quattro controlli semestrali prima di far tornare la paziente al ritmo dello screening; in caso di persistenza di AGC citologica saranno indicate tutte le indagini diagnostiche fino all'escissione cilindrica;

- se colposcopia positiva: il protocollo sarà determinato dall'esito della biopsia: trattamento escissionale in caso di AIS o H-SIL, protocollo oncologico adeguato in caso di invasivo squamoso o ghiando-

Tabella 1

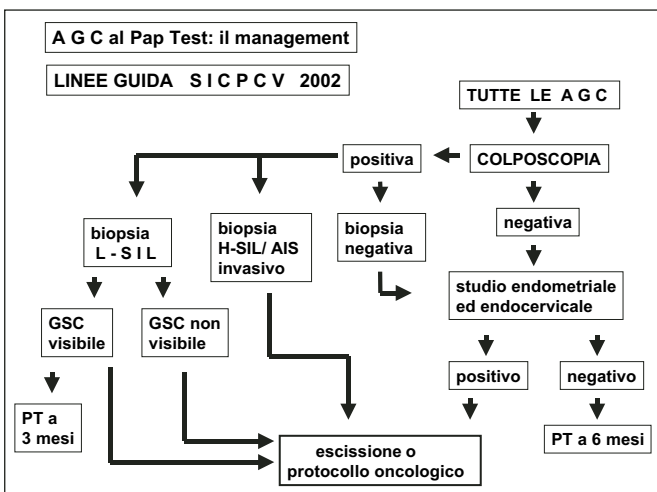
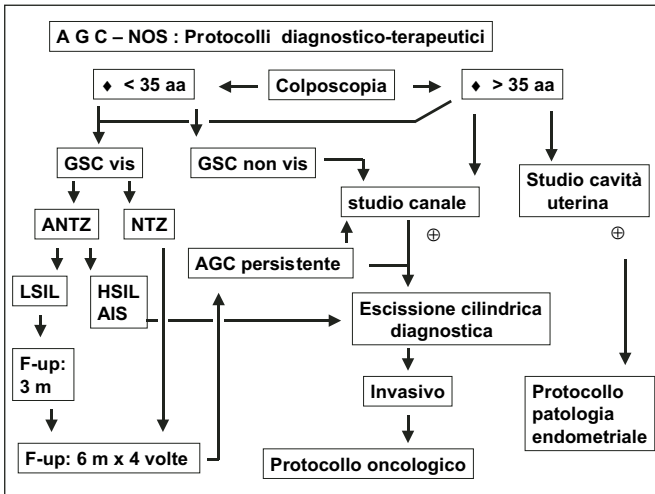


Tabella 3



lare, trattamento escissionale o follow up stretto (controllo a tre mesi) in caso di CIN1 (che potrebbe essere una lesione di accompagnamento...). In quest'ultimo caso dopo il controllo a tre mesi seguiranno controlli semestrali e, in accordo con la ASCCP, prima di tornare al ritmo dello screening sarà consigliabile eseguire controlli semestrali negativi per almeno due anni.

2 - con GSC non visibile:

in ogni caso dovrà essere studiato l'endocollo, e, in presenza di persistenza citologica, si dovrà arrivare anche all'escissione cilindrica diagnostica.

b) donna di età superiore a 35 anni con AGC-NOS (Tabella 3) indipendentemente dall'esito della colposcopia è indicato lo studio del canale cervicale; per persistenza, anche a GSC visibile, sarà indicato, dopo le altre metodiche, anche lo studio della cavità endometriale e l'escissione cilindrica diagnostica cervicale.

c) presenza di AGC vs neoplastiche (Tabella 4)

indipendentemente dall'età è indicato lo studio del canale cervicale; in presenza di negatività nel canale, in considerazione anche della bassa affidabilità della diagnosi citologica, soprattutto in donne giovani,

potrebbe essere indicata la revisione del preparato iniziale da un gruppo di esperti prima di procedere all'escissione diagnostica. Sopra i 35 anni e tanto più in menopausa è indicato lo studio della cavità endometriale.

d) donna sintomatica con AGC (perdite ematiche atipiche...) (Tabella 4)

a qualsiasi età è indicato lo studio sia dell'endocervice che della cavità endometriale, fino all'escissione cilindrica diagnostica cervicale.

Management dopo diagnosi istologica di neoplasia intraepiteliale cervicale ghiandolare

a) di basso grado:

non ci sono indicazioni precise in letteratura (la diagnosi stessa è difficilmente riproducibile): se diagnosi su biopsia /ECC può essere indicato il follow-up, se la diagnosi è stata posta dopo escissione questa è già il trattamento definitivo; il follow-up dovrà prevedere lo studio del canale cervicale;

b) di alto grado:

è indicata l'escissione cilindrica, che è trattamento sufficiente in donna giovane; se i margini sono indenni; a margini positivi è indicata l'ulteriore escissione cilindrica. In donna in perimenopausa o in menopausa, a margini indenni può essere proposto il follow-up solo in donne che diano un consenso consapevole dopo essere state adeguatamente informate sulle possibilità di recidiva e sulle difficoltà del follow-up stesso; negli altri casi è consigliabile l'isterectomia. In donna in perimenopausa o in menopausa è consigliabile l'isterectomia. Dopo terapia conservativa il follow-up deve prevedere lo studio del canale cervicale. Non sono presenti protocolli standardizzati di follow-up in letteratura, ma il follow-up dovrebbe essere almeno semestrale per due anni e quindi annuale per almeno 5 anni, analogamente alle lesioni squamose di alto grado.

Management dell'AIS (Tabella 5)

La diagnosi citologica impone lo studio del canale cervicale; se questo è negativo, in considerazione anche della bassa affidabilità della diagnosi citologica, soprattutto in donne giovani, potrebbe essere indicata la revisione del preparato iniziale da un gruppo di esperti prima di procedere all'escissione diagnostica. Peraltro, è solo l'esame istologico dell'intera lesione che permette di effettuare la diagnosi di certezza di AIS come pure di indirizzare la terapia successiva (isterectomia radicale o meno) in caso di invasivo; la conferma di AIS sul cono a margini liberi permetterà di considerare la conizzazione trattamento definitivo in donne giovani o che non abbiano ancora concluso il loro percorso riproduttivo, sempre che venga consapevolmente garantito il follow-up⁴¹, mentre con margini positivi dovrà essere eseguito un recono. Alla

Tabella 4

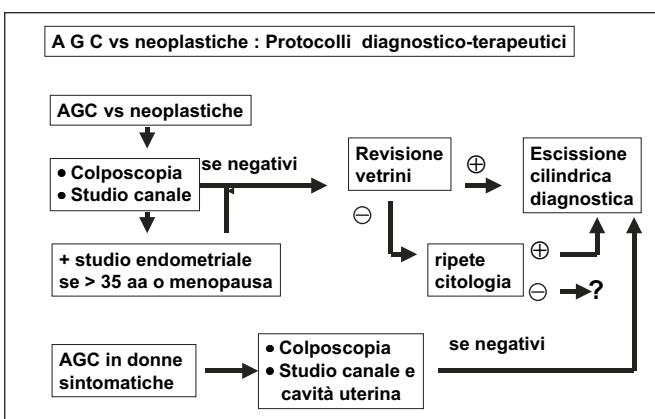
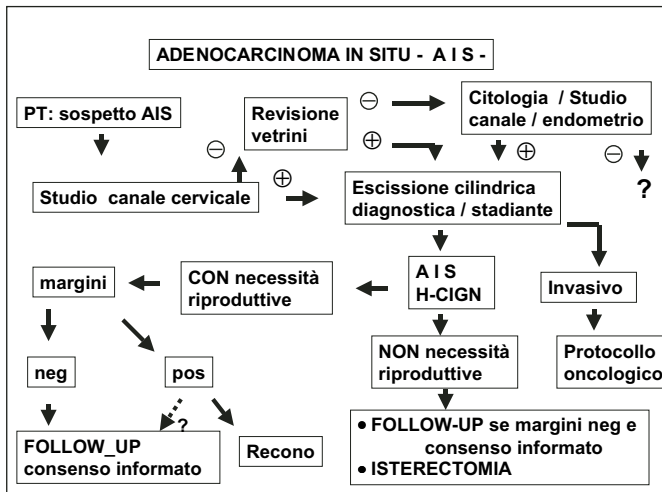


Tabella 5



donna in perimenopausa o in menopausa, con margini indenni sul cilindro escisso, può essere proposto il follow-up solo in presenza di una adesione consapevole allo stesso dopo adeguata informazione sulle possibilità di recidiva e sulle difficoltà diagnostiche del follow-up stesso; negli altri casi è consigliabile l'isterectomia. In caso di terapia conservativa il follow-up dovrà prevedere lo studio del canale ed essere almeno semestrale per 2 anni e quindi annuale per almeno i 5 anni successivi.

Management dell'adenocarcinoma microinvasivo

La conizzazione eseguita per sospetto AIS o per sospetta neoplasia ghiandolare invasiva potrà rivelare la presenza di un adenocarcinoma endocervicale microinvasivo (stadio FIGO IA). In presenza di lesioni allo stadio FIGO Ia1, in donne giovani desiderose di prole, che accettino consapevolmente il follow up, la conizzazione con margini liberi può essere considerata trattamento definitivo^{42,43,44}. In pazienti giovani selezionate la terapia conservativa potrebbe essere sufficiente, integrata quando indicato da linfadenectomia laparoscopica, sempre se con margini liberi, anche per infiltrazioni fino a 5 mm (stadio FIGO IA2) quando le stesse pazienti siano adeguatamente informate sulla possibilità di recidive e se disposte ad accurato e stretto follow up⁴⁵. Va ricordato che non sono reperibili sufficienti dati in letteratura per suggerire il trat-

tamento conservativo allo stadio IA2, e che anche allo stadio IA1 senza infiltrazione degli spazi linfovascolari sono segnalati casi aneddotici di recidiva⁴⁶, mentre sta emergendo come istotipi diversi (endometriode, intestinale) potrebbero necessitare di approcci terapeutici diversi⁴⁷. In tutti gli altri casi (donne in menopausa, perimenopausa, senza desiderio di prole) è indicata l'isterectomia anche allo stadio IA1; non ci sono dati in letteratura che suffraghino l'esecuzione dell'isterectomia radicale, mentre è indicata la linfadenectomia nei casi con infiltrazione degli spazi linfovascolari o nei casi allo stadio IA2.

Conclusioni

I protocolli diagnostico-terapeutici per le pazienti con AGC al pap test o comunque con diagnosi cito-istologica di lesione ghiandolare sono in continuo divenire, mediati sia dalle poche certezze sia dalle numerose voci discordi e alle volte contrastanti che ancor oggi la letteratura internazionale è in grado di offrire. Va ricordato che l'affidabilità diagnostica citologica in questo settore è notevolmente più bassa che per le lesioni squamose, che la colposcopia è poco sensibile per le lesioni ghiandolari anche quando l'epitelio cilindrico è visibile, mentre sono poco sensibili i metodi di studio dell'endocollo, e anche i concetti "istologici" relativi alle lesioni preinvasive ghiandolari non sono così sicuri e uniformi come per le lesioni squamose. La riflessione costante, critica, basata sull'"evidence based medicine" delle linee guida in questo ambito può essere difficile e lasciare comunque spazi notevoli di incertezza. È doveroso ricordare, malgrado questi livelli di incertezza, la necessità di essere radicali sulle lesioni potenzialmente evolutive nel massimo rispetto delle strutture sane, optando sempre quando possibile per interventi conservativi, rispettosi dell'integrità psicofisica della paziente. Questa proposta di protocollo sulla gestione della paziente con lesioni ghiandolari può essere uno stimolo alla discussione in atto su questo tema, finalizzata all'aggiornamento delle linee guida.

Bibliografia

<p>1. Krane J.F., Lee K.R., Sun D., Yuan L., Crum C.P.: Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. <i>Am J Clin Pathol</i> 2004;121:87-92</p> <p>2. Hemelt B.A., Bengneaud W.P., Finan M.A.: Is colposcopy always necessary with atypical glandular cells of undetermined significance on Papanicolaou smears?</p>	<p>Prim Care Update Ob Gyns 2001;8:18-21</p> <p>3. Hammoud M.M., Haefner H.K., Michael C.W., Ansbacher R.: Atypical glandular cells of undetermined significance. Histologic findings and proposed management. <i>J Reprod Med</i> 2002;47:226-70</p> <p>4. Hata S., Mikami Y, Manabe T.: Diagnostic significance of endocervical glandular cells</p>	<p>with "golden-yellow" mucin on pap smear. <i>Diagn Cytopathol</i> 2002;27:80-4</p> <p>5. Mikami Ym Hata S., Melamed J., Fujiwara K., Manabe T.: Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype. <i>Histopathology</i> 2001; 39:364-72</p> <p>6. Lee K.R.: Symposium part 4: Should</p>	<p>pathologists diagnose endocervical preneoplastic lesions "less than" adenocarcinoma in situ? <i>Counterpoint. Int J Gynecol Pathol</i> 2003;22:22-24.</p> <p>7. El-Ghobashy A.A., Shaaban A.M., Herod J., Innes J., Prime W., Simon Herrington C.: Overexpression of cyclins A and B as markers of neoplastic glandular lesions of the cervix.</p>
---	---	--	---

- Gynecol Oncol 2004; 92:628-34
8. Ioffe O.B., Sagae S., Moritani S., Dahamouh L., Chen T.T., Silverberg S.G.: Proposal of a new scorino scheme for the diagnosis of noninvasive endocervical glandular lesions. *Am J Surg Pathol* 2003;27:452-60
9. Ioffe O.B., Sagae S., Moritani S., Dahamouh L., Chen T.T., Silverberg S.G.: Symposium part 3: Should pathologists diagnose endocervical preneoplastic lesions "less than" adenocarcinoma in situ? Point. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:18-21
10. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 2002, 287, 2114-9
11. Jones BA, Novis DA: Follow-up of abnormal gynaecologic cytology: a college of American Pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124, 665-671
12. Jones BA, Novis DA: Cervical biopsy-cytology correlation: a College of American Pathologists Q-probes study of 22439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1996, 20, 523-531
13. Chhieng D.G., Elgert P., Cohen J.M., Cangiarella J.F.: Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer* 2001;93(1);1-7
14. Ronnet B.M., Manos M.M., Ransley J.E. et al.: Atypical glandular cells of undetermined significance (agus). *Hum Pathol* 1999; 30:816-825
15. Zweizig S, Noller K., Reale F., Collis S., Resseguie L.: Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance cervical cytology. *Gynecol Oncol* 1997;65:314-318
16. Mathers M.E., Johnson S.J., Wadehra V.: How predictive is a cervical smear suggesting glandular neoplasia? *Cytopathology* 2002;13:83-91
17. Hare A.A., Duncan A.R., Sharp A.J.: Cytology suggestive of glandular neoplasia: outcomes and suggested management. *Cytopathology* 2003;14:12-8
18. Renshaw A.A., Mody D.R., Lozano R.L., Volk E.E., Walsh M.K., Davey D.D., Birdsong G.G.: Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in Papanicolaou tests: comparison of diagnostic accuracy with other high-grade lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:153-7
19. Tam K.F., Cheung A.N., Liu K.L., Ng T.Y., Pun T.C., Chan Y.M., Wong L.C., Ng A.W., Ngan H.Y.: A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol* 2003;91:603-7
20. Schoolland M., Segal A., Allpress S., Miranda A., Frost F.A., Sterret G.F.: Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer* 2002;96:330-7
21. Pirog E.C., Isacson C., Szaboles M.J., Kleter B., Quint W., Richart R.M.: Proliferative activity of benign and neoplastic endocervical epithelium and correlation with HPV DNA detection. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:22-6
22. Mattosinho de Castro Ferraz G., Focchi J., Stavale J.N., Nicolau S.M., Rodriguez de Lima G., Baracat E.C.: Atypical glandular cells of undetermined significance. Cytologic predictive value for glandular involvement in high grade squamous intraepithelial lesions. *Acta Cytol* 2003;47:154-8
23. Sopracordevole F.: Occult glandular intraepithelial or invasive endocervical lesions and treatment of high grade squamous intraepithelial cervical lesions. Proceedings of the XI International Congress of Cervical Pathology and Colposcopy. Barcelona, 9-13 June 2002. J Cortès and R Labastida EDS, Monduzzi Ed, Bologna, 2002, pp315-6
24. Yasuda M., Tanaka K., Kurose T., Sasagawa M., mHando T.: A study on the association between glandular dysplasia and cervical squamous neoplasia in surgical specimens Nippon Samka-Fujinka-Gakkai-Zasshi 1996;48(1):32-6
25. Sopracordevole F.: Neoplasie intraepiteliali ed invasive occulte dell'endocoll. *Ginecologia e Ostetricia Oggi* 1998;2:3-6
26. Consiglio Direttivo SICPCV Gestione della paziente con Pap test anormale – Linee Guida 2002. *La Colposcopia in Italia* 2002;1:6-28
27. Wright T.C., Cox J.T., Massad L.S., Twigg L.B., Wilkinson E.J. ASCCP sponsor consensus conference: 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama* 2002;287:2120-9
28. Levine L., Lucci J.A. 3rd, Dinh T.V.: Atypical glandular cells: new Bethesda terminology and management guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:399-406
29. Gingrich P.M.: Management and follow-up of abnormal Papanicolaou tests. *J Am Med Women Assoc* 2004;59:54-60
30. Bertrand M., Likrish G.M., Colgan T.J.: The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implication for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:21-6
31. Lee K.R., Flynn C.E.: Early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Cancer* 2000;89:1048-55
32. Yasuda M., Tanaka K., Kurose T., Sasagawa M., mHando T.: A study on the association between glandular dysplasia and cervical squamous neoplasia in surgical specimens Nippon Samka-Fujinka-Gakkai-Zasshi 1996;48(1):32-6
33. Richart R.M., Fu Y.S., Winkler B.: Pathology of cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia. In: *Gynecologic Oncology: Fundamental Principles and Clinical Practice*. Coppleson M. Editor, Churchill Livingstone, 1992, pp 566-568
34. Boselli F.: Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore. *Mediacom Ed Casinalbo – Mo* 2003, p 63-94
35. Hoffman M.S., Gordy L.W., Cavanagh D.: Use of the cytobrush for cervical sampling after cryotherapy. *Acta Cytol* 1991;35(1):79-80
36. Mogensen S.T., Bak M., Dueholm M., Frost L., Knoblauch N.O., Praest J., Svanholm H.: Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(1):69-73
37. Klam S., Arsenau J., Mansour N., Franco E., Ferenczy A.: Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing. *Obstet Gynecol* 2000;96(1):90-4
38. Denehy T.R., Gregori C.A., Breen J.L.: Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997;90(1):1-6
39. Izzo S., Negrotti S., Stanco D., Ardovino I.: L'esame dell'endocervice: la colposcopia dell'endocoll, ovvero l'endocervicoscopia. In: *Patologia cervicovaginale: dal laboratorio alla clinica*. Atti del XVII Congresso della SICPCV, Vecchione A., Villani C., Frega A. Eds, Masson Ed, Roma 2002 pp 119-30
40. Ueki M. in: L.J. Clain, E.L. Trimble: *Cervical Camcer and Preinvasive Neoplasia*, 1996, pp 127-33
41. Andersen E.S., Nielsen K.: Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. *Gynecol Oncol* 2002;86:365-9
42. Kaku T., Kamura T., Sakai K., Amada S., Kobayashi H., Shigematsu T., Saito T., Nakano H.: Early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997;6:281-5
43. Ostor A., Rome R., Quinn M.: Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 77 women. *Obstet Gynecol* 1997;89:88-93
44. Schorge J.O., Lee K.R., Sheets E.E.: Prospective management of stage IA(1) cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):217-20
45. Ostor A.G.: Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(1):29-38
46. Nagarsheth N.P., Maxwell G.L., Bentley R.C., Rodriguez G.: Bilateral pelvic lymph node metastases in a case of FIGO stage IA1 adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;77(3):467-70
47. Zaino R.J.: Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2000; 13(3):261-74