

Adenocarcinoma della cervice uterina (in situ e microinvasivo): problemi di diagnosi e terapia

F. Sopracordevole, M. Angelini, G. De Piero, G. Giorda, R. Sisto, M.C. Visentin, L. Martella, S. Cedrone, P. Viati, E. Campagnutta

U.O. di Oncologia Ginecologica Centro di Riferimento Oncologico di Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XX – N. 2 pagg. 5-11

Introduzione

L'attenzione verso la patologia ghiandolare neoplastica preinvasiva ed invasiva dell'endocervice è aumentata negli ultimi decenni in relazione all'aumentata frequenza (relativa o assoluta) dell'adenocarcinoma. Tale aumento di frequenza è stato segnalato in molti Paesi sviluppati, e solo ultimamente è stato confermato per alcune aree italiane servite da Registri Tumori (per le zone di Firenze e Prato: +5.7% per l'adenocarcinoma; - 1.9% per le forme squamose nel periodo 1985/2000); tale aumento di frequenza è significativo per le donne con età inferiore ai 55 anni. È possibile che l'attuazione degli screening per il carcinoma della cervice uterina abbia contribuito a queste variazioni di incidenza, in quanto la citologia è più sensibile nel rilevare le lesioni preinvasive squamose rispetto a quelle ghiandolari.¹

La diffusione degli HPV oncogeni potrebbe spiegare l'aumento di incidenza degli adenocarcinomi di istotipo endocervicale ma non di altri istotipi (endometrioidi o intestinale): le forme HPV correlate sono significativamente correlate alla presenza di SIL e all'espressione della Ki-67 mentre l'espressione della p-53 non risulta correlata allo stato dell'HPV²

Adenocarcinoma in situ (AIS):

Generalità ed epidemiologia

L'AIS è meno frequente rispetto alle lesioni squamose (rapporto AIS/CIN3 varia tra 1:25 e 1:237 nelle varie casistiche). L'incidenza in aumento negli ultimi anni è stata messa in relazione alle migliori capacità di identificare le lesioni, alla diffusione degli HPV ad alto rischio (HPV18 e non solo)³ e forse, con un meccanismo non chiaro, anche all'uso dei contraccettivi orali⁴.

Variazioni di frequenza nelle varie casistiche sono anche da ascrivere alle controversie classificative delle neoplasie intraepiteliali ghiandolari endocervicali e alla scarsa riproducibilità delle diagnosi⁵, per cui sono stati proposti score diagnostici anatomopatologici specifici basati sull'atipia nucleare, sulla stratificazione cellulare, sull'entità delle mitosi, dell'apoptosi al fine di aumentare l'uniformità diagnostica⁶. Non esiste infatti tra i diversi autori un accordo sulla classificazione delle lesioni ghiandolari intraepiteliali cervicali e sul loro potenziale evolutivo⁷, e anche gli score diagnostici proposti non vengono raccomandati dagli stessi autori per l'uso clinico ma solo a scopo di ricerca anche allo scopo di identificare i precursori e la storia naturale dell'AIS⁸. Analogamente alla CIN è stata descritta la neoplasia intraepiteliale ghiandolare (CIGN) di grado tra I, II e III: per alcuni autori la CIGN 3 e l'AIS coincidono⁷, per altri si tratta di entità distinte. Non è sicuramente afferabile un continuum tra le lesioni ghiandolari displastiche o neoplasie intraepiteliali ghiandolari di basso grado, quelle di alto grado, l'AIS e le forme invasive. Per identificare le lesioni con significato di neoplasia intraepiteliale, che sembrano essere correlate ad una sovraespressione delle cicline A e B, è quindi possibile ricorrere alla biologia molecolare⁹.

L'AIS, sembra oramai accertato, risulta essere il precursore di gran parte degli adenocarcinomi cervicali invasivi⁷.

Con i limiti dovuti alla scarsa numerosità delle casistiche e alle difficoltà classificative l'età media di riscontro dell'AIS va dai 32 ai 40 anni^{10,11,12}. Fino a quasi il 68% dei casi di AIS possono essere riscontrati in donne di meno di 35 anni¹³.

Diagnosi

Il percorso che porta alla diagnosi di AIS può essere vario, considerando la scarsa sensibilità della citologia e della colposcopia per le lesioni intraepiteliali ghiandolari^{13,14}, anche a causa di errori del campionamento¹⁵: solo tra il 38 ed il 69% dei casi viene segnalato dal pap

test^{10,13}. In presenza di cellule ghiandolari atipiche verosimilmente neoplastiche, la presenza di patologia preinvasiva o invasiva potrebbe raggiungere il 29% dei casi, anche se la percentuale di riscontro può essere influenzata dalla metodologia con la quale è stato eseguito il pap-test.¹⁶ Fino al 50% degli AIS può essere un reperto inaspettato in biopsie o in pezzi istologici di conizzazioni eseguite per il riscontro di lesioni squamose di alto grado o invasive^{17,18,19}. Fino al 5% delle donne conizzate per lesione squamosa di alto grado presenterebbe una lesione di alto grado ghiandolare-AIS occulta sincrona²⁰, mentre fino al 30% degli AIS sarebbe accompagnato da lesioni squamose¹³. Più raramente l'AIS viene riscontrato occasionalmente in uteri asportati per patologia benigna, oppure durante il percorso diagnostico in donne con sanguinamenti anomali. Al fine di migliorare le possibilità diagnostiche è stata indagata l'espressione della p16 (che riflette le alterazioni del ciclo cellulare indotte dall'HPV), sovraespressa significativamente secondo alcuni Autori²¹ ma non secondo altri²².

Anatomia patologica e potenziale evolutivo:

È stato dimostrato che l'istotipo endocervicale dell'AIS insorge a ridosso della zona di trasformazione in oltre il 90% dei casi^{23,24,25}, e che si estende prossimamente per continuità all'interno del canale cervicale^{24,25}. Complessivamente la possibilità di lesioni satelliti all'interno del canale cervicale e di lesioni multifocali viene riportata attorno al 15%^{26,27}, ma vanno considerate le difficoltà legate all'interpretazione delle sezioni dei coni¹¹.

In letteratura sembra che sia molto raro il riscontro di lesioni che raggiungano i 20 mm dalla zona di trasformazione.²⁵ Sono presenti almeno quattro varianti istologiche dell'AIS: l'istotipo classico endocervicale, quello intestinale, endometrioidico e quello tubarico. La localizzazione anche in parti del canale cervicale diverse da quelle a ridosso della zona di trasformazione si può verificare soprattutto per l'istotipo intestinale.

Pareri discordi circa la diversità di prognosi in relazione ai diversi istotipi^{7,14}.

La possibilità di evoluzione verso l'adenocarcinoma invasivo è riportata in letteratura ma è difficilmente quantificabile: il riscontro di invasivi dopo conizzazione è raro, e può avvenire sia in presenza di margini liberi che di margini positivi, e viene riferito a distanza fino a 7 anni dalla conizzazione facendo pensare alla possibilità di una nuova malattia più che alla progressione di lesioni preesistenti.^{12,28,29,30} L'invasione iniziale nei casi evolutivi avverrebbe di solito a livello della GSC tranne per le varianti endometrioidico e intestinale che potrebbero originare più in alto nel canale cervicale³¹.

Le maggiori difficoltà nella diagnosi istologica di AIS sono l'esclusione di una possibile infiltrazione, la dia-

gnosi differenziale con lesioni benigne (metaplasia tubarica, cerviciti, reazione di Arias Stella, residui mesonefrici e l'iperplasia microghiandolare - frequente proprio nella donna giovane e che utilizza contraccettivi orali; regredisce dopo la loro sospensione), le problematiche alla differenziazione dai possibili precursori (displasie, iperplasia atipica)⁷

Il management

La diagnosi citologica impone lo studio del canale cervicale, con i noti limiti di affidabilità delle metodiche di indagine a disposizione¹⁴; 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;

Sulla base delle osservazioni anatomopatologiche è stata valutata la possibilità di eseguire per l'AIS una terapia conservativa come per le lesioni squamose di alto grado.

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^{10,12,13,19,23,32,33}, sempre che venga consapevolmente garantito il follow-up, mentre con margini positivi dovrà essere eseguito un recono^{18,33}.

La resezione deve tendere ad essere completa: un'altezza di 25 mm dovrebbe escindere la maggior parte degli AIS in margini indenni²⁵ anche se resezioni superiori a 20 mm di altezza potrebbero comportare una maggior frequenza di esiti stenotici.

Dati non recenti riportano come in donne di età inferiore ai 36 anni, l'estensione della lesione nel canale cervicale sembra essere significativamente inferiore. La resezione potrebbe così essere modulata ed essere quindi minore al fine proprio di minimizzare il rischio di stenosi.^{10,34}

Il significato dello stato dei margini nel cono in donne con AIS è fonte di dibattito. Donne isterectomizzate precocemente dopo il cono con margini positivi presentavano AIS residuo nell'utero asportato³²; comunque in letteratura il residuo di malattia nell'utero asportato viene segnalato fino al 23% se con margini del cono negativi^{24,32,35} e fino al 56-67% in presenza di margini positivi^{24,32,36,37}. Inoltre, in pazienti con margini positivi può essere riscontrato nell'utero asportato una lesione già invasiva^{32,33}, anche se il numero di casi riportati in letteratura è molto scarso per alcuni Autori¹² e più consistente per altri³⁵. Sebbene il rischio di adenocarcinoma invasivo nel follow-up sia maggiore rispetto alle donne della popolazione generale non

sembra corretto impostare una terapia più aggressiva solo in ragione di questi pochi casi riportati¹³. Anche quando si considerino le pazienti sottoposte a terapia conservativa, la possibilità di recidiva può arrivare quasi al 10% nei casi con margini negativi e fino al 30% in caso di margini positivi^{32,33}. Inoltre, tra le donne che avevano margini negativi le recidive sono state sempre in situ, mentre pazienti con margini positivi avrebbero un rischio aumentato non solo per recidiva di AIS ma anche per un adenocarcinoma invasivo^{36,38,39,40}. Ci sono però anche autori che non trovano differenze nella percentuale di recidive in relazione allo stato dei margini, e che si pongono il dubbio che il basarsi sullo stato dei margini possa portare a reinterventi (spesso isterectomie) inutili¹³ e che considerano la conizzazione associata ad un attento follow-up come un metodo sicuro indipendentemente dallo stato dei margini¹². A sostegno di questa linea volta ad eliminare isterectomie inutili è stato osservato che esiste una grande discrepanza in letteratura tra l'alto numero di casi con malattia residua nell'utero asportato a breve dal riscontro di AIS con margini positivi sul cono, e il basso numero di casi con recidiva di malattia a distanza di casi analoghi sottoposti solo a follow-up^{10,19,37}, in una condizione che sembrerebbe ripetere quanto già osservato per i coni con margini positivi nelle lesioni squamose intraepiteliali di alto grado. È infatti ipotizzabile che anche per l'AIS i processi riparativi e flogistici post-conizzazione possano eliminare i residui eventuali di AIS sui margini cruentati^{13,41}. I casi di recidiva di AIS dopo terapia conservativa potrebbero quindi essere sia residui di malattia in sede più alta dalla resezione conservativa eseguita, come pure essere nuove lesioni che si formano a livello della nuova zona di trasformazione⁴¹. Questi meccanismi spiegherebbero la scarsa correlazione esistente tra stato dei margini sul cono, la recidiva⁴¹ e l'alta variabilità di tempo riportata dai vari autori tra terapia conservativa e recidiva di AIS⁴¹.

La ricerca di eventuale malattia satellite eseguita in sede di conizzazione mediante curettage del canale cervicale dopo l'asportazione del pezzo resta ancora sotto discussione. A parte la scarsa frequenza di multifocalità, la metodica si è dimostrata scarsamente affidabile: è stata riscontrata positività per AIS nella successiva isterectomia in 18 su 27 pazienti con ECC negativo e in 10 su 13 pazienti con ECC positivo⁴².

Dall'insieme dei dati in letteratura ci sembra di poter consigliare il recono nei casi con margini positivi per AIS, evitando di ricorrere all'isterectomia nella donna in età fertile. Il management dopo il completamento del programma riproduttivo non è standardizzato, ci sono autori che ancora raccomandano l'isterectomia come trattamento definitivo, più sicuro di un follow-up che dovrebbe essere molto prolungato nel tempo³³. Alla donna in perimenopausa o in menopausa, con margini indenni sul cilindro escisso può essere propo-

sto 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^{32,33}. (Anche a margini liberi sul cono la frequenza di recidive è attorno al 10%³²).

Un dibattito irrisolto in letteratura riguarda la migliore modalità di esecuzione della conizzazione in presenza di AIS: secondo alcuni autori la conizzazione a lama fredda sarebbe preferibile rispetto alla LEEP, presentando una minor frequenza di margini positivi – 27.3% vs 57.1%³² e una minor quantità di recidive a distanza, secondo altri la LEEP con margini negativi sarebbe garanzia di trattamento ottimale¹⁸, secondo altri¹⁹ anche i casi di LEEP a margini negativi andrebbero sottoposti ad una seconda conizzazione a lama fredda. Una recente metanalisi non avrebbe riscontrato per contro differenze significative nella frequenza di malattia residua o di insorgenza di adenocarcinoma nel follow-up tra donne trattate con LEEP o con conizzazione a lama fredda⁴³. Il laser CO₂, con la possibilità di personalizzare la resezione e di escindere pezzi geometricamente cilindrici si è dimostrato altrettanto efficace, con un maggior rispetto dei tessuti sani¹³; un risultato simile è possibile attendersi con le resezioni con ago a radiofrequenza, anche se attualmente non sono presenti sufficienti dati in letteratura. Nel caso della LEEP giocherebbe a sfavore la minor profondità della resezione nel canale e la possibilità che la resezione avvenga in più frammenti, senza contare che, poiché la gran parte degli AIS viene riscontrata nel trattamento di lesioni squamose che sono identificate colposcopicamente, le resezioni già di per se non vanno a coinvolgere profondamente il canale¹⁸ e solitamente hanno una geometria conica o discoide più che cilindrica! Il letteratura gli Autori concordano sulla necessità che l'altezza del cono raggiunga i 25 mm^{12,19}, anche se per altri Autori non ci sarebbe alcun guadagno reale oltre i 20 mm di altezza³².

In caso di terapia conservativa il follow-up dovrà prevedere lo studio del canale mediante citologia con brush e curettage del canale cervicale¹⁸ ed essere almeno semestrale per 2 anni e quindi annuale per almeno i 5 anni successivi, anche se la comparsa di recidive tardive (recidive o nuove malattie?) impone un follow-up molto più prolungato.

Adenocarcinoma microinvasivo

Introduzione

In presenza di superamento della membrana basale l'adenocarcinoma cervicale viene stadato analogamente a quanto previsto per i carcinomi squamosi. Attualmente è in vigore la stadiazione FIGO di Montreal 1994 (pubblicata nel 1995)⁴⁴. Lo stadio IA viene comprende lesioni che presentino invasione

stromale fino a 5 mm e massima estensione lineare superficiale fino a 7 mm; questi casi sono quelli che rientrano nella definizione di tumore microinvasivo per questa sede anatomica, mentre lesioni che eccedono anche una sola di queste dimensioni rientrano nello stadio IB. A sua volta lo stadio IA viene suddiviso in IA1 per invasione stromale fino a 3 mm e in IA2 per invasione stromale da 3 fino a 5 mm. I gruppi di pazienti che ricadono nei diversi stadi IA1, IA2 e IB presentano ovviamente una diversa prognosi, tanto che ci sono Autori che hanno stabilito linee guida di management in base alla stadiazione FIGO, eventualmente integrata secondo alcuni dalla valutazione dell'infiltrazione degli spazi linfovaskolari, cercando così di individuare le donne in cui eseguire il trattamento conservativo. Se tutto ciò può essere generalmente condiviso per le lesioni squamose non è sicuramente chiarito per le lesioni ghiandolari, anche se la profondità di invasione⁴⁵ e meglio il volume tumore⁴⁶ sono in relazione alla sopravvivenza. Tra le difficoltà ci sono la minor frequenza di lesioni ghiandolari "microinvasive" rispetto a quelle squamose, con casistiche generalmente esigue che possono non permettere conclusioni generalizzabili. Viene anche ricordata la scarsa riproducibilità delle misurazioni dell'invasione stromale, data dalla presenza di ghiandole endocervicali normali nello stroma, e le diverse opinioni, non ancora definitivamente chiarite, sulla possibile diversa aggressività delle lesioni ghiandolari rispetto a quelle squamose^{47,48}. Solo recentemente sono comparsi studi che valutano adeguatamente la possibilità di metastasi linfonodali e parametriali in relazione al volume tumore degli adenocarcinomi microinvasivi, gli unici che ci possono chiarire la possibilità di eseguire terapie conservative in queste pazienti^{49,50,51}.

Anatomia patologica

Anche per l'adenocarcinoma invasivo, come per quello in situ, sono presenti diversi istotipi che possono essere interpretati anche come malattie diverse, non solo come patogenesi ma anche come prognosi: gli adenocarcinomi mucinosi, i più frequenti, comprendenti l'istotipo classico endocervicale, (circa il 70% di tutti gli adenocarcinomi endocervicali invasivi), e quelli endometrioidi, intestinale, villoghiandolare, il "minimal deviation adenocarcinoma" o adenoma maligno – che non è HPV correlato⁵². Più rari gli istotipi sierosi, a cellule chiare, e mesonefrici. Sono segnalate anche forme adeno-squamose. Le forme villoghiandolari sono generalmente a sviluppo esofitico, con solo moderata atipia citologica e a buona prognosi ma in casi con foci scarsamente differenziati o associati ad altri istotipi la prognosi può essere peggiore; l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari può essere non trascurabile con possibile interessamento linfonodale conseguente anche allo stadio IA⁵³.

Va notato come siano emerse recentemente segnala-

zioni dell'associazione tra l'iperplasia ghiandolare lobulare endocervicale – una lesione pseudoneoplastica considerata benigna, non correlata all'HPV, alle volte difficilmente differenziabile dal minimal deviation adenocarcinoma,⁵⁴ e di cui non è conosciuta soddisfacentemente la capacità di evoluzione - e l'adenocarcinoma invasivo sia di tipo mucinoso che di tipo endocervicale, e come in questi casi le lesioni neoplastiche associate fossero tutte distanti dalla zona di trasformazione e localizzate prevalentemente nella parte craniale del canale cervicale⁵⁵. Anche per l'adenocarcinoma di tipo endocervicale sarebbe stata segnalata la sovraespressione della p16, ovviamente per i casi HPV correlati²¹ ed è stato suggerita la possibile utilità della p16 per differenziare l'adenocarcinoma cervicale da quello endometriale nel curettage del canale cervicale⁵⁶. L'istotipo endocervicale HPV correlato esprime anche la Ki-67 e può essere associato a lesioni squamose; l'espressione della Ki-67 segnala un aumento dell'indice di proliferazione promosso dall'HPV².

Poiché l'infiltrazione iniziale nei casi di adenocarcinoma di istotipo endocervicale avviene a ridosso della GSC, la gran parte degli adenocarcinomi microinvasivi sarà localizzata subito cranialmente alla giunzione; ciò non sarà vero per gli altri istotipi, che possono insorgere indipendentemente in diversi settori del canale cervicale, e in una minor parte degli adenocarcinomi di istotipo endocervicale.

La diagnosi ed il management

La conizzazione eseguita per sospetto AIS, per sospetta neoplasia ghiandolare invasiva o anche nel 10-25% dei casi trattati per una lesione squamosa⁵⁷ 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 (anche da AIS) può essere considerata trattamento definitivo^{49,50,51,58,59}.

Si deve tenere presente che i margini di resezione negativi anche in questo caso non garantiscano da una recidiva di AIS (circa 10%) e anche, raramente, di adenocarcinoma invasivo: però la frequenza di recidive non sarebbe diversa da quella riscontrata nelle donne trattate conservativamente per AIS⁵¹. Anche nel caso dell'adenocarcinoma microinvasivo la lesione nella maggior parte dei casi insorge a ridosso della zona di trasformazione⁴⁹, soprattutto nel caso dell'istotipo mucinoso classico endocervicale. 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-up^{49,60}, anche se potrebbe esserci

secondo qualche Autore⁵⁹, ancora uno spazio per interventi che asportino i parametri. Un recentissimo studio di Balega valuta 48 casi allo stadio IA (IA1 + IA2) e 36 allo stadio IB1: tutte le pazienti sono state sottoposte ad isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica. Va precisato che, a sottolineare la difficoltà di stadiazione, l'esatta definizione dell'infiltrazione stromale è stata possibile solo su 84/98 pazienti che erano entrate nello studio. Nei casi allo stadio IA non è mai stata riscontrata positività parametricale o linfonodale, e nessuna paziente ha sviluppato recidiva, mentre la positività linfonodale è stata di 8/36 pazienti allo stadio IB1, con 6/36 recidive, con una differenza tra gli stadi fortemente significativa⁴⁹. In questa serie non è stata riscontrata ISLV nei casi allo stadio IA1⁴⁹. Precedentemente era stato riportato come per tumori di volume inferiore ai 500 mm³ non fossero state riscontrate recidive⁴⁶, mentre Ostor riporta solo 2/77 recidive allo stadio IA⁵⁰: va notato come si trattasse in un caso di un primitivo con volume >500 mm³ e nell'altro di una "recidiva" squamosa, e quindi di una seconda malattia. Va ricordato che non sono reperibili sufficienti dati in letteratura per suggerire il trattamento conservativo allo stadio IA2, e che anche allo stadio IA1 senza infiltrazione degli spazi linfovaskolari sono segnalati casi anedottici di recidiva^{48,61}, mentre sta emergendo come istotipi diversi (endometrioidi, intestinale) potrebbero necessitare di approcci terapeutici diversi⁶², anche per la diversa localizzazione nel canale cervicale e per la diversa prognosi, con diversa possibilità di trattamento conservativo -peraltro le casistiche relative a questi istotipi sono poco numerose e non permettono di dare indicazioni sicure-. 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 andando a demolire quindi i parametri, allo stadio IA.: su 126 casi sottoposti ad isterectomia radicale Ostor non ha mai riscontrato interessamento parametricale⁶⁰, e ugualmente viene riportato da Balega su altri 48 casi⁴⁹. Va però considerato come i casi IA2 siano molto pochi in queste casistiche. È indicata la linfadenectomia nei casi con infiltrazione degli spazi linfovaskolari o nei casi allo stadio IA2, anche se la positività complessiva dei linfonodi riscontrata da Ostor su 219 casi è del 2%⁶⁰ mentre per altri Autori non sarebbe indicata comunque la linfadenectomia nei casi con infiltrazione inferiore a 5 mm⁴⁹. Sempre allo stadio IA non è stata mai riscontrata metastatizzazione ovarica -0/155 casi(60) e 0/48 casi(41)-, per cui in caso di isterectomia in donna in età fertile non è indicata l'asportazione delle ovaie. A mettere qualche dubbio in proposito è la recentissima segnalazione del riscontro sincrono o metacrono ad un adenocarcinoma di tipo endocervicale di un tumore ovarico, generalmente ritenuto primitivo, ma rivelatosi poi correlato alla neoplasia cervicale in seguito

alla positività di entrambi i tumori per la p16 e per lo stesso tipo di HPV⁶³: questo studio riporta 10 casi, di cui 2 in presenza di adenocarcinoma endocervicale microinvasivo (stadio IA1); peraltro la coesistenza dell'infezione da HPV di per se non indica che la malattia ovarica sia una "metastasi" di quella endocervicale.

In definitiva anche per l'adenocarcinoma microinvasivo le decisioni terapeutiche dovrebbero essere prese sulla base delle dimensioni (profondità ed estensione lineare) delle lesioni a alla presenza dell'infiltrazione degli spazi linfovaskolari, elementi che possono essere valutati solo con un attento studio anatomopatologico di un cono adeguato⁶⁴.

Va ricordata la difficoltà di definire esattamente la profondità di invasione negli adenocarcinomi iniziali dell'endocervice, e come nella letteratura internazionale su questo fondamentale fattore siano presenti pareri discordi che vanno ad aggiungersi a quelli presenti anche per i carcinomi microinvasivi squamosi, come ad esempio la standardizzazione del campionamento sul cono o la metodica di ricerca e valutazione dell'ISLV.

Purtroppo dobbiamo constatare che le nostre conoscenze non sono in grado di garantirci un outcome sempre positivo in tutti i casi di pazienti affette da adenocarcinoma microinvasivo, e che sono state descritte metastasi linfonodali⁶¹, recidive e morti anche in casi con infiltrazione fino ad 1 mm, anche se molto rari, e anche se era stata fatto un intervento radicale.

È probabile che diversi istotipi possano avere prognosi diverse in funzione di una diversa propria aggressività biologica - a tutt'oggi non sicuramente identificabile mediante marcatori (biochimici o istologici) sicuramente affidabili allo stadio IA -più che da valutazioni dimensionali⁵³. Ma nel presente sono solo le dimensioni del tumore e alcune caratteristiche istologiche (ISLV etc) che sono state validate nella previsione della prognosi.

Esiste quindi un rischio residuo attualmente non sicuramente eliminabile, ma che proprio per questo non giustifica assolutamente il ricorso ad interventi radicali nei casi dove questi non siano chiaramente indicati.

Riferimenti bibliografici

- Visiolin C.B., Zappa M., Ciatto S., Iossa, Crocetti E.: Increasing trends of cervical adenocarcinoma incidence in Central Italy despite extensive screening programme. *Cancer detect Prev* 2004; 28(6): 461-4
- Cambruzzi E., Zettler C.G., Alexandre C.O.P.: Expression of Ki-67 and squamous Intraepithelial lesions are related with HPV in endocervical adenocarcinoma. *Pathol Oncol Research* 2005; 11(2): 114-120
- Oliveira E.R., Derchain S.F., Rabelo-swantos S.H., Westin M.C., Zefirino L.C., Campos E.A., Syrjanen K.J.: Detection of high-risk human papillomavirus (HPV) DNA by Hybrid Capture II in women referred due to atypical glandular cells in the primary screening. *Diagn Cytopathol* 2004;31(1):19-22
- Madeleine N.M., Daling J.R., Schwartz S.M., Shere K., McKnight B., Carter J.J., Wipf G.C., Critchlow C.W., Mc Dougall J.K., Galloway D.A.: Human papilloma virus and long term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10:171-7
- Lee K.R.: Should pathologists diagnose endocervical preneoplastic lesions "less than" adenocarcinoma in situ? Counterpoint. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22:22-24
- Ioffe O.B., Sagae S., Moritani S., Dahamouh L., Chen T.T., Silvelberg S.G.: Proposal of a new scoring scheme for the diagnosis of noninvasive endocervical glandular lesions. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:452-60
- Tranbaloc P.: Adenocarcinome in situ de l'endocol. Difficultés du diagnostic cyto-histologique. *Gynecol Obstet Fertil* 2002 ;30:308-15
- Ioffe O.B., Sagae S., Moritani S., Dahamouh L., Chen T.T., Silvelberg S.G.: Symposium part 3: Should pathologists diagnose endocervical preneoplastic lesion "less than" adenocarcinoma in situ? Point. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22:18-21
- El Ghobashy A.A., Shaaban A.M., Herod J, Innes J., Prime W., Simo Herrington C.: Overexpression of cyclins A and A as markers of neoplastic glandular lesion of the cervix. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 628-34
- Shin C.H., Schorge J.O., Lee K.R., Sheets E.E.: Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;79:6-10
- Omnes S., Morice P., Rouzier R., Pautier P., Pomel C., Lhomme C., Haie-Meder C., Duvillard P., Castaigne D.: Modèles et limites du traitement conservateur des adenocarcinomes in situ du col utérin: analyse de neuf cas et revue de la littérature. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 2003 ;31 :912-919
- Ostor A.G., Duncan A., Quinn M., Rome R.: Adenocarcinoma in situ of the cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000; 79:207-10
- 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
- Sopracordevole F.: Percorso diagnostico terapeutico delle pazienti con lesioni ghiandolari. *La Colposcopia in Italia* 2004;3:5-11
- Ruba S., Schoolland M., Allpress S., Sterret G.: Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. *Cancer* 2004;102(5):280-7
- Sharpless K.E., Schnatz F., Mandavilli S., Greene J.F., Sorosky J.I.: Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet & Gynecol* 2005;105:494-500
- 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, pp 315-16
- Bryson P., Stulberg R., Shepherd L., McLelland K., Jeffrey J.: Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? *Gynecol Oncol* 2004;93:465-8
- Krivak T.C., Rose G.S., McBroom J.W., Carlson J.W., Winter W.E., Kost E.R.: Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Survey* 2001;56:567-75
- Sopracordevole F., Mendizza A.: Lesioni ghiandolari endocervicali occulte intraepiteliali o invasive e terapia delle H-SIL. In: A. Vecchione, C Villani, A Frega Eds: *Patologia cervicovaginale. Atti del XVII Congresso della SICPCV*. Masson Ed, Milano 2002, pp 175-176
- Scorge J.O., Lea J.S., Elias K.J., Rajanbabu R., Coleman R.L., Miller D.S., Ashfaq R.: P16 as a molecular biomarker of cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):668-73
- Murphy N., Heffron C.C., King B., Ganugupati U.G., Ring M., Mc Guinness E., Sheils O., O'leary J.J.: P16^{INK4A} positività in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem. *Virchows Arch* 2004;445(12):610-615
- Andersen E.S., Arffmann E.: Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 1989;35:1-7
- Goldsten N.S., Mani A.: The status and distance of cone biopsy margins as a predictor of excision adequacy for endocervical adenocarcinoma in situ. *Anat Pathol* 1998;109:727-32
- Bertrand M., Likrisch GM, Colgan TJ: The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: Implications for treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:21-25
- Yasuda M., Tanaka K., Kurose T., Sasgawa M., mando 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
- Richard R.M., Fu Y.S., Winkler B.: Pathology of cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia. In: *Gynecologic Oncology. Fundamentals principles and Clinical Practice*. Coppleston M. Editor, Churchill Livingstone, 1992, pp 566-568
- Azodi M., Chambers S.K., Rutherford T.J., Kohorn E.I., Schwartz P.E., Chambers J.T.: Adenocarcinoma in situ of the cervix: Management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 348-353
- Kennedy AW, Eltabbakh GH, Biscotti CV, Wirth S: Invasive adenocarcinoma of the cervix following LLETZ (large loop excision of the transformation zone) for adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 274-277
- Hocking GR, Hayman JA, Ostor AG: Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix progressing to invasive adenocarcinoma. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1996; 36: 218.220
- Lee K.R., Flynn C.E.: Early invasion adenocarcinoma of the cervix. *Cancer* 2000; 89: 1048-55
- Kennedy A.W., Biscotti C.V.: Further study of the management of cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002;86:361-64
- Soutter W.P., Haidopoulos D., Gornall R.J., McIndoe G.A., Fox J., Mason W.P., Flanagan A., Nicholas N., Barker F., Abrahams J., Lampert I., Sarhanis P.: Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix safe? *BJOG* 2001;108(11):1184-9
- Nicklin JL, Wright RG, Samaratunga H, Cox NC, Ward BG: 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. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991; 31:179-183
- SOGC Clinical Practice Guidelines. Guidelines on adenocarcinoma in situ of the cervix: clinical features and review of management. *J SOGC* 1999;77:699-706
- McHale M.T., Le T.D., Burger R.A., Gu M., Rutgers J.L., Monk B.J.: Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 2001;98:726-31
- Cullimore J.E., Luesley D.M., Rollason T.P., Byrne P., Buckley C.H., Anderson M., Williams D.R., Waddell C., Hudson E., Shafi M.I.: A prospective study of conization in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN)- a preliminary report. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:314-18

38. Kennedy A.W., El Tabbakh G.H., Biscotti C.V., Wirth S.: Invasive adenocarcinoma of the cervix following LLETZ (Large loop excision of the transformation zone) for adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 1995;58:274-7
39. Wolf J.K., Levenback C., Malpica A., Morris M., Burke T., Mitchell M.F.: Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Gynecol Oncol* 1996;88:82-6
40. Maini M., Lavie O., Comerci G., Cross P.A., Bolger B., Lopes A., Monaghan J.M.: The management and the follow-up of patients with high grade cervical glandular intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:287-91
41. Goldstein N.S.: An investigation of the mechanisms underlying the disparity between rate of residual endocervical adenocarcinoma in situ (AIS) in hysterectomy specimens and clinical failure rate following conservatively treated AIS. *Am J Clin Pathol* 2004;122(4):540-5
42. 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
43. Cutler J.B., Abulafia O., Gandia J., Lee-McBrien C.: Metanalysis comparing cold knife cone biopsy and loop electrosurgical excision procedures in the treatment of adenocarcinoma in situ. Abstract from 31st Annual Meeting of SOGO. *Gynecol Oncol* 2000;76:238-9
44. Creasman W.T.: New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;58:157-8
45. Berek J.S., Hacker N.F., Fu Y.S., Sokale J.R., Leuchter R.C., Lagasse L.: Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival. *Obstet Gynecol* 1985;65:46-52.
46. Kasper H.G., Din T.V., Dorethy M.G., Hannigan E.V., Kumar D.: Clinical implications of tumor volume measurement in stage I adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1993;81:296-300
47. Hopkins M.P., Morley G.W.: A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991;77:912-7
48. Utsugi K., Shimizu Y., Akiyama F., Hasumi K.: Is the invasion depth in millimeters valid to determine the prognosis of the early invasive cervical adenocarcinoma? A case of recurrent FIGO stage IA1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;82(1):205-7
49. Belega J., Michael H., Hurteau J., Moore D.H., Santiesteban J., Sutton G.P., Look K.Y.: The risk of nodal metastasis in early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(1):104-9
50. Ostor A., Rome R., Quinn M.: Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 77 women. *Obstet Gynecol* 1997;89:88-93
51. 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
52. Xu J.Y., Hashi A., Kondo T., Yuminamochi T., Nara M., Hashi K., Murata S., Katoh R., Hoschi K.: absence of human papillomavirus infection in minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(3):296-302
53. Fadare O., Zheng W.: Well-differentiated papillary villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix with a focal high-grade component: is there a need for reassessment? *Virchows Arch* 2005; 9:1-5
54. Tsuda H., Mikami Y., Kaku T., Hasegawa T., Akiyama F., Ohischi Y., Sasajima Y., Kamasatsu T.: Reproducible and clinically meaningful differential diagnosis is possible between lobular endocervical dysplasia and "adenoma malignum" based on common histopathological criteria. *Pathol Int* 2005;55(7):412-8
55. Kondo T., Hashi A., Murata S.I., Nakazawa T., Yuminamochi T., Nara M., Hoshi K., Katoh R.: Endocervical adenocarcinoma associated with lobular endocervical glandular hyperplasia: a report of four cases with histochemical and immunohistochemical analyses. *Mod Pathol* 2005; doi:10.1038/modpathol.3800403 (advanced online publication)
56. Ansari-Lari M.A., Staebler A., Zaino R.J., Shah K.V., Ronnett B.M.: Distinction of endocervical and endometrial adenocarcinomas: Immunohistochemical p16 expression correlated with human papillomavirus (HPV) DNA detection. *Am J Surg Pathol* 2004;28(7):160-7
57. Messing M.J., Gallup D.G.: Adenocarcinoma of the cervix – clinical features and management. In: Rubin S., Hoskins W.J. eds. *Cervical Cancer and Preinvasive Neoplasia*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers 1996, 263-273.
58. 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
59. Schorge J.O., Knowles L.M., Lea J.S.: Adenocarcinoma of the cervix. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(2):119-27
60. Ostor A.G.: Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(1):29-38
61. 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
62. Zaino R.J.: Glandular lesions of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2000;13(3):261-74
63. Elishaev E., Gilks C.B., Miller D., Srodon M., mKurman R.J., Ronnett B.M.: Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005;29(3):281-94
64. Zaino R.J.: Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21(4):314-26